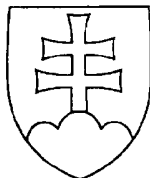


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 918

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 295/135
C07D 295/155
C07D 211/26
C07D 211/34
C07C 237/24
A61K 31/495
A61K 31/445

- (21) Číslo prihlášky: **1883-99**
(22) Dátum podania prihlášky: **15. 7. 1998**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **4. 5. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2004**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9702799-9**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **25. 7. 1997**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **SE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 7. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **07/2000**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **27. 4. 2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/SE98/01390**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/05134**

(73) Majiteľ: **ASTRA AKTIEBOLAG, Södertälje, SE;**

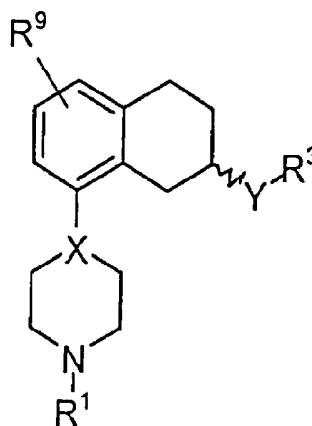
(72) Pôvodca: **Berg Stefan, Södertälje, SE;**
Linderberg Mats, Södertälje, SE;
Ross Svante, Södertälje, SE;
Thorberg Seth-Olov, Södertälje, SE;
Ulf Bengt, Södertälje, SE;

(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Substituované deriváty 1,2,3,4-tetrahydronaftalénu, spôsob ich prípravy, medziprodukty na ich prípravu, farmaceutické prípravky s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:

Opisujú sa deriváty piperidyl- alebo piperaziny- substituovaného-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu všeobecného vzorca (I), v ktorom X znamená N alebo CH; Y predstavuje NR²CH₂, CH₂-NR², NR²-CO, CO-NR² alebo NR²SO₂, kde R² znamená H alebo C₁-C₆-alkyl; R¹ predstavuje H, C₁-C₆-alkyl alebo C₃-C₆-cykloalkyl; R³ znamená C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl alebo (CH₂)_n-aryl, kde arylom je fenyl alebo heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S, ktorý môže byť mono- alebo di-substituovaný, n znamená 0 až 4; R⁹ predstavuje C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, halogén, CN, CF₃, OH, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, NR⁶R⁷, SO₃CH₃, SO₃CF₃, SO₂NR⁶R⁷, nesubstituovaný alebo substituovaný heterocyklický alebo heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N a O, kde substituent/substituenty je/sú C₁-C₆-alkyl; alebo COR⁸, pričom R⁶, R⁷ a R⁸ sú definované skôr, ako (R)-enantioméry, (S)-enantioméry alebo racemáty vo forme voľnej zásady alebo farmaceuticky prijateľných solí, spôsob ich prípravy, farmaceutické kompozície obsahujúce uvedené terapeuticky účinné zlúčeniny a použitie uvedených účinných zlúčenín na výrobu liekov na liečenie.



(I)

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka derivátov piperidyl- alebo piperaziny-substituovaného-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu, ako (*R*)-enantiomérov, (*S*)-enantiomérov alebo racemátov vo forme voľnej zásady alebo jej farmaceuticky prijateľných solí spôsobu ich prípravy, farmaceutických kompozícií, ktoré obsahujú uvedené terapeuticky účinné zlúčeniny a použitia uvedených účinných zlúčenín pri liečbe.

Predmetom vynálezu je poskytnúť zlúčeniny na terapeutické použitie, predovšetkým zlúčeniny, ktoré majú selektívny účinok na podskupinu 5-hydroxy-tryptamínových receptorov, označujúcich h5-HT_{1B}-receptor (pôvodne nazývaný ako 5-HT_{1Dβ}-receptor) u cicavcov vrátane človeka.

Účelom predloženého vynálezu je tiež poskytnúť zlúčeniny s terapeutickým účinkom po orálnom podávaní.

Doterajší stav techniky

Rozličné triedy derivátov piperaziny-substituovaného benzamilidu, ako antagonistov 5-HT_{1D}, sú okrem iného opísané v EP 533266, EP 533267, EP 533268, GB 2273930 a WO 95/11243.

WO 94/13659 opisuje mimoriadne širokú triedu kondenzovaných benzozlúčenín, obsahujúcich na aromatickom kruhu para-substituovaný piperidylový alebo piperazinylový zvyšok, o uvedenej triede zlúčenín sa uvádza, že sa viaže ku 5-HT_{1A} receptoru.

WO 94/21619 opisuje úplný aromatický naftalénový kruhový systém, ktorý môže byť substituovaný piperidylovou alebo piperazinylovou skupinou, uvedené zlúčeniny sa udávajú ako silné serotonínové (5HT₁) agonisty a antagonisty.

EP 402923 opisuje 2-aminoalkylovým alebo alkylénaromatickým zvyškom substituované deriváty 1,2,3,4-tetrahydronaftalénu, ktoré sú okrem toho substituované dusíkom v polohe 5 na tetralínovom kruhu, pričom uvedené zlúčeniny pôsobia ako agonisty dopamínu.

Podstata vynálezu

Rozličné ochorenia centrálnej nervovej sústavy, ako je depresia, úzkosť a podobne, sa javia, že sú zapríčinené poruchou neurotransmitterov noradrenalinu (NA) a 5-hydroxytryptamínu (5-HT), z ktorých posledne uvedený je známy tiež ako serotónin. O liekoch, ktoré sa najčastejšie používajú na liečenie depresie sa predpokladá, že vplyvajú na zlepšenie neurotransmisie jedného alebo oboch týchto fyziologických agonistov. Javí sa, že zvýšenie 5-HT neurotransmisie primárne ovplyvňuje depresívnu náladu a úzkosť, zatiaľ čo zvýšenie neurotransmisie noradrenalinu ovplyvňuje symptómy retardácie vyskytujúce sa u depresívnych pacientov. Vynález sa týka zlúčenín, ktoré majú vplyv na 5-HT neurotransmisiu.

Jestvuje názor, že aktivita serotónínu, alebo 5-HT, je zapojená do mnohých rozličných typov psychiatrických ochorení. Napríklad predpokladá sa, že zvýšenie aktivity 5-HT je spojené s úzkosťou, zatiaľ čo zníženie uvoľňovania 5-HT sa spája s depresiou. Okrem toho sa preukázal podiel serotónínu na pri takých rozmanitých stavoch, ako sú poruchy stravovania, gastrointestinálne poruchy, kardiovaskulárna regulácia a sexuálne správanie.

5-HT Receptory

Rozličné účinky 5-HT sa môžu týkať skutočnosti, že serotonergné neuróny stimulujú sekréciu niektorých hor-

mónov, napríklad kortizolu, prolaktínu, β-endorfinu, vazopresínu a ďalších. Javí sa, že sekrécia týchto ďalších hormónov je regulovaná na špecifickej báze niekoľkými rozdielnymi 5-HT (serotonínovými) podtypmi receptora. Pomocou metód molekulevej biológie, z dôvodu označenia boli tieto receptory klasifikované ako 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ a 5-HT₇ kde 5-HT₁ receptor sa ďalej delí na 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} a 5-HT_{1F} podtypy. Každý podtyp receptora zahrnuje rozličnú funkciu serotónínu a má rozličné vlastnosti.

Regulácia 5-HT transmisie

Uvoľňovanie 5-HT v nervových zakončeniach je regulované spätnou väzbou dvomi rozličnými podtypmi 5-HT receptorov. Inhibičné 5-HT_{1A} autoreceptory sú umiestnené na telesách buniek v raphé nuclei, ktoré pri stimulácii prostredníctvom 5-HT znižujú šírenie impulzu v 5-HT neurónoch a týmto znižujú uvoľňovanie 5-HT v nervových zakončeniach. Iný podtyp inhibičných 5-HT receptorov je umiestnený na 5-HT nervových zakončeniach, h5-HT_{1B} receptory (u hlodavcov r5-HT_{1B} receptory), ktoré regulujú synaptickú koncentráciu 5-HT riadením množstva 5-HT, ktoré sa uvoľňuje. Antagonista týchto terminálnych autoreceptorov teda zvyšuje množstvo 5-HT uvoľnené nervovými impulzmi, čo sa preukázalo tak v *in vitro*, ako aj v *in vivo* experimentoch.

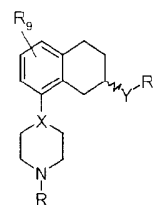
Použitie antagonistu terminálneho h5-HT_{1B} autoreceptora bude teda zvyšovať synaptickú 5-HT koncentráciu a zlepšovať transmisiu v 5-HT systéme. Takto by sa mohol vytvárať antidepresívny účinok, ktorý by ho robil využitelným ako liečivo pri depresii.

Jestvujú tiež ďalšie lokalizácie podtypu h5-HT_{1B} receptora. Veľká časť týchto postsynaptických receptorov sa javí, že je umiestnená na nervových zakončeniach iných neuronálnych systémov (takzvané heteroreceptory). Pretože h5-HT_{1B} receptor sprostredkuje inhibičné reakcie antagonistu tohto podtypu receptora by mohol taktiež zvyšovať uvoľňovanie iných neurotransmitterov ako 5-HT.

Zlúčeniny majúce h5-HT_{1B} aktivitu sa môžu na základe dobre známych a uznávaných farmakologických testov rozdeliť na komplexné agonisty, čiastočné agonisty a antagonisty.

Cieľom predloženého vynálezu je poskytnúť zlúčeniny, ktoré majú selektívny účinok na h5-HT_{1B} receptor, výhodne antagonistické vlastnosti, ako aj dobrú biologickú dostupnosť. Skúmal sa účinok na ďalšie receptory, zvolené napríklad z 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, D₁, D_{2A}, D₃, α₁ a α₂ receptora.

V súlade s uvedeným sa predložený vynález týka zlúčenín všeobecného vzorca (I)



(I)

v ktorom

X znamená N alebo CH;

Y predstavuje NR²CH₂, CH₂-NR², NR²-CO, CO-NR² alebo NR²SO₂;

kde R² znamená H alebo C₁-C₆-alkyl;

R¹ predstavuje H, C₁-C₆-alkyl alebo C₃-C₆-cykloalkyl;

R³ znamená C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl alebo (CH₂)_n-aryl,

pričom arylom je fenyl alebo heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S a ktorý môže byť mono- alebo di-substituovaný s R⁴ a/alebo R⁵;

pričom R⁴ znamená H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, halogén, CN, CF₃, OH, C₁-C₆-alkoxy, NR⁶R⁷, OCF₃, SO₃CH₃, SO₃CF₃, SO₂NR⁶R⁷, fenyl, fenyl-C₁-C₆-alkyl, fenoxy, C₁-C₆-alkylfenyl, prípadne substituovaný heterocyklický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O, S, SO a SO₂, pričom substituent/substituenty je/sú zvolené zo skupiny zahrnujúcej C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl a fenyl-C₁-C₆-alkyl, prípadne substituovaný heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S, pričom substituent/substituenty je/sú zvolené zo skupiny zahrnujúcej C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl a fenyl-C₁-C₆-alkyl, alebo COR⁸;

kde R⁶ znamená H, C₁-C₆-alkyl alebo C₃-C₆-cykloalkyl;

R⁷ predstavuje H, C₁-C₆-alkyl alebo C₃-C₆-cykloalkyl;

R⁸ znamená C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, CF₃, NR⁶R⁷, fenyl, heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S alebo heterocyklický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy vybrané z N, O, S, SO a SO₂;

kde R⁵ znamená H, OH, CF₃, OCF₃, halogén, C₁-C₆-alkyl alebo C₁-C₆-alkoxy;

n predstavuje 0 až 4; a

R⁹ znamená C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, halogén, CN, CF₃, OH, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, NR⁶R⁷, SO₃CH₃, SO₃CF₃, SO₂NR⁶R⁷, nesubstituovaný alebo substituovaný heterocyklický alebo heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S, kde substituentom/substituentmi je/sú C₁-C₆-alkyl alebo COR⁸; pričom R⁶, R⁷ a R⁸ sú definované skôr,

ako (R)-enantioméry, (S)-enantioméry alebo racemát vo forme voľnej zásady alebo farmaceuticky prijateľnej soli alebo jej solvátu, ktoré majú vysoký selektívny účinok na h5-HT_{1B} receptor a taktiež majú postačujúcu biologickú dostupnosť po orálnom podávaní.

V predložení kontexte C₁-C₆-alkyl môže byť lineárny alebo rozvetvený. C₁-C₆-alkylom môže byť metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, sek-butyl, terc-butyl, n-pentyl, izopentyl, terc-pentyl, neo-pentyl, n-hexyl alebo izohexyl

V predložení kontexte C₁-C₆-alkoxy môže byť lineárny alebo rozvetvený. C₁-C₆-alkoxylom môže byť metoxy, etoxy, n-propoxy, izopropoxy, n-butoxy, izobutoxy, sek-butoxy, terc-butoxy, n-pentyloxy, izopentyloxy, terc-pentyloxy, neo-pentyloxy, n-hexyloxy alebo izohexyloxy.

V predložení kontexte C₃-C₆-cykloalkylom môže byť cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl alebo cyklohexyl.

V predložení kontexte halogénom môže byť fluór, chlór, bróm alebo jód.

V predložení kontexte heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S výhodne znamená 5- alebo 6-členným hetero-aromatickým kruhom a môže ním byť furyl, imidazolyl, izoxazolyl, izotiazolyl, oxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrol, tiazolyl alebo tienyl. Heteroaromatický kruh môže byť buď substituovaný alebo nesubstituovaný.

V predložení kontexte heterocyklický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy vybrané z N, O, S, SO a SO₂ môže prípadne obsahovať karbonylovú funkciu a predstavuje výhodne 5-, 6- alebo 7-členný heterocyklický kruh,

ktorým môže byť imidazolidinyl, imidazoliny, morfolinyl, piperazinyl, piperidyl, piperidonyl, pyrazolidinyl, pyrazoliny, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyranil, tiomorfolinyl, výhodne piperidino, 1-piperazinyl, morfolino, tiomorfolino a 4-piperidon-1-yl.

Výhodné uskutočnenie vynálezu sa týka zlúčenín vzorca (I), v ktorom Y znamená NHCO alebo CONH, t. j. amidy. Z týchto zlúčenín, zlúčeniny, v ktorých R⁹ predstavuje C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, OCHF₂ alebo OCH₂F a R³ znamená nesubstituovaný fenyl alebo mono- alebo di-substituovaný fenyl, a predovšetkým orto-, meta- alebo para- substituovaný fenyl, a predovšetkým také zlúčeniny, v ktorých substituent R⁴ znamená fenyl, fenyl-C₁-C₆-alkyl, cyklohexyl, piperidino, 1-piperazinyl, morfolino, CF₃, 4-piperidon-1-yl, n-butoxy alebo COR⁸, kde R⁸ znamená fenyl, cyklohexyl, 4-piperidon-1-yl, 1-piperazinyl, morfolino, CF₃, piperidino alebo NR⁶R⁷, sú výhodné.

Príkladmi kombinácií substituentov sú:

X znamená N, Y znamená CONR², R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená CH₂fenyl, R⁹ znamená CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇;

X znamená CH, Y znamená CONR², R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená fenyl, R⁴ znamená fenyl, fenylmetyl alebo fenyletyl, R⁵ znamená H, R⁹ znamená OCH₃;

X znamená CH, Y znamená CONR², R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená CH₂fenyl, R⁴ znamená piperidino, R⁵ znamená H, R⁹ znamená CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇;

X znamená N, Y znamená NR²CO, R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená (CH₂)₂-fenyl, R⁴ znamená piperidino, R⁵ znamená H, R⁹ znamená OCH₃;

X znamená CH, Y znamená NR²CO, R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená (CH₂)₂-fenyl, R⁴ znamená morfolino, R⁵ znamená H, R⁹ znamená CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇;

X znamená CH, Y znamená CONR², R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená fenyl, R⁴ znamená morfolino, R⁵ znamená H, R⁹ znamená OCH₃;

X znamená CH, Y znamená CONR², R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená (CH₂)₂-fenyl, R⁴ znamená piperidino, R⁵ znamená H, R⁹ znamená CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇;

X znamená CH, Y znamená NR²CO, R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená CH₂fenyl, R⁴ znamená fenyl, fenylmetyl alebo fenyletyl, R⁵ znamená H, R⁹ znamená OCH₃;

X znamená N, Y znamená CONR², R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená fenyl, R⁹ znamená CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇;

X znamená N, Y znamená CONR², R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená (CH₂)₂-fenyl, R⁴ znamená piperidino, R⁵ znamená H, R⁹ znamená OCH₃;

X znamená CH, Y znamená CONR², R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená fenyl, R⁴ znamená piperidino, R⁵ znamená H, R⁹ znamená OCH₃;

X znamená N, Y znamená CONR², R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená fenyl, R⁴ znamená COR⁸, R⁸ znamená cyklohexyl, R⁹ znamená CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇;

X znamená N, Y znamená NR²CO, R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená CH₂fenyl, R⁴ znamená morfolino, R⁵ znamená H, R⁹ znamená OCH₃;

X znamená N, Y znamená CONR², R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená (CH₂)₂-fenyľ, R⁴ znamená fenyľ, fenylmetyl alebo fenyletyľ, R⁵ znamená H, R⁹ znamená CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇;

X znamená CH, Y znamená NR²CO, R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená fenyľ, R⁴ znamená morfolino, R⁵ znamená H, R⁹ znamená OCH₃;

X znamená CH, Y znamená CONR², R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená fenyľ, R⁴ znamená fenyľ, fenylmetyl alebo fenyletyľ, R⁵ znamená H, R⁹ znamená CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇;

X znamená N, Y znamená NR²CO, R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená fenyľ, R⁴ znamená COR⁸, R⁸ znamená morfolino, R⁹ znamená CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇;

X znamená CH, Y znamená CONR², R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená (CH₂)₂-fenyľ, R⁴ znamená morfolino, R⁵ znamená H, R⁹ znamená CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇;

X znamená CH, Y znamená CONR², R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená (CH₂)₂-fenyľ, R⁴ znamená fenyľ, fenylmetyl alebo fenyletyľ, R⁵ znamená H, R⁹ znamená CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇;

X znamená N, Y znamená NR²CO, R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená fenyľ, R⁹ znamená CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇;

X znamená N, Y znamená CONR², R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená CH₂-fenyľ, R⁴ znamená fenyľ, fenylmetyl alebo fenyletyľ, R⁵ znamená H, R⁹ znamená CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇;

X znamená CH, Y znamená NR²CO, R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená CH₂-fenyľ, R⁴ znamená morfolino, R⁵ znamená H, R⁹ znamená CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇;

X znamená CH, Y znamená CONR², R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená (CH₂)₂-fenyľ, R⁴ znamená piperidino, R⁵ znamená H, R⁹ znamená OCH₃;

X znamená N, Y znamená NR²CO, R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená (CH₂)₂-fenyľ, R⁴ znamená morfolino, R⁵ znamená H, R⁹ znamená OCH₃;

X znamená CH, Y znamená NR²CO, R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená (CH₂)₂-fenyľ, R⁴ znamená fenyľ, fenylmetyl alebo fenyletyľ, R⁵ znamená H, R⁹ znamená CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇;

X znamená N, Y znamená CONR², R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená CH₂-fenyľ, R⁴ znamená piperidino, R⁵ znamená H, R⁹ znamená CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇;

X znamená CH, Y znamená CONR², R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená (CH₂)₂-fenyľ, R⁹ znamená CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇;

X znamená CH, Y znamená NR²CO, R¹ znamená H, CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇, R² znamená H, R³ znamená CH₂-fenyľ, R⁴ znamená fenyľ, fenylmetyl alebo fenyletyľ, R⁵ znamená H, R⁹ znamená CH₃, C₂H₅ alebo C₃H₇;

Výhodnými zlúčeninami sú:

(*R*)-*N*-[5-metoxymetyl-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid;

(*R*)-*N*-[5-bróm-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-trifluórmetyl-benzamid;

(*R*)-*N*-[5-bróm-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolino-benzamid;

(*R*)-*N*-[5-bróm-8-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid;

(*R*)-*N*-[5-hydroxy-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-butoxy-benzamid;

(*R*)-*N*-[5-metoxo-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolino-benzamid;

(*R*)-*N*-[5-metoxo-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolino-karbonylbenzamid;

(*R*)-*N*-[5-metyl-8-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid;

(*R*)-*N*-[5-bróm-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolino-karbonylbenzamid;

N-(4-morfolinofenyľ)-8-(4-metyl)piperazinyl)-5-metoxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxamid;

N-(morfolinokarbonylfenyľ)-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-5-metoxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-karboxamid;

(*R*)-*N*-[5-etyl-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolino-benzamid;

(*R*)-*N*-[5-etyl-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-(morfolino-karbonyl)benzamid;

(*R*)-*N*-[5-difluórmetoxo-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid; a

(*R*)-*N*-[5-metyl-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolino-benzamid.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú vo forme racemátu alebo (*R*)- alebo (*S*)-enantioméru vo forme voľnej zásady alebo farmaceuticky prijateľnej soli alebo jej solvátu. Zlúčeniny vo forme (*R*)-enantioméru sú výhodné.

Na vytvorenie netoxických farmaceuticky prijateľných kyslých adičných solí zlúčenín podľa tohto vynálezu sa môžu použiť tak organické, ako aj anorganické kyseliny. Příkladnými kyselinami sú kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina šťavelová, kyselina chlorovodíková, kyselina mravčia, kyselina bromovodíková, kyselina citrónová, kyselina octová, kyselina mliečna, kyselina vínna, kyselina dibenzoylvínna, kyselina diacetylvínna, kyselina palmoová, kyselina etándi-sulfónová, kyselina amidosulfónová, kyselina jantárová, kyselina propiónová, kyselina glykolová, kyselina jabľčná, kyselina glukonová, kyselina pyrohroznová, kyselina fenylactová, kyselina 4-aminobenzoová, kyselina antranilová, kyselina salicylová, kyselina 4-aminosalicylová, kyselina 4-hydroxybenzoová, kyselina 3,4-dihydroxybenzoová, kyselina 3,5-dihydroxybenzoová, kyselina 3-hydroxy-2-naftoová, kyselina nikotínová, kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina hydroxyetánsulfónová, kyselina bcnzénsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina sulfanilová, kyselina naftalénsulfónová, kyselina askorbová, kyselina cyklo-hexylamidosulfónová, kyselina fumarová, kyselina malcínová a kyselina benzoová. Tieto soli sa môžu ľahko pripraviť s použitím postupov známych z doterajšieho stavu techniky.

Výhodnými solvátmi zlúčenín podľa tohto vynálezu sú hydráty.

Farmaceutické prípravky

Vynález sa ďalej týka poskytnutia farmaceutického prípravku, ktorý obsahuje ako účinnú zložku terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny vzorca (I), ako enantioméru alebo racemátu, vo forme voľnej zásady alebo farmaceuticky prijateľnej soli alebo jej solvátu, prípadne spolu s riedidlami, pomocnými látkami alebo inertnými nosičmi.

V súlade s predloženým vynálezom, zlúčenina podľa vynálezu sa bežne bude podávať orálne, rektálne alebo pomocnou injekciou, vo forme farmaceutických prípravkov obsahujúcich účinnú zložku buď ako voľnú zásadu alebo ako farmaceuticky prijateľnú netoxickú kyslú adičnú soľ, napríklad hydrochlorid, hydrobromid, laktát, acetylát, fosfát, sulfát, amidosulfonát, citrát, vínán, šťavelan a podobne, vo farmaceuticky prijateľnej dávkovej forme. Dávková forma môže byť pevným, polotuhým alebo kvapalným príprav-

kom. Zvyčajne bude účinná látka predstavovať medzi 0,1 a 99 % hmotnostných prípravku, výhodnejšie medzi 0,5 a 20 % hmotnostných pre prípravky určené pre injekcie a medzi 0,2 a 50 % hmotnostných pre prípravky vhodné na orálne podávanie.

Na prípravu farmaceutických prípravkov obsahujúcich zlúčeninu podľa vynálezu vo forme dávkových jednotiek na orálne podávanie, sa zvolená zlúčenina môže zmiešať s pevnou pomocnou látkou, ako je napríklad laktóza, sacharóza, sorbitol, manitol, škroby, ako je zemiakový škrob, kukuričný škrob alebo amylopektín, deriváty celulózy, spojivo, ako je želatína alebo polyvinylpyrrolidón, a mastivo, ako je stearát horečnatý, stearát vápenatý, polyetylén-glykol, vosky, parafín a podobne, a potom sa lisovať do tabliet. Ak sa vyžadujú potáhané tablety, jadrá, pripravené, ako je opísané skôr, sa môžu potiahnuť koncentrovaným cukorným roztokom, ktorý môže obsahovať napríklad arabskú gumu, želatínu, mastenec oxid titaničitý a podobne. Alternatívne sa tablety môžu potiahnuť polymérom, ktorý je pre odborníka v odbore známy, rozpusteným v ľahko prchavom organickom rozpúšťadle alebo v zmesi organických rozpúšťadiel. Ku týmto potáhom sa môžu pridať farbivá na ľahšie rozlíšenie medzi tabletkami obsahujúcimi rozdielne účinné látky alebo rozdielne množstvá účinnej zlúčeniny.

Na prípravu mäkkých želatínových kapsúl sa účinná látka môže zmiešať napríklad s rastlinným olejom alebo polyetylén-glykolom. Tvrdé želatínové kapsuly môžu obsahovať granuly účinnej látky, s použitím buď uvedených pomocných látok pre tablety, napríklad s laktózou, sacharózou, sorbitolom, manitolom, škrobmi (napríklad zemiakovým škrobom, kukuričným škrobom alebo amylopektinom), derivátmi celulózy alebo želatínou. Do tvrdých želatínových kapsúl sa môžu plniť tiež kvapalnú alebo polotuhú liečivá.

Dávkovými jednotkami na rektálne podávanie môžu byť roztoky alebo suspenzie alebo sa môžu pripraviť vo forme čapíkov obsahujúcich účinnú látku v zmesi s neutrálnou mastnou bázou, alebo želatínové rektálne kapsuly obsahujúce účinnú látku v zmesi s rastlinným olejom alebo parafínovým olejom. Kvapalnú prípravku na orálne podávanie môžu byť vo forme sirupov alebo suspenzií, napríklad roztokov obsahujúcich od približne 0,1 % do asi 20 % hmotnostných uvedenej účinnej látky, zvyšok predstavuje cukor a zmes etanolu, vody, glycerolu a propylénglykolu. Takéto kvapalnú prípravku môžu prípadne obsahovať farbivá, aromatické činidlá, sacharín a karboxymetylcelulózu ako zahusťovacie činidlo alebo ďalšie pomocné látky, ktoré sú pre odborníkov v odbore známe.

Roztoky na parenterálne podávanie pomocou injekcií sa môžu pripraviť vo vodnom roztoku vo vode rozpustnej farmaceuticky prijateľnej soli účinnej látky, výhodne v koncentrácii od približne 0,1 % do asi 10 % hmotnostných. Tieto roztoky môžu tiež obsahovať stabilizačné činidlá a/alebo pufovacie činidlá a môžu sa zvyčajne poskytovať v rozličných dávkových jednotkových ampulách.

Vhodné denné dávky zlúčeniny podľa vynálezu pri terapeutickom liečení ľudí predstavujú približne 0,01 až 100 mg/kg telesnej hmotnosti pri perorálnom podávaní a 0,001 až 100 mg/kg telesnej hmotnosti pri parenterálnom podávaní.

Zlúčenina podľa vynálezu sa môže použiť v kombinácii s inhibítorom 5-HT reabsorpcie, ako je fluoxetín, paroxetín, citalopram, clomipramín, sertralín, alaproklát alebo fluvoxamin, výhodne paroxetín alebo citalopram. Ďalšou možnou kombináciou je použitie zlúčeniny podľa vynálezu spolu s inhibítorom monoaminoxidázy, ako je moclobemid,

tranylcypamín, brofaromid alebo fenzelín, výhodne moclobemid alebo fenzelín. Ešte ďalšou možnou kombináciou je zlúčenina podľa vynálezu spolu s antagonistom 5-HT_{1A}, ako sú zlúčeniny opísané vo WO 96/33710, výhodne (*R*)-5-karbamoyl-3-(*N,N*-dicyklobutylamino)-8-fluór-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyrán.

Lekárske a farmaceutické použitie

Predložený vynález sa ďalej týka použitia zlúčeniny vzorca (I) na výrobu lieku na liečenie ako antagonistov h5-HT_{1B}, čiastočných agonistov alebo celkových agonistov, výhodne ako antagonistov a ich použitia na výrobu lieku na liečenie 5-hydroxytryptamínom sprostredkovaných ochorení. Príkladmi takýchto ochorení sú ochorenia centrálnej nervovej sústavy, ako sú poruchy nálady (depresia, závažnejšie depresívne záchvaty, dystýmia, sezónna emocionálne porucha, depresívne fázy bipolárnych porúch), stavy úzkosti (obsesívno-kompulzívne stavy, panické stavy s/bez agorafóbie, sociálna fobia, špecifická fobia, všeobecné stavy úzkosti, posttraumatické stresové stavy), poruchy osobnosti (poruchy ovládania pudov, trichotománia), obezita, anorexia, bulímia, predmenštruačný syndróm, sexuálne poruchy, alkoholizmus, závislosť od tabaku, autizmus, nesústreďenosť, porucha hyperaktivity, migréna, poruchy pamäte (zhoršenie pamäte v súvislosti s vekom, presenilná a senilná demencia), patologická agresia, schizofrénia, endokrinné poruchy (napríklad hyperprolaktinémia), mŕtvica, dyskinézia, Parkinsonova choroba, poruchy termoregulácie, bolesť, hypertenzia.

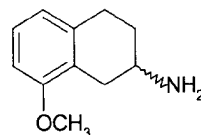
Ďalšími príkladmi hydroxytryptamínom sprostredkovaných ochorení sú močová inkontinencia, vazospazmus a potlačenie rastu tumorov (napríklad karcinóm pľúc).

Spôsoby prípravy

Predložený vynález zahŕňa tiež spôsoby prípravy zlúčeniny vzorca (I). Vo všetkých nasledujúcich opisoch takýchto spôsobov je potrebné si uvedomiť, že tam, kde je to vhodné, je potrebné použiť vhodné chrániace skupiny, a následne ich odstrániť z rozličných reaktantov a medziproduktov spôsobom, ktorý je dobre zrozumiteľný pre odborníka skúseného v oblasti organickej syntézy. Konvenčné postupy na použitie takýchto chrániacich skupín, ako aj príklady vhodných chrániacich skupín sú opísané napríklad v „Protective Groups in Organic Synthesis” T.W. Greene, Wiley-Interscience, New York, 1991.

Spôsoby prípravy medziproduktov

1. V prípade, kde Y znamená NR²CO a X predstavuje N (i) Benzylácia zlúčeniny vzorca (II), buď vo forme racemátu alebo enantioméru,

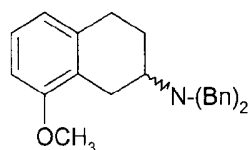


(II),

za získania zlúčeniny vzorca (III) sa môže uskutočniť reakciou s vhodným benzylačným činidlom, napríklad benzylhalogenidom, ako je benzylbromid alebo benzylchlorid, alebo s aktivovaným alkoholom, napríklad benzylmezylátom alebo benzyltozylátom. Reakcia sa môže uskutočniť s použitím soli alebo zásady zlúčeniny II vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad *N,N*-dimetylformamide, acetóne alebo acetonitrile, s vhodnou zásadou, napríklad NaOH, NaHCO₃, K₂CO₃ alebo trialkylamínom, ako je trietylamin, pri

teplote v rozsahu od +20 °C do +150 °C. Prítomnosť vhodného katalyzátora, napríklad jodidu draselného alebo jodidu sodného, môže zvýšiť rýchlosť reakcie. Dusík v zlúčenine II sa môže taktiež chrániť s použitím redukčnej alkylácie s arylaldehydom v prítomnosti redukčného činidla, ako je kyánhydridoboritan sodný, hydridoboritan sodný alebo katalyticky s H₂ a vhodným katalyzátorom obsahujúcim paládium, platínu, ródium alebo nikel, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad tetrahydrofuráne, dioxáne, metanole alebo etanole. Donor protónu, ako je kyselina p-toluénsulfónová, sa môže použiť na katalyzovanie vzniku imínu/enamínu, a nastavenie pH na mierne kyslú hodnotu pomocou vhodnej kyseliny, ako je kyselina octová, môže urýchliť reakciu, za získania zlúčeniny vzorca (III).

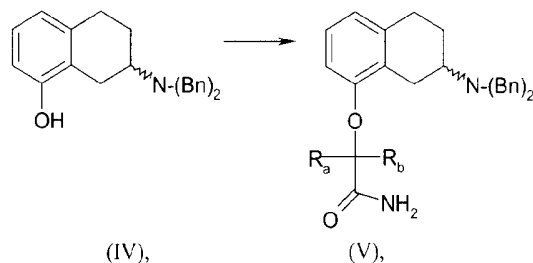
(ii) Demetylácia zlúčeniny vzorca (III)



(III),

za získania zlúčeniny vzorca (IV) sa môže uskutočniť reakciou zlúčeniny s kyslým činidlom, ako je vodná HBr, HJ, HBr/CH₃COOH, BBr₃, AlCl₃, pyridín-HCl alebo so zásaditým nukleofilným reakčným činidlom, ako je CH₃C₆H₄S⁻ alebo C₂H₅S⁻, vo vhodnom rozpúšťadle. Vhodným rozpúšťadlom môže byť metylénchlorid alebo chloroform a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi -78 °C a +60 °C.

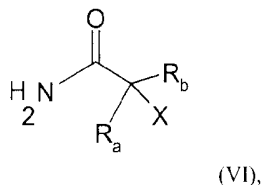
(iii) Konverzia zlúčeniny vzorca (IV) na zlúčeninu vzorca (V)



(IV),

(V),

sa môže uskutočniť reakciou so zlúčeninou vzorca (VI)

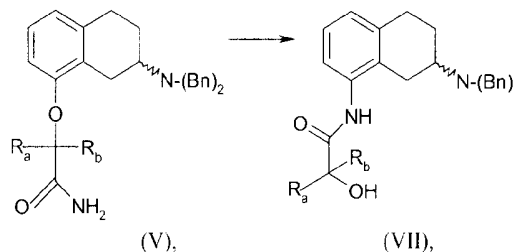


(VI),

kde X znamená odstupujúcu skupinu, napríklad halogén, ako je chlór, bróm alebo jód, alebo alkán- alebo arénsulfonyloxylovú skupinu, ako je p-toluénsulfonyloxylová skupina, a R^a a R^b znamenajú vodík alebo nižšiu alkylovú skupinu, napríklad metyl. Spôsob sa môže uskutočňovať so soľou zlúčeniny vzorca (IV), ktorá sa získa reakciou so zásadou, ako je K₂CO₃, Na₂CO₃, KOH, NaOH, BuLi alebo NaH. Reakcia sa môže uskutočňovať vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad aprotickom rozpúšťadle, ako je dioxán, N,N-dimetylformamid, tetrahydrofurán, toluén, benzén ale-

bo petroléter, a reakčná teplota môže byť v rozsahu medzi +20 °C a +150 °C.

(iv) Prešmyk zlúčeniny vzorca (V) na zlúčeninu vzorca (VII)



(V),

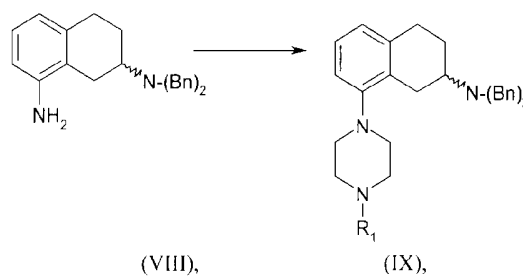
(VII),

sa môže uskutočniť vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad aprotickom rozpúšťadle, ako je N,N-dimetylformamid, dioxán, 1,1,3,3-tetrametylmočovina, tetrahydrofurán alebo triamid kyseliny hexametylfosforečnej, s vhodnou zásadou, napríklad K₂CO₃, KOH, terc-butoxid draselný alebo NaH, pri teplote v rozsahu od +20 °C do +150 °C.

Prítomnosť spolurozpúšťadla, ako je 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidón alebo triamid kyseliny hexametylfosforečnej, vo vhodnej koncentrácii v rozpúšťadli môže zvyšovať rýchlosť reakcie.

(v) Hydrolýza zlúčeniny vzorca (VII) na zlúčeninu vzorca VIII sa môže uskutočniť pri kyslých podmienkach s použitím kyseliny, ako je H₂SO₄, HCl alebo HBr, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad H₂O, etanole, metanole ich zmesi, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi +20 °C a +100 °C alebo pri zásaditých podmienkach s použitím zásady, ako je NaOH alebo KOH, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad H₂O, etanole, metanole alebo ich zmesi, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi +20 °C a +100 °C.

(vi) Konverzia zlúčeniny vzorca (VIII) na zlúčeninu vzorca (IX)

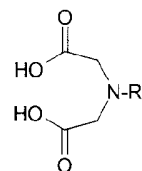


(VIII),

(IX),

sa môže uskutočňovať

a) reakciou so zlúčeninou vzorca (X)

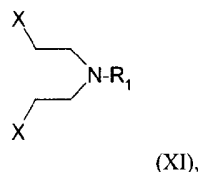


(X),

kde R¹ znamená C₁-C₆-alkyl alebo C₃-C₆-cykloalkyl. Spôsob sa môže uskutočňovať vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad aprotickom/bezvodnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán alebo N,N-dimetylformamid, v prítomnosti kopulačného činidla, ako je N,N'-karbonyldiimidazol, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi +20 °C a +130 °C. Po ukončení reakcie sa uskutoční redukcia imidu s vhodným

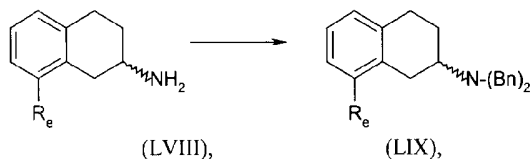
redukčným činidlom, napríklad LiAlH_4 , vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad dietyléteri alebo tetrahydrofuráne, pri teplote medzi $+20\text{ }^\circ\text{C}$ a teplotou refluxu, alebo

b) reakciou zlúčeniny vzorca (XI)



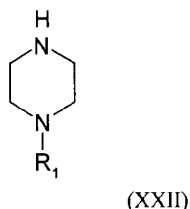
kde X znamená odstupujúcu skupinu, napríklad halogén, ako je chlór alebo bróm, alebo alkán- alebo arénsulfonyloxylovú skupinu, ako je p-toluénsulfonyloxylová skupina, a R^1 znamená H, C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl. Spôsob sa môže uskutočňovať vo vhodnom rozpúšťadle, ako je etanol, butanol, *N,N*-dimetylformamid, acetonitril alebo zmes vody acetonitrilu s vhodnou zásadou, napríklad K_2CO_3 , NaHCO_3 alebo KOH , a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+150\text{ }^\circ\text{C}$.

(vii) Zlúčeniny vzorca (IX) sa môžu pripraviť tiež benzyláciou zlúčeniny vzorca (LVIII), kde R^e znamená halogén, ako je chlór, bróm alebo jód, buď vo forme racemátu alebo enantioméru,



pričom sa získa zlúčenina vzorca (LIX) reakciou s vhodným benzylačným činidlom, napríklad benzylhalogenidom, ako je benzylbromid alebo benzylchlorid, alebo s aktivovaným alkoholom, napríklad benzylmezylátom alebo benzyltozylátom. Reakcia sa môže uskutočňovať s použitím soli alebo zásady zlúčeniny vzorca (LVIII) vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad *N,N*-dimetylformamid, acetón alebo acetonitrile, s vhodnou zásadou, napríklad NaOH , NaHCO_3 , K_2CO_3 alebo trialkylamínom, ako je trietylamin, pri teplote v rozsahu od $+20\text{ }^\circ\text{C}$ do $+150\text{ }^\circ\text{C}$. Prítomnosť vhodného katalyzátora, napríklad jodidu draselného alebo jodidu sodného, môže zvyšovať rýchlosť reakcie.

(viii) Konverzia zlúčeniny vzorca (LIX) na zlúčeninu vzorca (IX), kde R^1 znamená vodík, C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl, sa môže uskutočniť reakciou so zlúčeninou vzorca (XXII).

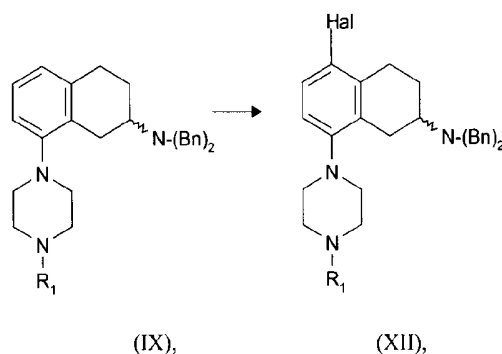


Spôsob sa môže uskutočňovať vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v aprotickom rozpúšťadle, ako je benzén, toluén, dioxán, tetrahydrofurán alebo *N,N*-dimetylformamid, s vhodnou zásadou, ako je terc-butoxid sodný alebo bis(trimetylsilyl)-amid lítny, v prítomnosti vhodného paládiového katalyzátora, ako je PdX_2 , $\text{L}_2\text{Pd}(0)$ alebo L_2PdX_2 , kde X znamená halogén, ako je chlór alebo bróm, a L predstavuje vhodný ligand, ako je trifenyfosfín, tri-*o*-tolylfosfín, trifurylfosfín, trifenylylarzín alebo dibenzylidénace-

tón, a s prídavkom alebo bez prídavku ligandu L' , ako je trifenyfosfín, tri-*o*-tolylfosfín, trifurylfosfín, 2,2'-bis(difenyfosfín)-1,1'-binaftalén (buď vo forme racemátu alebo enantioméru) alebo trifenylylarzín, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+150\text{ }^\circ\text{C}$, pričom sa získa zlúčenina vzorca (IX).

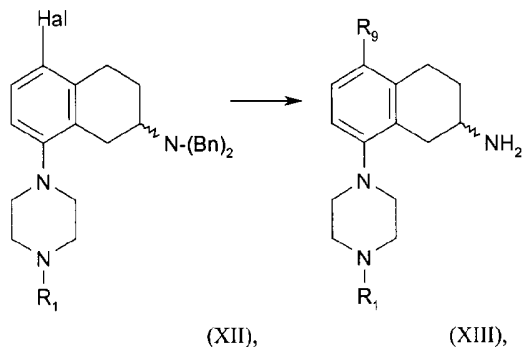
Konverzia LIX na IX sa tiež uskutočniť pomocou transformácie zlúčeniny vzorca (XXII) na aminostanan alebo aminoborán s použitím činidiel, ako je (*N,N*-dietylamo)-tributylcínium alebo tris(dimetylamo)borán, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v aprotickom rozpúšťadle, ako je benzén, toluén, dioxán, tetrahydrofurán alebo *N,N*-dimetylformamid, a potom s použitím podobných podmienok ako sú opísané v uvedenom opise, pričom sa získa zlúčenina vzorca (IX).

(ix) Halogenácia zlúčeniny vzorca (IX), kde R^1 znamená vodík, C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl,



za získania zlúčeniny vzorca (XII) sa môže uskutočniť pomocou aromatickej elektrofilnej substitúcie s použitím vhodného halogenačného činidla, ako je Br_2 , Cl_2 , J_2 , JCl alebo SO_2Cl_2 . Reakcia sa môže uskutočňovať s použitím soli alebo zásady zlúčeniny vzorca (IX) vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej, v zmesi HCl /etanol alebo vo vode s vhodnou zásadou alebo bez vhodnej zásady, napríklad octanu alkalického kovu, ako je octan sodný, a pri reakčnej teplote medzi $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a laboratórnou teplotou.

Zlúčenina vzorca (XII) sa môže pripraviť tiež benzyláciou zlúčeniny vzorca (XVI) za získania zlúčeniny vzorca (XII) reakciou s vhodným benzylačným činidlom, napríklad benzylhalogenidom, ako je benzylbromid alebo benzylchlorid, alebo s aktivovaným alkoholom, napríklad benzylmezylátom alebo benzyltozylátom, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad *N,N*-dimetylformamide, acetón alebo acetonitrile, s vhodnou zásadou, napríklad NaOH , NaHCO_3 , K_2CO_3 alebo trialkylamínom, ako je trietylamin, pri teplote v rozsahu od $+20\text{ }^\circ\text{C}$ do $+150\text{ }^\circ\text{C}$. Prítomnosť vhodného katalyzátora, napríklad jodidu draselného alebo jodidu sodného, môže zvyšovať rýchlosť reakcie.



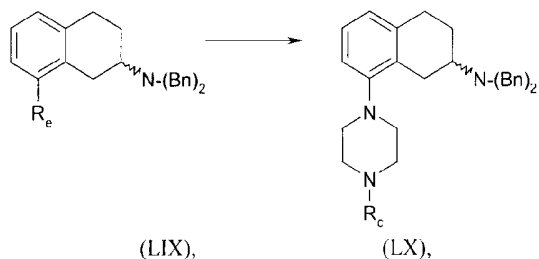
(x) Konverzia zlúčeniny vzorca (XII) na zlúčeninu vzorca (XIII), kde R^1 znamená vodík, C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl a R^9 predstavuje C_1 - C_6 -alkyl, sa môže uskutočniť pomocou výmeny kov-halogén, vo vhodnom bezvodom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán alebo dietyléter, s použitím vhodného alkyl-lítia alebo kovu, napríklad butyllítia, litiových alebo horčíkových hoblín, následnou reakciou s vhodným alkylhalogenidom, ako je metyljodid, etylbromid alebo propyljodid, a reakcia sa môže uskutočňovať pri reakčnej teplote v rozsahu od -78 °C po laboratórnu teplotu, potom sa benzylové skupiny odštiepia hydrogenáciou s použitím vhodného katalyzátora obsahujúceho paládium, ródium, platinu alebo nikl, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej alebo etanole, a pri reakčnej teplote medzi $+20$ °C a $+120$ °C, alebo reakciou s inými elektrofilnými činidlami, ako je acetaldehyd alebo metylchlórformiát, a následným vhodným spracovaním. Reakcia sa môže uskutočňovať pri reakčnej teplote v rozsahu od -78 °C po laboratórnu teplotu.

V prípade, keď sa ako elektrofilné činidlo použije acetaldehyd, po uvedenej reakcii nasleduje redukcia benzylalkoholu a odštiepenie benzylových skupín pomocou hydrogenácie nad vhodným katalyzátorom obsahujúcim paládium, ródium, platinu alebo nikl, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej alebo v etanole, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20$ °C a $+120$ °C.

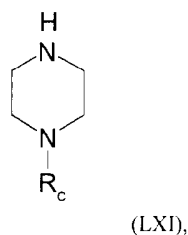
V prípade, ak sa ako elektrofilné činidlo použije metylchlórformiát, po uvedenej reakcii nasleduje redukcia metylesteru vo vhodnom rozpúšťadle, ako je dietyléter alebo tetrahydrofurán, s vhodným redukčným činidlom, ako je hydrid hlinitolitný, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20$ °C a teplotou refluxu, nasleduje odštiepenie benzylových skupín a redukcia benzylalkoholu pomocou hydrogenácie nad vhodným katalyzátorom obsahujúcim paládium, ródium, platinu alebo nikl, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej alebo etanole, a reakcia sa môže uskutočňovať nasleduje odštiepenie benzylových skupín a redukcia benzylalkoholu pomocou hydrogenácie nad vhodným katalyzátorom obsahujúcim paládium, ródium, platinu pri teplote medzi $+20$ °C a $+120$ °C.

Ak R^1 znamená vodík, piperazínový dusík sa chráni pred krokom litiácie s použitím vhodnej chrániacej skupiny, ako je benzylová skupina alebo iná chrániaca skupina, známe pre odborníka v odbore, a potom sa odstráni spôsobom, ktorý je pre odborníka v odbore známy, čím sa získa zlúčenina vzorca (XIII).

(xi) Zlúčenina vzorca (XIII), kde R^1 znamená vodík, sa môže tiež pripraviť



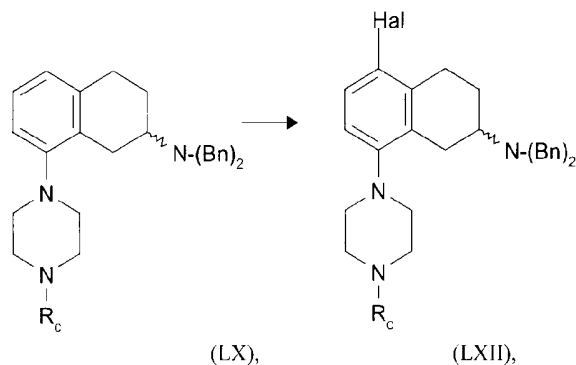
konverziou zlúčeniny vzorca (LIX) na zlúčeninu vzorca (LX), reakciou so zlúčeninou vzorca (LXI), kde R^c znamená vhodnú chrániacu skupinu, ako je benzylová skupina.



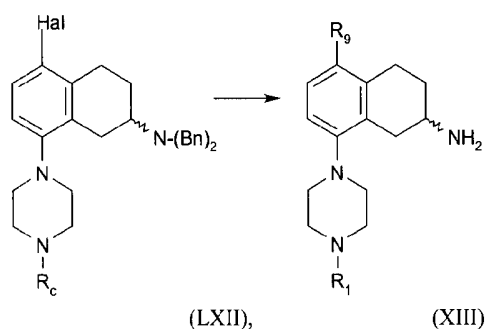
Spôsob sa môže uskutočňovať vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v aprotickom rozpúšťadle, ako je benzén, toluén, dioxán, tetrahydrofurán alebo *N,N*-dimetylformamid, s vhodnou zásadou, ako je terc-butoxid sodný alebo bis(trimetylsilyl)amid lítny, v prítomnosti vhodného paládiového katalyzátora, ako je PdX_2 , $L_2Pd(0)$ alebo L_2PdX_2 , kde X znamená halogén, ako je chlór alebo bróm, a L predstavuje vhodný ligand, ako je trifenylfosfín, tri-*o*-tolylfosfín, trifurylfosfín, trifenylarzín alebo dibenzylidénacetón, a s prídavkom alebo bez prídavku ligandu L' , ako je trifenylfosfín, tri-*o*-tolylfosfín, trifurylfosfín, 2,2'-bis(difurylfosfino)-1,1'-binaftalén (buď vo forme racemátu alebo enantioméru) alebo trifenylarzín, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20$ °C a $+150$ °C, pričom sa získa zlúčenina vzorca (LX).

Konverzia zlúčeniny vzorca (LIX) na zlúčeninu vzorca (LX) sa tiež môže uskutočniť pomocou transformácie (LXI) na aminostanan alebo aminoborán s použitím činidla, ako je (*N,N*-dietylamo)tributylcínium alebo tris(dimetylamo)borán, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v aprotickom rozpúšťadle, ako je benzén, toluén, dioxán, tetrahydrofurán alebo *N,N*-dimetylformamid, a potom s použitím podobných podmienok, ako sú opísané v uvedenom opise, pričom sa získa zlúčenina vzorca (LX).

(xii) Halogenácia zlúčeniny vzorca (LX),



za získania zlúčeniny vzorca (LXII) sa môže uskutočniť pomocou aromatickej elektrofilnej substitúcie s použitím vhodného halogenačného činidla, ako je Br_2 , Cl_2 , J_2 , JCl alebo SO_2Cl_2 . Reakcia sa môže uskutočniť s použitím soli alebo zásady zlúčeniny LX vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej, zmesi HCl/etanol alebo vo vode s vhodnou zásadou alebo bez vhodnej zásady, napríklad octanu alkalickeho kovu, ako je octan sodný, a pri reakčnej teplote medzi -20 °C a laboratórnu teplotu.

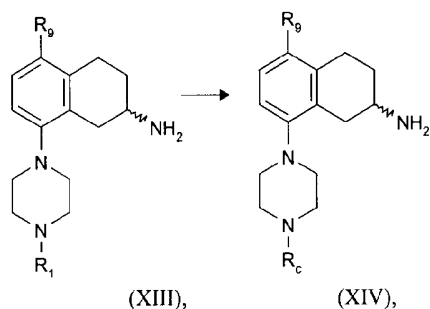


(xiii) Konverzia zlúčeniny vzorca (LXII) na zlúčeninu vzorca (XIII), kde R^1 znamená vodík a R^9 predstavuje C_1 - C_6 -alkyl, sa môže uskutočniť pomocou výmeny kov-halogén, vo vhodnom bezvodom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán alebo dietyléter, s použitím vhodného alkyl-lítia alebo kovu, napríklad butyllítia, litiových alebo horčíkových hoblín, a následnou reakciou s vhodným alkyhalogenidom, ako je metyljodid, etylbromid alebo propyljodid, a reakcia sa môže uskutočňovať pri reakčnej teplote v rozsahu od -78°C po laboratórnu teplotu, nasleduje odštiepenie benzylových skupín pomocou hydrogenácie nad vhodným katalyzátorom obsahujúcim paládium, ródium, platinu alebo nikel, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej alebo etanole, a pri reakčnej teplote medzi $+20^\circ\text{C}$ a $+120^\circ\text{C}$, alebo reakcia s ďalším vhodným elektrofilným činidlom, ako je acetaldehyd alebo metylchlórformiát, a následným vhodným spracovaním. Reakcia sa môže uskutočňovať pri reakčnej teplote v rozsahu od -78°C po laboratórnu teplotu.

V prípade, keď sa ako elektrofilné činidlo použije acetaldehyd, po uvedenej reakcii nasleduje redukcia benzylalkoholu a odštiepenie benzylových skupín hydrogenáciou nad vhodným katalyzátorom obsahujúcim paládium, ródium, platinu alebo nikel, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej alebo etanole, a reakčná teplota sa môže pohybovať v rozsahu medzi $+20^\circ\text{C}$ a $+120^\circ\text{C}$.

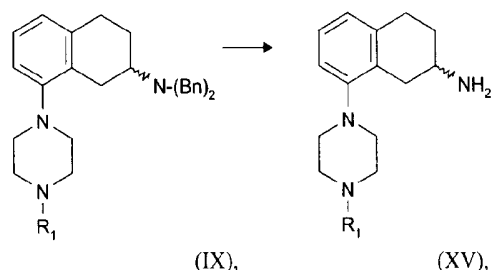
V prípade, keď sa ako elektrofilné činidlo použije metylchlórformiát, po uvedenej reakcii nasleduje redukcia metylesteru vo vhodnom rozpúšťadle, ako je dietyléter alebo tetrahydrofurán, s vhodným redukčným činidlom, ako je hydrid hlinitolýtny a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20^\circ\text{C}$ a teplotou refluxu, s následným odštiepením benzylových a redukciiu benzylalkoholu hydrogenáciou nad vhodným katalyzátorom obsahujúcim paládium, ródium, platinu alebo nikel, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej alebo etanole, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20^\circ\text{C}$ a -120°C .

(xiv) Konverzia zlúčeniny vzorca (XIII), kde R^1 znamená vodík, na zlúčeninu vzorca (XIV),



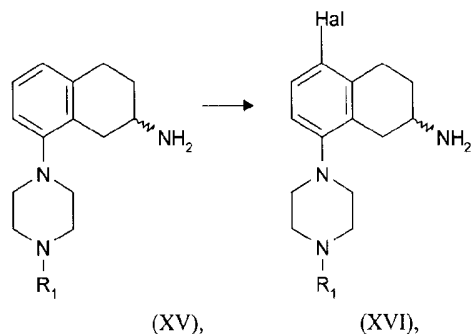
kde R^c znamená vhodnú chrániacu skupinu, sa môže uskutočňovať chránením piperazínového kruhu vo vhodnom

rozpúšťadle, napríklad metylénchloride alebo chloroforme, s použitím vhodného chrániaceho reakčného činidla, napríklad di-*tert*-butyldikarbonátu, s vhodnou zásadou, napríklad trietylaminom alebo K_2CO_3 a pri teplote medzi -20°C a $+60^\circ\text{C}$.



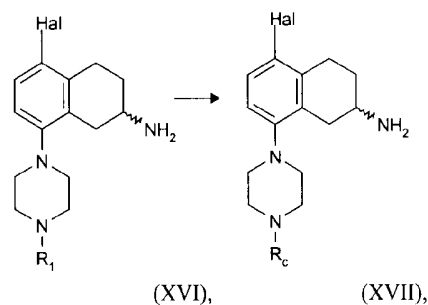
(xv) Konverzia zlúčeniny vzorca (IX), kde R^1 znamená vodík, C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl, na zlúčeninu vzorca (XV), kde R^1 predstavuje vodík, C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl, sa môže uskutočňovať odštiepením benzylových skupín hydrogenáciou nad vhodným katalyzátorom obsahujúcim paládium, ródium, platinu alebo nikel, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej alebo etanole, a reakčná teplota sa môže pohybovať medzi $+20^\circ\text{C}$ a $+120^\circ\text{C}$.

(xvi) Halogenácia zlúčeniny vzorca (XV), kde R^1 znamená vodík, C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl,

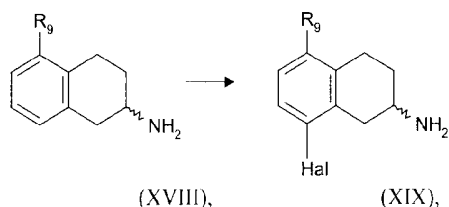


za získania zlúčeniny vzorca (XVI) sa môže uskutočňovať aromatickou elektrofilnou substitúciou s použitím vhodného halogenačného činidla, ako je Br_2 , Cl_2 , J_2 , JCl alebo SO_2Cl_2 . Reakcia sa môže uskutočňovať s použitím soli alebo zásady zlúčeniny vzorca (XV) vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej, zmesi HCl /etanol alebo vode s vhodnou zásadou alebo bez vhodnej zásady, napríklad octanu alkalického kovu, ako je octan sodný, a pri reakčnej teplote medzi -20°C a laboratórnou teplotou.

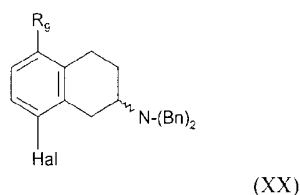
(xvii) Konverzia zlúčeniny vzorca (XVI), kde R^1 znamená vodík, na zlúčeninu vzorca (XVII),



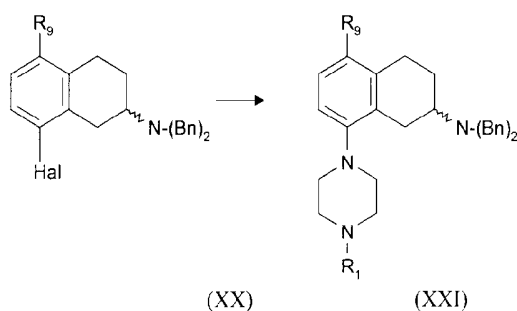
kde R^9 znamená vhodnú chrániacu skupinu, sa môže uskutočniť chránením piperazínového kruhu vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad metylénchloride alebo chloroforme, s vhodným chrániacim reakčným činidlom, napríklad di-terc-butylidikarbonátom s vhodnou zásadou, napríklad s trietylamínom alebo K_2CO_3 a pri teplote medzi $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+60\text{ }^\circ\text{C}$. (xviii) Halogenácia zlúčeniny vzorca (XVIII), kde R^9 znamená C_1 - C_6 -alkoxy, buď vo forme racemátu alebo enantioméru



za získania zlúčeniny vzorca (XIX) sa môže uskutočniť pomocou aromatickej elektrofilnej substitúcie s použitím vhodného halogenačného činidla, ako je Br_2 , Cl_2 , J_2 , JCl , alebo SO_2Cl_2 . Reakcia sa môže uskutočniť s použitím soli alebo zásady zlúčeniny vzorca (XVIII) vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej, zmesi HCl /etanol alebo vode s vhodnou zásadou alebo bez vhodnej zásady, napríklad octanu alkalického kovu, ako je octan sodný, a pri reakčnej teplote medzi $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a laboratórnou teplotou.

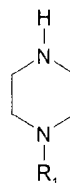


(xix) Benzylácia zlúčeniny vzorca (XIX), buď vo forme racemátu alebo enantioméru, za získania zlúčeniny vzorca (XX) reakciou s vhodným benzylačným činidlom, napríklad benzylhalogenidom, ako je benzylbromid alebo benzylchlorid, alebo s aktivovaným alkoholom, napríklad benzylmezylátom alebo -tozylátom. Reakcia sa môže uskutočňovať s použitím soli alebo zásady zlúčeniny vzorca (XIX) vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad N,N -dimetylformamide, acetóne alebo acetonitrile, s vhodnou zásadou, ako je trietylamín, $NaOH$, $NaHCO_3$ alebo K_2CO_3 , pri teplote v rozsahu od $+20\text{ }^\circ\text{C}$ do $+150\text{ }^\circ\text{C}$. Prítomnosť vhodného katalyzátora, napríklad halogenidu alkalického kovu, ako je jodid draselný alebo jodid sodný, môže zvyšovať rýchlosť reakcie.



(xx) Konverzia zlúčeniny vzorca (XX) na zlúčeninu vzorca (XXI), kde R^1 znamená vodík, C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl a R^9 predstavuje C_1 - C_6 -alkoxy, sa môže uskutočňovať reakciou so zlúčeninou vzorca (XXII), kde R^1

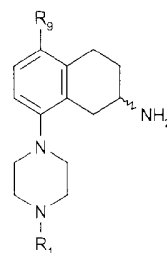
znamená vodík, C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl.



(XXII)

Spôsob sa môže uskutočňovať vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v aprotickom rozpúšťadle, ako je benzén, toluén, dioxán, tetrahydrofurán alebo N,N -dimetylformamid, s vhodnou zásadou, ako je terc-butoxid sodný alebo bis(trimetylsilyl)-amid lítny, v prítomnosti vhodného paládiového katalyzátora, ako je PdX_2 , $L_2Pd(0)$ alebo L_2PdX_2 , kde X znamená halogén, ako je chlór alebo bróm, a L predstavuje vhodný ligand, ako je trifenylofosfín, tri-*o*-tolylfosfín, trifurylofosfín, trifenylarzín alebo dibenzylidénacetón, a s prídavkom alebo bez prídavku ligandu L' , ako je trifenylofosfín, tri-*o*-tolylfosfín, trifurylofosfín, 2,2'-bis(difenylofosfín)-1,1'-binaftalén (buď vo forme racemátu alebo enantioméru) alebo trifenylarzín a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+150\text{ }^\circ\text{C}$.

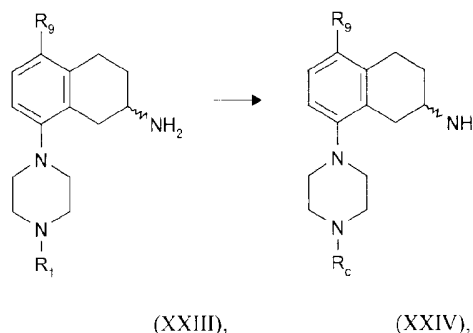
(xxi) Konverzia zlúčeniny vzorca (XXI) na zlúčeninu vzorca (XXIII)



(XXIII),

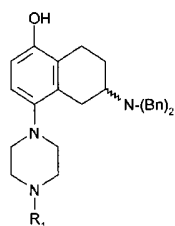
kde R^1 znamená vodík, C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl a R^9 predstavuje C_1 - C_6 -alkoxy, sa môže uskutočniť pomocou hydrogenácie s použitím katalyzátora obsahujúceho paládium, platínu, ródium alebo nikel, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej alebo etanole, pri reakčnej teplote medzi $+20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+120\text{ }^\circ\text{C}$.

(xxii) Konverzia zlúčeniny vzorca (XXIII), kde R^1 znamená vodík, na zlúčeninu vzorca (XXIV),



kde R^c znamená vhodnú chrániacu skupinu, sa môže uskutočniť chránením piperazínového kruhu vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad metylénchloride alebo chloroforme, s vhodným chrániacim reakčným činidlom, napríklad di-terc-

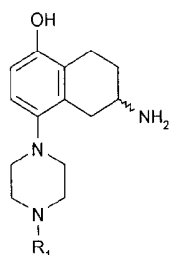
butyldikarbonátom, s vhodnou zásadou, napríklad trietylamínom alebo K_2CO_3 , a pri teplote medzi $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+60\text{ }^\circ\text{C}$.
(xxiii) Dealkylácia zlúčeniny vzorca (XXI),



(XXV),

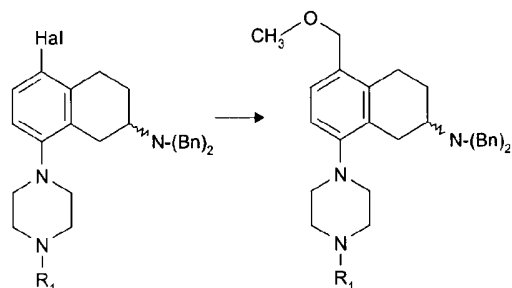
za získania zlúčeniny vzorca (XXV), kde R^1 znamená vodík, C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl, sa môže uskutočniť reakciou zlúčeniny s kyslým reakčným činidlom, ako je vodný HBr, HI, HBr/CH_3COOH , BBr_3 , $AlCl_3$, pyridín-HCl alebo so zásaditým nukleofilným reakčným činidlom, ako je $CH_3C_6H_4S^-$ alebo $C_2H_5S^-$, vo vhodnom rozpúšťadle. Vhodným rozpúšťadlom môže byť metylénchlorid alebo chloroform a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $+60\text{ }^\circ\text{C}$.

(xxiv) Konverzia zlúčeniny vzorca (XXV) na zlúčeninu (XXVI)



(XXVI),

kde R^1 znamená vodík, C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl, sa môže uskutočniť pomocou hydrogenácie s použitím katalyzátora obsahujúceho paládium, platínu, ródium alebo nikel, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej alebo etanole, pri teplote medzi $+20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+120\text{ }^\circ\text{C}$.

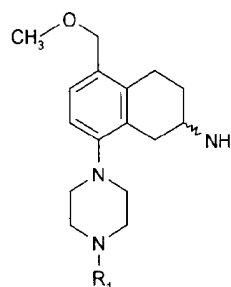


(XII)

(XXVII)

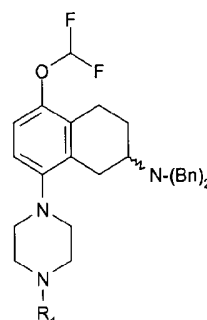
(xxv) Konverzia zlúčeniny vzorca (XII), kde R^1 znamená C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl, na zlúčeninu vzorca (XXVII), kde R^1 znamená C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl, sa môže uskutočniť výmenou kov-halogén, vo vhodnom bezvodnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán alebo dietyléter, s použitím vhodného alkyl-litia alebo kovu, napríklad butyllitia, litiových alebo horčíkových hoblín, s následnou reakciou s vhodným elektrofilným činidlom, ako je brómmetylmetyléter, a potom vhodným spracovaním. Re-

akcia sa môže uskutočňovať pri reakčnej teplote v rozsahu od $-78\text{ }^\circ\text{C}$ po laboratórnu teplotu.



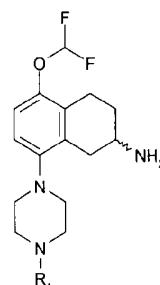
(XXVIII)

(xxvi) Konverzia zlúčeniny vzorca (XXVII), kde R^1 znamená C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl, na zlúčeninu vzorca (XXVIII), kde R^1 znamená C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl, sa môže uskutočniť odštiepením benzylových skupín hydrogenáciou nad vhodným katalyzátorom obsahujúcim paládium, ródium, platínu alebo nikel, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej alebo etanole, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+120\text{ }^\circ\text{C}$.



(XXIX)

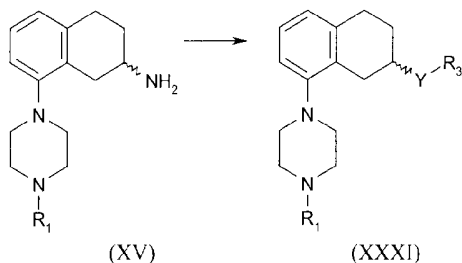
(xxvii) Alkylácia zlúčeniny vzorca (XXV), kde R^1 znamená C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl, za získania zlúčeniny vzorca (XXIX), kde R^1 znamená C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl, sa môže uskutočniť vo vhodnom rozpúšťadle, ako je izopropanol alebo dioxán, s vhodným alkylačným reakčným činidlom, ako je chlórdifluórmétan, v prítomnosti vhodnej zásady, ako je NaOH alebo KOH, pri reakčnej teplote medzi $+20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+80\text{ }^\circ\text{C}$.



(XXX)

(xxviii) Konverzia zlúčeniny vzorca (XXIX), kde R^1 znamená C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl, na zlúčeninu vzorca (XXX), kde R^1 predstavuje C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl, sa môže uskutočniť odštiepením benzylových skupín hydrogenáciou nad vhodným katalyzátorom

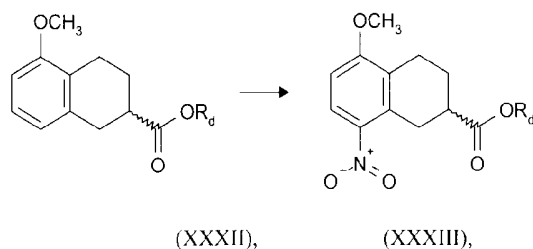
obsahujúcim paládium, ródium, platínu alebo nikel, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej alebo etanole, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi +20 °C a +120 °C.



(xxix) Konverzia zlúčeniny vzorca (XV), kde R¹ znamená C₁-C₆-alkyl alebo C₃-C₆-cykloalkyl, na zlúčeninu vzorca (XXXI), kde Y predstavuje NR²CO, R² znamená vodík a R³ predstavuje C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl alebo (CH₂)_n-aryl, pričom arylom je fenyl alebo heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S, a ktorý môže byť mono- alebo disubstituovaný s R⁴ a/alebo R⁵, sa môže uskutočniť pomocou acylácie s vhodne aktivovanou karboxylovou kyselinou, ako je chlorid kyseliny vo vhodnom rozpúšťadle, ako je metylénchlorid alebo chloroform, s vhodnou zásadou, napríklad trialkylamínom, ako je trietylamin, alebo s použitím karboxylovej kyseliny (R³COOH) s aktivovaným reakčným činidlom, napríklad *N,N'*-karbonyldiimidazolom, *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidom alebo chloridom difenylfosfinovej kyseliny, s vhodnou zásadou, ako je *N*-metylmorfolín, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je *N,N*-dimetylformamid alebo tetrahydrofurán, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi +20 °C a +150 °C.

2. V prípade ak Y znamená CONR² a X predstavuje N

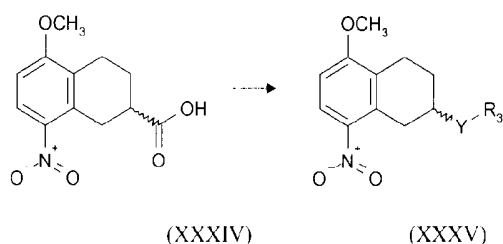
(i) Nitrácia zlúčeniny vzorca (XXXII), ktorú opísali Johnson D.W.; Mander L.N. *Aust. J. Chem.* 1974, 27, 1277-1286, buď vo forme racemátu alebo ako enantiomér, za získania zlúčeniny vzorca (XXXIII),



kde R^d znamená C₁-C₆-alkyl, sa môže uskutočniť pomocou aromatickej elektrofilnej substitúcie s použitím vhodného nitráčného činidla, ako je kyselina dusičná alebo kyselina dusičná a kyselina sírová, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej, acetanhydride alebo vode, pri reakčnej teplote medzi -20 °C a laboratórnou teplotou.

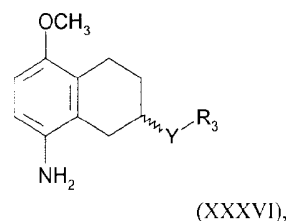
(ii) Hydrolýza zlúčeniny vzorca (XXXIII) sa môže uskutočniť za kyslých podmienok s použitím kyseliny, ako je H₂SO₄, HCl, HBr, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je H₂O, etanol, metanol, kyselina octová alebo ich zmesi, a reakcia sa môže uskutočniť pri teplote medzi +20 °C a teplotou refluxu alebo pri zásaditých podmienkach s použitím zásad, ako je NaOH alebo KOH, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je H₂O, etanol, metanol alebo ich zmesi, a reakcia sa môže

uskutočniť pri teplote medzi +20 °C a teplotou refluxu, čím sa získa zlúčenina vzorca (XXXIV).



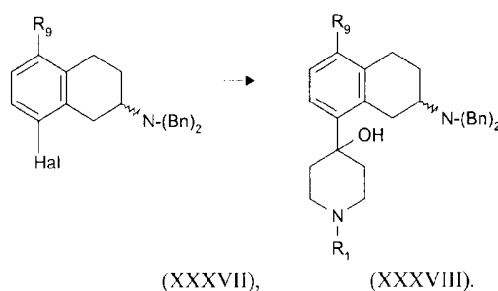
(iii) Konverzia zlúčeniny vzorca (XXXIV) na zlúčeninu vzorca (XXXV), kde Y znamená CONR², sa môže uskutočniť aktiváciou kyslej funkcie zlúčeniny vzorca (XXXIV), ako halogenidu kyseliny, ako je chlorid kyseliny, s vhodnou zásadou, ako je trialkylamin, napríklad trietylamin, alebo s použitím aktivovaného reakčného činidla, ako je *N,N'*-karbonyldiimidazol, *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidu alebo chloridu difenylfosfinovej kyseliny, s vhodnou zásadou, ako je *N*-metylmorfolín, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad metylénchloride, chloroforme, toluéne, *N,N*-dimetylformamide, dioxáne alebo tetrahydrofuráne, s následnou adíciou vhodného amínu alebo anilínu HNR²R³, kde R² znamená H alebo C₁-C₆-alkyl a R³ predstavuje C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl alebo (CH₂)_n-aryl, pričom arylom je fenyl alebo heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S, a ktorý môže byť mono- alebo disubstituovaný s R⁴ a/alebo R⁵; a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi 0 °C a +120 °C.

(iv) Konverzia zlúčeniny vzorca (XXXV) na zlúčeninu vzorca (XXXVI), kde Y znamená CONR², R² predstavuje H alebo C₁-C₆-alkyl a R³ znamená C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl alebo (CH₂)_n-aryl, pričom arylom je fenyl alebo heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S, a ktorý môže byť mono- alebo disubstituovaný s R⁴ a/alebo R⁵, sa môže uskutočniť

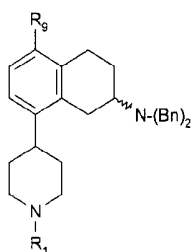


hydrogenáciou s použitím katalyzátora obsahujúceho paládium, platínu alebo nikel, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je etanol, metanol alebo kyselina octová, pri reakčnej teplote medzi +20 °C a +120 °C; alebo redukciou s ditioničitanom sodným vo vhodnom rozpúšťadle.

3. V prípade ak X znamená CH a Y predstavuje NR²CO

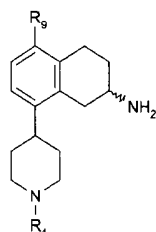


(i) Konverzia zlúčeniny vzorca (XXXVII), kde R^9 znamená C_1 - C_6 -alkoxy, na zlúčeninu vzorca (XXXVIII), kde R^1 predstavuje C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl a R^9 znamená C_1 - C_6 -alkoxy, sa môže uskutočniť výmenou kovhologén, vo vhodnom bezvodom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán alebo dietyléter, s použitím vhodného alkylítia alebo kovu, napríklad butyllítia, lítiových alebo horčíkových hoblín, s následnou reakciou s vhodným *N*-alkylpiperidónom, kde alkyl (R^1) znamená C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl, ako je *N*-metyl-4-piperidón a s následným vhodným spracovaním. Reakcia sa môže uskutočňovať pri reakčnej teplote v rozsahu od -78 °C po laboratórnu teplotu.



(XXXIX)

(ii) Zlúčenina vzorca (XXXVIII) sa môže redukovať na zlúčeninu vzorca (XXXIX) reakciou s vhodným redukčným činidlom, ako je tetrahydroboritan sodný, a protonačným činidlom, ako je CF_3COOH , CF_3SO_3H alebo $HCOOH$, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán alebo dietyléter. Reakcia sa môže uskutočňovať pri reakčnej teplote medzi 0 °C a teplotou refluxu.

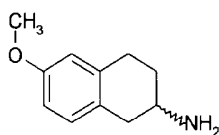


(XL)

(iii) Konverzia zlúčeniny vzorca (XXXIX) na zlúčeninu vzorca (XL) sa môže uskutočniť hydrogenáciou s použitím katalyzátora, ako je paládium, platina, ródium alebo nikel, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je kyselina octová alebo etanol, a pri reakčnej teplote medzi $+20$ °C a $+120$ °C.

4. V prípade, ak Y znamená NR^2CO a R^9 je v polohe 6

(i) Benzylácia zlúčeniny vzorca (XLI), buď vo forme racemátu alebo enantioméru,

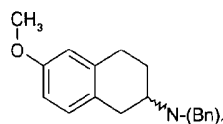


(XLI)

za získania zlúčeniny vzorca (XLII) sa môže uskutočniť reakciou s vhodným benzylačným činidlom, napríklad benzylhalogenidom, ako je benzylbromid alebo benzylchlorid, alebo aktivovaný alkohol, napríklad benzylmezylát alebo benzyltozylát. Reakcia sa môže uskutočniť s použitím soli alebo voľnej zásady zlúčeniny vzorca (XLI) vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad *N,N*-dimetylformamide, acetón ale-

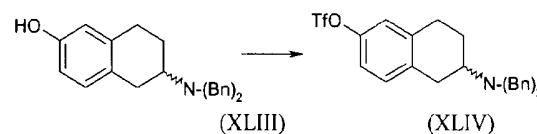
bo acetonitrile, s vhodnou zásadou, napríklad $NaOH$, $NaHCO_3$, K_2CO_3 alebo trialkylamínom, ako je trietylamin, pri teplote v rozsahu od $+20$ °C do $+150$ °C. Prítomnosť vhodného katalyzátora, napríklad jodidu draselného alebo jodidu sodného, môže zvyšovať rýchlosť reakcie.

(ii) Demetylácia zlúčeniny vzorca (XLII)



(XLII)

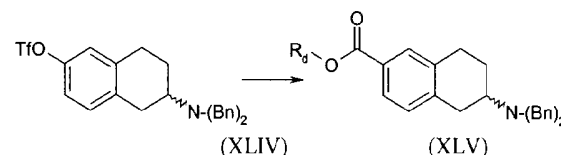
za získania zlúčeniny vzorca (XLIII) sa môže uskutočniť reakciou zlúčeniny s kyslým reakčným činidlom, ako je vodný HBr , HI , HBr/CH_3COOH , BBr_3 , $AlCl_3$, pyridín- HCl , alebo so zásaditým nukleofilným reakčným činidlom, ako je $CH_3C_6H_4S^-$ alebo $C_2H_5S^-$, vo vhodnom rozpúšťadle. Vhodným rozpúšťadlom môže byť metylénchlorid alebo chloroform, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi -78 °C a $+60$ °C.



(XLIII)

(XLIV)

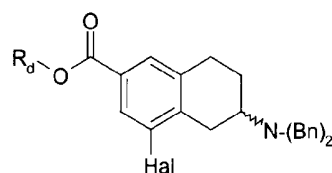
(iii) Konverzia zlúčeniny vzorca (XLIII) na zlúčeninu vzorca (XLIV) sa môže uskutočniť so zlúčeninou, ako je anhydrid kyseliny trifluórmetsulfónovej, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je metylénchlorid alebo tetrachlorid uhličitý, v prítomnosti zásady, ako je 2,4,6-kolidín, trietylamin alebo pyridín, pri reakčnej teplote v rozsahu od -78 °C po laboratórnu teplotu.



(XLIV)

(XLV)

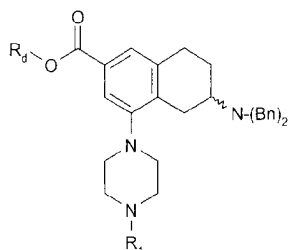
(iv) Konverzia zlúčeniny vzorca (XLIV) na zlúčeninu vzorca (XLV), kde R^d znamená C_1 - C_6 -alkylovú skupinu, sa môže uskutočniť vo vhodnom rozpúšťadle, ako je dimetylsulfoxide alebo *N,N*-dimetylformamid, s vhodnou zásadou, ako je trialkylamin, napríklad trietylamin, v prítomnosti vhodného katalyzátora, ako je $Pd(OAc)_2$, a vhodného ligandu, ako je trifenylofosfín, 1,1'-bis(difenylofosfino)ferocén alebo 1,3-bis(di-fenylofosfino)propán, a vhodného alkoholu, ako je metanol, etanol alebo propanol, pod atmosférou oxidu uhoľnatého pri reakčnej teplote medzi 40 °C a 120 °C.



(XLVI)

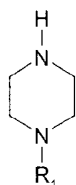
(v) Halogenácia zlúčeniny vzorca (XLV), kde R^d znamená C_1 - C_6 -alkylovú skupinu, za získania zlúčeniny vzorca (XLVI) sa môže uskutočniť vo vhodnom halogenačnom reakčnom činidle, ako je 1,3-dibróm-5,5-dimetylhydantoin.

Reakcia sa môže uskutočniť s použitím soli alebo zásady zlúčeniny vzorca (XLV) vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ alebo H_2SO_4 , a pri reakčnej teplote medzi $30\text{ }^\circ\text{C}$ a $150\text{ }^\circ\text{C}$.



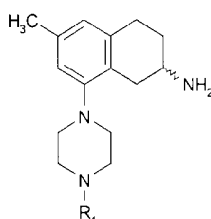
(XLVII)

(vi) Konverzia zlúčeniny vzorca (XLVI) na zlúčeninu vzorca (XLVII), kde R^1 znamená C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl, sa môže uskutočniť reakciou so zlúčeninou vzorca (XXII), kde R^1 znamená C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl.



(XXII)

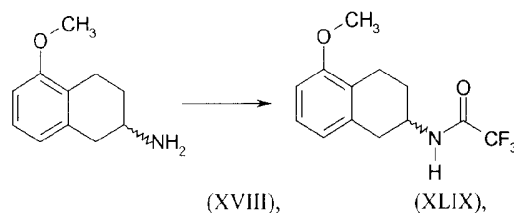
Spôsob sa môže uskutočňovať vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v aprotickom rozpúšťadle, ako je benzen, toluén, dioxán, tetrahydrofurán alebo *N,N*-dimetylformamid, s vhodnou zásadou, ako je terc-butoxid sodný alebo bis(trimetylsilyl)-amid lítny, v prítomnosti vhodného paládiového katalyzátora, ako je PdX_2 , $\text{L}_2\text{Pd}(0)$ alebo L_2PdX_2 , kde X znamená halogén, ako je chlór alebo bróm, a L predstavuje vhodný ligand, ako je trifenylfosfín, tri-*o*-tolylfosfín, trifurylfosfín, trifenylarzín alebo dibenzylidénacetón, a s prídavkom alebo bez prídavku ligandu L' , ako je trifenylfosfín, tri-*o*-tolylfosfín, trifurylfosfín, 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftalén (buď vo forme racemátu alebo enantioméru) alebo trifenylarzín, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+150\text{ }^\circ\text{C}$.



(XLVIII)

(vii) Konverzia zlúčeniny vzorca (XLVII) na zlúčeninu vzorca (XLVIII) sa môže uskutočniť redukciou alkylesteru vo vhodnom rozpúšťadle, ako je dietyléter alebo tetrahydrofurán, s vhodným redukčným činidlom, ako je hydrid hlinitolítny, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20\text{ }^\circ\text{C}$ a teplotou refluxu, s následným odštiepením benzylových skupín a redukciou benzylalkoholu pomocou hydrogenácie nad vhodným katalyzátorom obsahujúcim paládium, ródium, platínu alebo nikel, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej alebo etanole, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+120\text{ }^\circ\text{C}$.

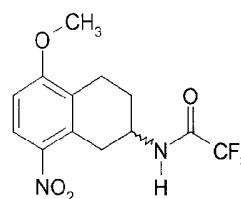
(viii) Zlúčenina vzorca (XLVIII) sa môže pripraviť tiež chránením aminoskupiny zlúčeniny vzorca (XVIII), buď vo forme racemátu alebo enantioméru,



(XVIII), (XLIX)

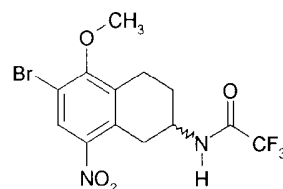
za získania zlúčeniny vzorca (XLIX) reakciou s vhodným acylačným činidlom, napríklad trifluóracetylchloridom alebo anhydridom kyseliny trifluóroctovej. Reakcia sa môže uskutočniť s použitím soli alebo zásady zlúčeniny vzorca (XVIII) vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad metylénchloride alebo chloroforme, s vhodnou zásadou, napríklad NaOH , NaHCO_3 , K_2CO_3 alebo trialkylaminom, ako je trietylamín, pri teplote v rozsahu od $-20\text{ }^\circ\text{C}$ do $+80\text{ }^\circ\text{C}$.

(ix) Nitrácia zlúčeniny vzorca (XLIX)



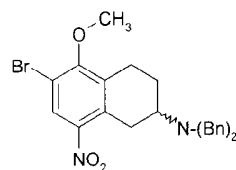
(L)

za získania zlúčeniny vzorca (L) sa môže uskutočniť reakciou zlúčeniny s vhodným nitračným činidlom, ako je kyselina dusičná, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je kyselina octová a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $+30\text{ }^\circ\text{C}$.



(LI)

(x) Halogenácia zlúčeniny vzorca (L) za získania zlúčeniny vzorca (LI) sa môže uskutočniť s použitím vhodného halogenačného činidla, ako je *N*-brómsukcinimid alebo 1,3-dibróm-5,5-dimetylhydantoin. Reakcia sa môže uskutočňovať vo vhodnom rozpúšťadle, ako je chloroform alebo metylénchlorid, s vhodnou kyselinou alebo bez vhodnej kyseliny, napríklad $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ alebo H_2SO_4 , a pri reakčnej teplote medzi $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $+80\text{ }^\circ\text{C}$.



(LII)

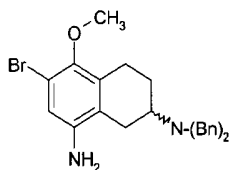
(xi) Konverzia zlúčeniny vzorca (LI) na zlúčeninu vzorca (LII) sa môže uskutočniť

a) hydrolyzou amidu v zlúčenine vzorca (LI) pri kyslých podmienkach s použitím kyselín, ako je H_2SO_4 , HCl alebo HBr , vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad H_2O , etanole, metanole alebo ich zmesiach, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+100\text{ }^\circ\text{C}$, alebo pri zásaditých podmienkach s použitím zásad, ako je $NaOH$ alebo KOH , vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad H_2O , etanole, metanole alebo ich zmesiach, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+100\text{ }^\circ\text{C}$.

Po hydrolyze nasleduje

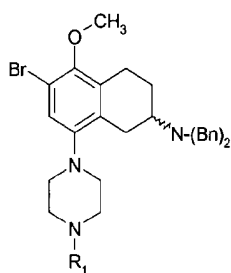
b) benzylácia primárneho amínu reakciou s vhodným benzylačným činidlom, napríklad benzylhalogenidom, ako je benzylbromid alebo benzylchlorid, alebo aktivovaným alkoholom, napríklad benzylmezylátom alebo benzyltozylátom. Reakcia sa môže uskutočňovať vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad N,N -dimetylformamide, acetóne alebo acetonitrile, s vhodnou zásadou, napríklad $NaOH$, $NaHCO_3$, K_2CO_3 alebo trialkylaminom, ako je trietylamin, pri teplote v rozsahu od $+20\text{ }^\circ\text{C}$ do $+150\text{ }^\circ\text{C}$, pričom sa získa zlúčenina vzorca (LII). Pritomnosť vhodného katalyzátora, napríklad jodidu draselného alebo jodidu sodného, môže zvyšovať rýchlosť reakcie.

(xii) Redukcia zlúčeniny vzorca (LII) za získania zlúčeniny vzorca (LIII) sa môže uskutočňovať vo vhodnom rozpúšťadle, ako je zmes metanol/voda alebo etanol/voda, v prítomnosti vhodného redukčného činidla, napríklad hydrogensiričitanu sodného, pri reakčnej teplote medzi $+20\text{ }^\circ\text{C}$ až $+100\text{ }^\circ\text{C}$



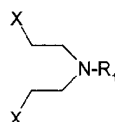
(LIII).

(xiii) Konverzia zlúčeniny vzorca (LIII) na zlúčeninu vzorca (LIV)



(LIV),

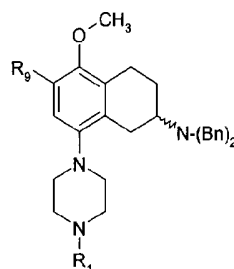
sa môže uskutočniť reakciou so zlúčeninou vzorca (XI)



(XI),

kde X znamená odstupujúcu skupinu, napríklad halogén, ako je chlór alebo bróm, alebo alkán- alebo arénsulfonyloxylovú skupinu, ako p -toluénsulfonyloxylovú skupinu, a R^1 znamená C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl. Spôsob sa môže uskutočňovať vo vhodnom rozpúšťadle, ako je etanol, butanol, N,N -dimetylformamid, acetonitril alebo zmes

vody a acetonitrilu s vhodnou zásadou, napríklad K_2CO_3 , $NaHCO_3$ alebo KOH a reakcia sa uskutočňuje pri teplote medzi $+20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+150\text{ }^\circ\text{C}$.

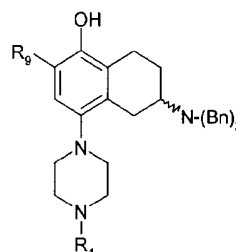


(LV)

(xiv) Konverzia zlúčeniny vzorca (LIV) na zlúčeninu vzorca (LV), kde R^1 znamená C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl a R^9 predstavuje C_1 - C_6 -alkyl, sa môže uskutočniť výmenou kov-halogén, vo vhodnom bezvodom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofuran alebo dietyléter, s použitím vhodného alkylítia alebo kovu, napríklad butyllítia, lítiových alebo horčíkových hoblín, s následnou reakciou s vhodným alkyl-halogenidom, ako je metyljodid, etylbromid alebo propyljodid, a reakcia sa môže uskutočňovať pri reakčnej teplote v rozsahu od $-78\text{ }^\circ\text{C}$ po laboratórnu teplotu alebo reakciou s inými elektrofilnými činidlami, ako je acetaldehyd alebo metylchlórformiát, a potom vhodným spracovaním. Reakcia sa môže uskutočňovať pri reakčnej teplote v rozsahu od $-78\text{ }^\circ\text{C}$ po laboratórnu teplotu.

V prípade, ak sa ako elektrofilné činidlo použije acetaldehyd, po uvedenej reakcii nasleduje redukcia benzylalkoholu pomocou hydrogenácie nad vhodným katalyzátorom obsahujúcim paládium, ródium, platínu alebo nikel, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej alebo etanole, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+120\text{ }^\circ\text{C}$.

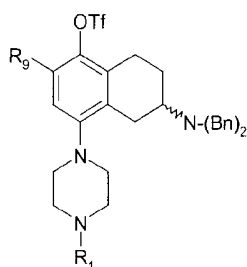
V prípade, ak sa ako elektrofilné činidlo použije metylchlórformiát, po uvedenej reakcii nasleduje redukcia metylesteru vo vhodnom rozpúšťadle, ako je dietyléter alebo tetrahydrofuran, s vhodným redukčným činidlom, ako je hydrid hlinitolítiny, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20\text{ }^\circ\text{C}$ a teplotou refluxu, s následnou redukciiu benzylalkoholu pomocou hydrogenácie nad vhodným katalyzátorom obsahujúcim paládium, ródium, platínu alebo nikel, vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej alebo etanole, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+120\text{ }^\circ\text{C}$.



(LVI)

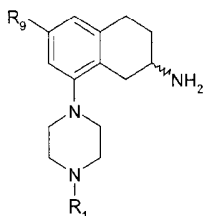
(xv) Demetylácia zlúčeniny vzorca (LV) za získania zlúčeniny vzorca (LVI) sa môže uskutočniť reakciou zlúčeniny s kyslým činidlom, ako je vodný HBr , HI , HBr /kyselina octová, BBr_3 , $AlCl_3$, pyridín- HCl , alebo so zásaditým nukleofilným reakčným činidlom, ako je C_2H_5S alebo $CH_3C_6H_4S$, vo vhodnom rozpúšťadle. Vhodnými rozpúšťadlami môžu

byť kyselina octová, metylénchlorid alebo chloroform, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$.



(LVII)

(xvi) Konverzia zlúčeniny vzorca (LVI) na zlúčeninu vzorca (LVII) sa môže uskutočniť reakciou so zlúčeninou, ako je anhydrid kyseliny trifluórmetansulfónovej, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je metylénchlorid alebo tetrachlorid uhličitý, v prítomnosti zásady, ako je 2,4,6-kolidín, trietylamín alebo pyridín, pri reakčnej teplote v rozsahu od $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po laboratórnú teplotu.



(XLVIII)

(xvii) Konverzia zlúčeniny vzorca (LVII) na zlúčeninu vzorca (XLVIII) sa môže uskutočniť

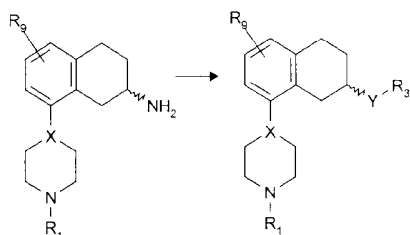
- reakciou zlúčeniny vzorca (LVII) s vhodným paládiovým katalyzátorom, ako je octan paladnatý, a vhodný ligand, ako je trifenylfosfín, v prítomnosti vhodnej kyseliny, napríklad kyseliny mravčej, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je *N,N*-dimetylformamid, pri reakčnej teplote medzi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+120\text{ }^{\circ}\text{C}$, a následne
- reakciou vo vhodnom rozpúšťadle, ako je metanol, v prítomnosti mravčanu amónneho a Pd/C pri reakčnej teplote medzi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou refluxu, pričom sa získa zlúčenina vzorca (XLVIII).

Spôsoby prípravy konečných produktov

Vynález sa ďalej týka spôsobu A(i), A(ii), B alebo C na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca (I)

A(i)

Acyláciou zlúčeniny vzorca (A), v prípade, ak R^1 znamená C_1 - C_6 -alkyl alebo C_3 - C_6 -cykloalkyl, Y predstavuje NR^2CO , R^2 znamená vodík a X, R^3 a R^9 majú významy definované vo všeobecnom vzorci (I) uvedenom skôr, s tou výnimkou, ak R^9 znamená substituent, ktorý je vnímavý na určité acylačné činidlá,



(A),

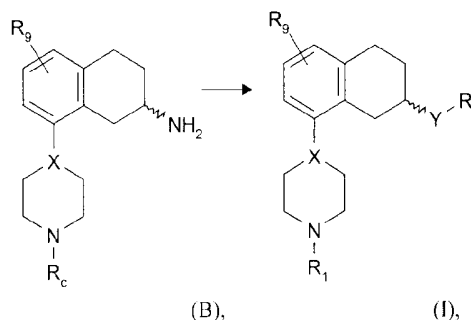
(I),

s aktívanou karboxylovou kyselinou R^3 -COL, kde L znamená odstupujúcu skupinu, alebo s použitím karboxylovej kyseliny R^3 -COOH s aktivujúcim reakčným činidlom.

Teda, acylácia podľa spôsobu A(i) sa môže uskutočňovať s vhodne aktívanou karboxylovou kyselinou, R^3 COL kde R^3 má skôr definovaný význam a L znamená odstupujúcu skupinu, ako je halogén, napríklad chlór, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je metylénchlorid alebo chloroform, s vhodnou zásadou, napríklad trialkylamínom, ako je trietylamín, pri teplote medzi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou refluxu alebo s použitím kyseliny karboxylovej, R^3 COOH kde R^3 je definované skôr, s aktivujúcim reakčným činidlom, napríklad *N,N'*-karbonyldiimidazolom, *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidom alebo chloridom kyseliny difenylfosfínovej, s vhodnou zásadou, ako je *N*-metyl-morfolín, v prítomnosti vhodného rozpúšťadla, ako je *N,N*-dimetylformamid alebo tetrahydrofurán, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

A(ii)

Acyláciou zlúčeniny vzorca (B), v prípade ak R^1 znamená vodík, Y predstavuje NR^2CO , R^2 znamená vodík, R^c predstavuje chrániacu skupinu a X, R^3 a R^9 majú významy definované pri všeobecnom vzorci (I) uvedenom skôr, s tou výnimkou, ak R^9 znamená substituent, ktorý je vnímavý na určité acylačné činidlá,



(B),

(I),

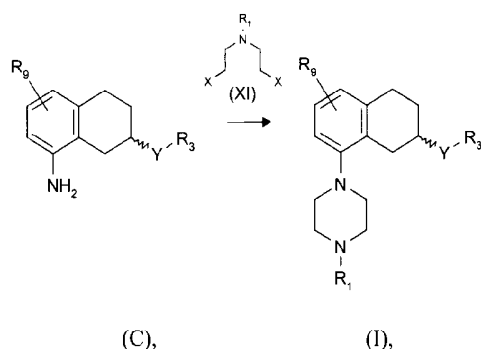
s aktívanou karboxylovou kyselinou R^3 -COL, kde L znamená odstupujúcu skupinu, alebo s použitím karboxylovej kyseliny R^3 -COOH s aktivujúcim reakčným činidlom, s následným odstránením chrániacej skupiny R^c .

Teda, acylácia podľa spôsobu A(ii) sa môže uskutočňovať s vhodne aktívanou karboxylovou kyselinou, R^3 COL, kde R^3 má definovaný význam a L predstavuje odstupujúcu skupinu, ako je halogén, napríklad chlór, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je metylénchlorid alebo chloroform, s vhodnou zásadou, napríklad trialkylamínom, ako je trietylamín, pri teplote medzi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a teplotou refluxu alebo s použitím karboxylovej kyseliny, R^3 COOH, kde R^3 je definované skôr, s aktívaným reakčným činidlom, napríklad *N,N'*-karbonyldiimidazolom, *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidom alebo chloridom kyseliny difenylfosfínovej, s vhodnou zásadou, ako je *N*-metylmorfolín, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je *N,N*-dimetylformamid alebo tetrahydrofurán, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$, s následným odstránením chrániacej skupiny R^c hydrolyzou vo vhodnom rozpúšťadle, ako je metylénchlorid alebo chloroform, s vhodnou kyselinou, ako je kyselina trifluóroctová, pri teplote medzi $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

B

Reakciou zlúčeniny vzorca (C), v prípade, ak Y znamená $CONR^2$, R^2 , R^3 a R^9 majú významy definované pri všeobecnom vzorci (I) uvedenom skôr, s tou výnimkou, ak R^9

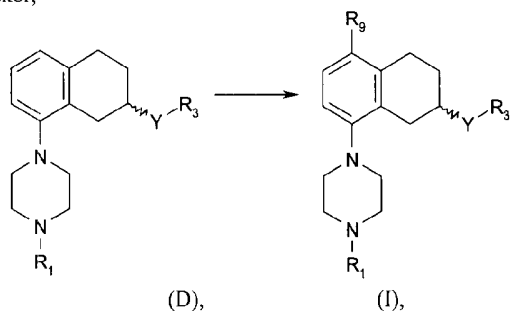
znamená substituent, ktorý je vnímavý na určité alkylačné reakčné činidlá XI,



so zlúčeninou vzorca (XI), kde X znamená odstupujúcu skupinu.

Teda, reakcia podľa spôsobu B sa môže uskutočniť so zlúčeninou vzorca (XI), kde R¹ má význam definovaný pri všeobecnom vzorci (I) a (X) znamená odstupujúcu skupinu, napríklad halogén, ako je chlór alebo bróm, alebo alkán-alebo arénsulfonyloxylovú skupinu, ako je p-toluénsulfonyloxylová skupina. Spôsob sa môže uskutočňovať vo vhodnom rozpúšťadle, ako je etanol, butanol, *N,N*-dimetylformamid, acetonitril alebo zmes vody a acetonitrilu s vhodnou zásadou alebo bez vhodnej zásady, napríklad K₂CO₃, NaHCO₃ alebo KOH, a reakcia sa môže uskutočňovať pri teplote medzi +20 °C a +150 °C.

C
reakciou zlúčeniny vzorca (D), v prípade ak Y znamená NR²CO, R⁹ predstavuje halogén a R¹, R² a R³ majú významy definované pri všeobecnom vzorci (I) uvedenom skôr,

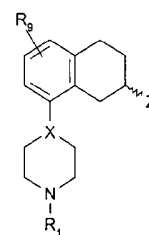


s vhodným halogenačným činidlom, ako je Br₂, Cl₂, J₂, JCl, alebo SO₂Cl₂.

Teda, reakcia podľa spôsobu C sa môže uskutočniť aromatickou elektrofilnou substitúciou s použitím vhodného halogenačného činidla, ako je Br₂, Cl₂, J₂, JCl, alebo SO₂Cl₂. Reakcia sa môže uskutočňovať s použitím soli alebo zásady zlúčeniny D vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v kyseline octovej, zmesi HCl/etanol alebo vode s vhodnou zásadou alebo bez vhodnej zásady, napríklad octanu alkalickeho kovu, ako je octan sodný, a pri reakčnej teplote medzi -20 °C a laboratórnou teplotou.

Medziprodukty

Vynález sa ďalej týka zlúčeniny vzorca



v ktorom

X znamená N alebo CH;

Z predstavuje NH₂ alebo COOH;

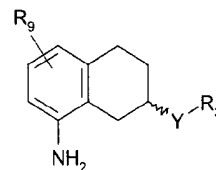
R¹ znamená H, C₁-C₆-alkyl alebo C₃-C₆-cykloalkyl;

R⁹ predstavuje C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, halogén, CN, CF₃, OH, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, NR⁶R⁷, SO₃CH₃, SO₃CF₃, SO₂NR⁶R⁷, nesubstituovaný alebo substituovaný heterocyklický alebo heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N a O, kde substituent/substituenty predstavuje/predstavujú C₁-C₆-alkyl; alebo COR⁸; pričom

R⁶ znamená H, C₁-C₆-alkyl alebo C₃-C₆-cykloalkyl;

R⁷ predstavuje H, C₁-C₆-alkyl alebo C₃-C₆-cykloalkyl; a

R⁸ znamená C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, CF₃, NR⁶R⁷, fenyľ, heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S alebo heterocyklický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O, S, SO a SO₂, pričom R⁶ a R⁷ majú skôr definované významy, a



v ktorom

Y znamená CONR², kde R² predstavuje H alebo C₁-C₆-alkyl.

R³ znamená C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl alebo (CH₂)_n-aryl, kde arylom je fenyľ, alebo heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S, a ktorý môže byť mono- alebo disubstituovaný s R⁴ a/alebo R⁵; pričom R⁴, R⁵ a n majú definované významy;

R⁹ predstavuje C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, halogén, CN, CF₃, OH, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, NR⁶R⁷, SO₃CH₃, SO₃CF₃, SO₂NR⁶R⁷, nesubstituovaný alebo substituovaný heterocyklický alebo heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N a O, pričom substituent/substituenty znamená/znamenajú C₁-C₆-alkyl; alebo COR⁸; kde R⁶, R⁷ a R⁸ majú definované významy.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady opisujú vynález, ale v ničom ho neobmedzujú.

Príklad 1

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-8-metoxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

K roztoku (*R*)-8-metoxy-2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalén hydrochloridu (24 g, 0,11 mol) v acetonitrile (600 ml) sa pridala uhličitan draselný (53 g, 0,39 mol), jodid draselný (katalytické množstvo) a benzylbromid (34 ml,

0,28 mol). Reakčná zmes sa miešala pod refluxom počas 35 hodín.

Po odfiltrovaní zrazeniny a odparení acetonitrilu vo vákuu sa zvyšok rozdelil medzi dietyléter a vodu. Organická fáza sa oddelila, vysušila (Na_2SO_4) a odparila vo vákuu, čím sa získal surový produkt, ktorý sa prečistil na silikagélovej kolóne s použitím zmesi hexán/etylacetát, (3 : 1) ako elučného činidla. Výťažok: 36 g (91 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky: teplota topenia 105 až 107 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +124^\circ$ (*c* 1,0, chloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 357 (100, M+).

Príklad 2

(*R*)-7-*N,N*-Dibenzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftol

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahydronaftalén (43 g, 0,12 mol) sa rozpustil v dietyléteri (800 ml) a po kvapkách sa pridal nadbytok éterového roztoku HCl. Zrazenina sa odfiltrovala a vysušila vo vákuu, čím sa získala biela pevná látka. Tento surový produkt (42 g, 0,11 mol) sa rozpustil v bezvodom metylénchloride (1 l) a ochladil sa na teplotu -60 °C. K tomuto roztoku sa po kvapkách pridal bromid boritý (16 ml, 0,15 mol), rozpustný v bezvodom metylénchloride (100 ml). Reakčná teplota sa nechala vystúpiť na -5 °C a udržiavala sa cez noc. K ľadom chladenému roztoku sa po kvapkách pridal 2 M vodný roztok hydroxidu amónneho a zmes sa dvakrát extrahovala s metylénchloridom. Spojené organické fázy sa vysušili (Na_2SO_4), odfiltrovali a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čím sa získal surový zvyšok. Chromatografia na oxide kremičitom (elučné činidlo: metylénchlorid) poskytla 34 g (výťažok 93 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme viskózneho číreho oleja: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +118^\circ$ (*c* 1,5, chloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 343 (53, M+).

Príklad 3

(*R*)-2-(7-*N,N*-Dibenzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyl-2-metylpropánamid

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftol (10 g, 29 mmol) sa miešal v bezvodom dioxáne (150 ml) s hydridom sodným (80 % v oleji, 0,96 g, 32 mmol) počas jednej hodiny.

Pridal sa 2-brom-2-metylpropánamid (4,8 g, 29 mmol; opísaný v: Coutts, I. G. C.; Southcott, M.R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1 1990, 767-770) a reakčná zmes sa zahrievala pri teplote 100 °C počas 2,5 hodín. Po ochladení sa vyzrážaný bromid sodný odfiltroval, filtrát sa odparil vo vákuu a zvyšok sa rozdelil medzi vodu a metylénchlorid. Organická fáza sa oddelila, vysušila (Na_2SO_4), prefiltrovala a odparila, čím sa získal surový produkt, ktorý sa prečistil na silikagélovej kolóne s použitím metylénchloridu ako elučného činidla. Výťažok: 9,6 g (76 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielych kryštálov: teplota topenia 125 až 126 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +98^\circ$ (*c* 1,1, chloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 428 (13, M+).

Príklad 4

(*R*)-*N*-(7-*N,N*-Dibenzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyl)-2-hydroxy-2-metylpropánamid

K roztoku (*R*)-2-(7-*N,N*-dibenzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyl-2-metylpropánamidu (9,1 g, 21 mmol) v bezvodom 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidóne (10 ml) a suchom *N,N*-dimetylformamid (100 ml) sa pridal hydrid sodný (80 % v oleji, 1,4 g, 47 mmol) a reakčná zmes sa zahrievala pri teplote 130 °C počas 8 hodín. Roztok sa vliadol do zmesi ľadu a vody a trikrát sa extrahoval s etylacetátom. Spojené organické fázy sa vysušili (Na_2SO_4), prefiltrovali a odparili vo vákuu. Chromatografia

na oxide kremičitom (elučné činidlo: chloroform/etanol nasýtený s NH_3 ; 100 : 0,5) poskytla 7,6 g (výťažok 84 %) bielych kryštálov: teplota topenia 134 až 135 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +130^\circ$ (*c* 1,1, chloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 428 (1, M+).

Príklad 5

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

(*R*)-*N*-(7-*N,N*-Dibenzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyl)-2-hydroxy-2-metylpropiónamid (7,4 g, 17 mmol) sa rozpustil v zmesi etanolu (200 ml) a vodnom roztoku 20 % HCl (300 ml) a zmes sa zahrievala pod refluxom počas 8 hodín. Etanol sa odparil vo vákuu a zostávajúci roztok sa dvakrát premyl s dietyléterom a ochladil sa na ľadovom kúpeli. Po zalkalizovaní so 45 % vodným roztokom hydroxidu sodného sa zmes extrahovala s metylénchloridom. Spojené organické fázy sa vysušili (Na_2SO_4), prefiltrovali a odparili vo vákuu. Prečistenie na silikagélovej kolóne s použitím chloroformu ako elučného činidla poskytlo 3,8 g (výťažok 76 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bleдохnedého oleja: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +124^\circ$ (*c* 0,9, chloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 342 (92, M+).

Príklad 6

(*R*)-1-(7-*N,N*-Dibenzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyl)-4-*N*-metylpiiperazin-2,6-dión

1,1'-Karbonyldiimidazol (6,0 g, 37 mmol) sa za miešania pridal k suspenzii kyseliny metyliminodiocetovej (2,7 g, 18 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (250 ml). Reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom počas 1,5 hodiny. Potom sa pridal (*R*)-2-*N,N*-dibenzylamino-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalén (5,7 g, 17 mmol) a v miešaní pod refluxom sa pokračovalo počas 17 hodín. Pridalo sa ďalšie množstvo 1,1'-karbonyldiimidazolu (2,9 g, 18 mmol) a v miešaní pod refluxom sa pokračovalo počas ďalších 17 hodín. Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu a surový produkt sa prečistil na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/etanol nasýtený s NH_3 (100 : 0,5) ako elučným činidlom. Výťažok: 6,6 g (87 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme oleja: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +90^\circ$ (*c* 0,52, chloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 453 (8, M+).

Príklad 7

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-8-(4-metylpiiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

(*R*)-1-(7-*N,N*-Dibenzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyl)-4-metylpiiperazin-2,6-dión (1,4 g, 3,1 mmol) sa pridal k suspenzii hydridu hlinitoliténeho (0,57 g, 15 mmol) v bezvodom dietyléteri (70 ml). Reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom počas 7 hodín. Reakčná zmes sa rýchle schladila pridaním vody (0,60 ml), 15 % vodného hydroxidu sodného (0,60 ml) a znova vody (1,8 ml). Zmes sa prefiltrovala, vysušila (Na_2SO_4) a odparila vo vákuu. Prečistenie na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/etanol nasýtený s NH_3 (100 : 2) ako elučného činidla poskytlo 1,0 g (výťažok 79 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme viskózneho oleja: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +53^\circ$ (*c* 0,5, chloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 425 (2, M+).

Príklad 8

(*R*)-5-Bróm-2-*N,N*-dibenzylamino-8-(4-metylpiiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

Do roztoku (*R*)-2-*N,N*-dibenzylamino-8-(4-metylpiiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu (2,8 g, 6,5 mmol) a octanu sodného (6,8 g, 83 mmol) v kyseline octovej (100 ml) sa v jednom podiele pridal bróm (370 μl , 7,2 mmol) a re-

akčná zmes sa miešala počas 5 minút. Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu a zostávajúca pevná látka sa rozdelila medzi vodu a metylénchlorid a ochladila sa na ľadovom kúpeli. Vodná fáza sa zalkalizovala s 2 M vodným roztokom hydroxidu sodného a fázy sa oddelili. Organická fáza sa vysušila (Na_2SO_4), prefiltrovala a odparila vo vákuu, čím sa získal surový produkt, ktorý sa prečistil na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/etanol nasýtenej s NH_3 (100 : 2) ako elučného činidla. Výťažok: 2 g (61 %) viskózneho hnedého oleja: EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 503 a 505 (0,6, M^+)

Príklad 9

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-5-hydroxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

K roztoku (*R*)-2-*N,N*-dibenzylamino-5-metoxo-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu (2,1 g, 4,7 mmol) v kyseline octovej (40 ml) sa pridal 47 % vodný roztok kyseliny bromovodíkovej (20 ml) a reakčná zmes sa zahrievala pod refluxom počas 7 hodín. Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu a zvyšok sa rozpustil vo vode (75 ml) a ochladil sa na ľadovom kúpeli. Roztok sa zalkalizoval s 2 M vodným roztokom hydroxidu sodného a extrahoval sa s metylénchloridom. Fázy sa oddelili a organická fáza sa vysušila (Na_2SO_4), prefiltrovala a odparila vo vákuu. Prečistenie na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovaný hydroxid amónny (95 : 5 : 0,5) ako elučné činidlo, poskytl 1,8 g (výťažok 89 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme viskózneho oleja: EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 441 (7, M^+)

Príklad 10

(*R*)-2-Amino-5-hydroxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

Do roztoku (*R*)-2-*N,N*-dibenzylamino-5-hydroxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu (0,70 g, 1,6 mmol) a mravčanu amónneho (2,4 g, 38 mmol) v metanole (50 ml) sa pridal paládium (10 %) na aktivovanom uhlíku. Zmes sa refluxovala počas 4 hodín a paládium sa potom odfiltrovalo. Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu a zvyšok sa rozdelil medzi dietyléter a 2 M hydroxid amónny. Organická fáza sa oddelila, vysušila (Na_2SO_4), prefiltrovala a odparila vo vákuu. Zvyšok sa premyl vodou a dietyléterom a potom sa vysušil vo vákuu. Výťažok: 200 mg (44 %) sivých kryštálov: teplota topenia 238 až 239 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 43^\circ$ ($c=0,5$, chloroform); EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 261 (65, M^+)

Príklad 11

(*R*)-*N*-[5-Hydroxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-butoxybenzamid

Do ľadovo chladeného roztoku (*R*)-2-amino-5-hydroxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu (100 mg, 0,38 mmol) a trietylaminu (79 μl , 0,57 mmol) v *N,N*-dimetylformamide (30 ml) sa po kvapkách pridal 4-butoxybenzoylchlorid v *N,N*-dimetylformamide (5 ml). Po pridaní sa reakčná zmes miešala pri teplote prostredia počas 15 minút. Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu a zvyšok sa prečistil na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovaný hydroxid amónny (95 : 5 : 0,5) ako elučné činidlo. Výťažok: 73 mg (44 %) vo forme amorfnej pevnej látky: teplota topenia 125 °C (rozklad); $[\alpha]_{\text{D}}^{21} - 20^\circ$ ($c=0,25$, chloroform); EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 437 (16, M^+)

Príklad 12

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-8-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-8-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalén (9,8 g, 39 mmol) a bis-(2-chlóretyl)aminhydrochlorid (5,5 g, 32 mmol) sa rozpustil v *n*-butanole (80 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote 100 °C a po 65 hodinách sa zmes prefiltrovala a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu. Prečistenie na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovaný hydroxid amónny (95 : 5 : 0,5) ako elučné činidlo poskytl 6,0 g (výťažok 51 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme viskózneho oleja: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 72^\circ$ (c 1,0, chloroform); EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 411 (2, M^+)

Príklad 13

(*R*)-2-Amino-8-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

Do roztoku (*R*)-2-*N,N*-dibenzylamino-8-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu (5,5 g, 13 mmol) v metanole (400 ml) sa pridal mravčan amónny (20 g, 0,32 mol) a paládium (10 %) na aktivovanom uhlíku (1,9 g). Zmes sa refluxovala počas jednej hodiny a potom sa paládium odfiltrovalo. Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu a zvyšok sa rozdelil medzi metylénchlorid a 2 M roztok hydroxidu amónneho. Organická fáza sa oddelila, vysušila (Na_2SO_4), prefiltrovala a odparila vo vákuu, čím sa získal surový produkt, ktorý sa prečistil na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/etanol/koncentrovaný hydroxid amónny (80 : 20 : 2,5) ako elučné činidlo. Výťažok: 2,4 g (76 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme oleja: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 9,9^\circ$ (c 1,0, chloroform); EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 231 (24, M^+)

Príklad 14

(*R*)-2-Amino-5-bróm-8-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z (*R*)-2-amino-8-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu postupom podľa všeobecného spôsobu z príkladu 8. Prečistenie na silikagélovej kolóne s použitím zmesi metylénchlorid/etanol/koncentrovaný hydroxid amónny (80 : 20 : 2) ako elučné činidlo, poskytl 0,8 g (výťažok 67 %) viskózneho bledohnedého oleja: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} - 6,2^\circ$ ($c=1$, chloroform); EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 309 a 311 (3,5, M^+)

Príklad 15

terc-Butyl (*R*)-4-(7-amino-4-bróm-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyl)piperazin-1-karboxylát

Do ľadom chladeného roztoku (*R*)-2-amino-5-bróm-8-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu (0,8 g, 2,6 mmol) a trietylaminu (0,53 ml, 3,9 mmol) v metylénchloride (50 ml) sa pridal di-terc-butylidikarbonát (0,56 g, 2,6 mmol) rozpustený v metylénchloride (10 ml). Po pridaní sa reakčná zmes nechala miešať pri laboratórnej teplote počas jednej hodiny. Pridala sa voda (10 ml) a zmes sa ochladila na ľadovom kúpeli. Vodná fáza sa zalkalizovala s 2 M vodným roztokom hydroxidu sodného a fázy sa oddelili. Organická fáza sa vysušila (Na_2SO_4), prefiltrovala a odparila vo vákuu, čím sa získal surový produkt, ktorý sa prečistil na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovaný hydroxid amónny (95 : 5 : 0,5) ako elučné činidlo. Výťažok: 0,41 g (38 %) viskózneho bezfarebného oleja: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 13^\circ$ ($c=1$, chloroform); EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 409 a 411 (75, M^+)

Príklad 16

(*R*)-*N*-[5-Bróm-8-(4-terc-butylloxykarbonyl)piperazin-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid

Kyselina 4-morfolinobenzoová (0,50 g, 2,4 mmol; opísaná v: Degutis, J.; Rasteikiene, L.; Degutiene, A. *Ž. Org. Chim.* 1978, 14(10), 2060-2064) sa rozpustila v tionylochlore (10 ml). Po 2 minútach sa tionylochlorid odparil vo vákuu a zvyšok sa nechal reagovať s toluénom a rozpúšťadlo sa znova odparilo vo vákuu. Surová chlorid kyseliny (81 mg, 0,6 mmol) sa rozpustil v metylénchloride (10 ml) a po kvapkách sa pridal do roztoku terc-butylesteru kyseliny (*R*)-4-(7-amino-4-brom-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyl)piperazín-1-karboxylovej (140 mg, 0,34 mmol) a trietylaminu (71 μ l, 0,51 mmol) v metylénchloride (10 ml). Po pridaní sa reakčná zmes miešala pri teplote prostredia počas 15 minút a potom sa premyla so zriedeným vodným roztokom hydrogenuhlíčitanu sodného a fázy sa oddelili. Organická fáza sa vysušila (Na_2SO_4), prefiltrovala a odparila vo vákuu a zvyšok sa prečistil na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/etanol nasýtenej s NH_3 (100 : 2) ako elučného činidla. Výťažok: 160 mg (79 %) viskózneho bezfarebného oleja: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -11^\circ$ ($c=1$, chloroform); TSPMS m/z (relatívna intenzita) 599 a 601 (35, $\text{M}^+ + 1$).

Príklad 17

(*R*)-*N*-[5-Brom-8-(piperazín-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid

Do ľadovo chladného roztoku (*R*)-*N*-[5-brom-8-(4-terc-butylloxykarbonyl-piperazín-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamidu (150 mg, 0,26 mmol) v metylénchloride (20 ml) sa pridal kyselina trifluóroctová (0,7 ml). Reakčná zmes sa miešala pri laboratónej teplote počas 20 hodín. Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu a zvyšok sa rozpustil vo vode (20 ml), zaalkalizoval sa s 2 M vodným roztokom hydroxidu sodného a extrahoval sa s metylénchloridom. Fázy sa oddelili a organická fáza sa vysušila (Na_2SO_4), prefiltrovala a zahustila vo vákuu. Zvyšok sa prečistil na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovaný hydroxid amónny (90 : 10 : 1) ako elučného činidla. Výťažok: 94 mg (72 %) bielych kryštálov: teplota topenia 228 až 229 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -6^\circ$ ($c=1$, chloroform); EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 498 a 500 (1,5, M^+)

Príklad 18

(*R*)-2-Amino-8-(4-metylpiperazín-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén

Do roztoku (*R*)-2-*N,N*-dibenzylamino-8-(4-metylpiperazín-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalénu (4,0 g, 9,4 mmol) v metanole (250 ml) sa pridal mravčan amónny (14 g, 56 mmol) a paládium (10 %) na aktivovanom uhlíku (1,4 g). Zmes sa refluxovala počas 3 hodín a paládium sa potom odfiltrovalo. Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu a zvyšok sa rozdelil medzi metylénchlorid a 2 M roztok hydroxidu amónneho. Organická fáza sa oddelila, vysušila (Na_2SO_4), prefiltrovala a odparila vo vákuu, čím sa získal surový produkt, ktorý sa prečistil na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovaný hydroxid amónny (90 : 9 : 0,5) ako elučného činidla. Výťažok: 1,9 g (83 %) vo forme oleja: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -2.7^\circ$ ($c=1,0$, chloroform); EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 245 (5, M^+).

Príklad 19

(*R*)-2-Amino-5-brom-8-(4-metylpiperazín-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z (*R*)-2-amino-8-(4-metylpiperazín-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalénu postupom podľa všeobecného spôsobu z príkladu 8. Prečistenie na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/etanol/koncentrovaný hydroxid amónny (80 : 20 : 2) ako elučného činidla poskytlo 630 mg (výťažok 89 %) viskózneho bezfareb-

ného oleja: EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 323 a 325 (20, M^+)

Príklad 20

(*R*)-*N*-[5-Brom-8-(4-metylpiperazín-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z (*R*)-2-amino-5-brom-8-(4-metylpiperazín-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalénu postupom podľa všeobecného spôsobu z príkladu 16. Prečistenie na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovaný hydroxid amónny (95 : 5 : 1) ako elučného činidla poskytlo 100 mg (výťažok 62 %) bielych kryštálov: teplota topenia 245 až 246 $^\circ\text{C}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -23^\circ$ ($c=1$, chloroform); EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 512 a 514 (1, M^+).

Príklad 21

(*R*)-2-Amino-8-brom-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén hydrochlorid

(*R*)-2-Amino-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén hydrochloridu (5,0 g, 23 mmol) sa rozpustil v kyseline octovej (300 ml) pod dusíkovou atmosférou. Pridal sa octan sodný (5,5 g, 70 mmol) a potom sa v jednom podiele pridal brom (3,5 g, 23 mmol). Zmes sa miešala počas 5 minút pri laboratónej teplote. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čím sa získal pevný zvyšok, ktorý sa rozdelil medzi etylacetát a NaOH (2 M). Vrstvy sa oddelili a vodná fáza sa dvakrát extrahovala s etylacetátom. Organické vrstvy sa spojili a vysušili (Na_2SO_4). Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čím sa získal hnedý olejovitý zvyšok. Hydrochloridová soľ sa vyzrážala zo zmesi dietyléter/metylénchlorid pridaním HCl v dietylétere (3 M): Výťažok: 7,7 g (94 %). Rekryštalizácia z metanolu poskytla zlúčeninu uvedenú v názve vo forme ihličkových kryštálov: Teplota topenia 264 až 265 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +54^\circ$ ($c=1$, MeOH); EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 257 (30, M^+ , ^{81}Br), 255 (31, M^+ , ^{79}Br).

Príklad 22

(*R*)-8-Brom-2-*N,N*-dibenzylamino-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén

(*R*)-2-Amino-8-brom-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén hydrochlorid (4,5 g, 17,5 mmol), benzylbromid (6,6 g, 38 mmol), uhličitan draselný (9,7 g, 70 mmol) a jodid draselný (100 mg, katalytické množstvo) sa zmiešali s acetonitrilom (250 ml) pod dusíkovou atmosférou a zmes sa refluxovala počas 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu a zvyšok sa rozdelil medzi etylacetát a amoniak (2 M). Vrstvy sa oddelili a organická vrstva sa vysušila (MgSO_4). Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čím sa získal zvyšok, ktorý sa prečistil okamžitou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi hexán/metylénchlorid 8 : 2 ako elučného činidla. Získala sa zlúčenina uvedená v názve vo forme oleja. Výťažok: 7,5 g (98 %) : $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +87^\circ$ ($c=1$, MeOH); EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 437 (12, M^+ , ^{81}Br), 435 (13, M^+ , ^{79}Br).

Príklad 23

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-5-metoxi-8-(4-metylpiperazín-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén

Do roztoku (*R*)-8-brom-2-*N,N*-dibenzylamino-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalénu (19 g, 44 mmol) v suchom toluéne (500 ml) sa pod argónovou atmosférou pridal *N*-metylpiperazín (5,9 ml, 53 mmol), tris(dibenzylidénacetón)dipaládium(0) (0,41 g, 0,44 mmol), (*R*)-BINAP (0,82 g, 1,3 mmol) a terc-butoxid sodný (0,40 mg, 4,2 mmol). Tmavý roztok sa miešal pri teplote 85 $^\circ\text{C}$ počas 23 hodín a potom sa ochladil, prefiltroval a odparil vo vákuu. Prečistenie na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/etanol nasýte-

nej s NH_3 (100 : 2) ako elučného činidla poskytlo 19 g (výťažok 97 %) viskózneho bezfarebného oleja: $[\alpha]_D^{21} +72^\circ$ ($c=1$, chloroform); EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 455 (15, M^+).

Príklad 24

(*R*)-2-Amino-5-metoxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z (*R*)-2-*N,N*-dibenzylamino-5-metoxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu postupom podľa všeobecného spôsobu z príkladu 10. Výťažok: 5,3 g (82 %) viskózneho bezfarebného oleja: $[\alpha]_D^{21} +20^\circ$ ($c=1,1$, chloroform); EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 275 (53, M^+).

Príklad 25

(*R*)-*N*-[5-Metoxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid

Do roztoku kyseliny 4-morfolinobenzoovej (0,92 g, 4,5 mmol; opisanej v: Degutis, J.; Rasteikiene, L.; Degutiene, A. *Ž. Org. Chim.* 1978, 14(10), 2060-2064) v bezvodom *N,N*-dimetylformamide (75 ml) sa pridal 1,1'-karbonyldiimidazol (0,76 g, 4,8 mmol) a reakčná zmes sa zahrieva pri teplote 75°C . Keď sa zastavil vývoj oxidu uhličitého (po 45 minútach), reakčná zmes sa ochladila na laboratórnu teplotu a pridal sa roztok (*R*)-2-amino-5-metoxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalénu (1,2 g, 4,2 mmol) rozpusteného v bezvodom *N,N*-dimetylformamide (20 ml). Reakčná zmes sa nechala miešať pri laboratórnej teplote počas 48 hodín a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu. Prečistenie na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovaný hydroxid amónny (180 : 5 : 0,5) ako elučné činidlo s následnou rekrystalizáciou z etylacetátu s niekoľkými kvapkami metanolu poskytlo 1,0 g (výťažok 53 %) bielych kryštálov: teplota topenia 237 až 238°C $[\alpha]_D^{21} -40^\circ$ ($c=1$, chloroform); EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 464 (5, M^+).

Príklad 26

(*R*)-*N*-[5-Hydroxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-kyánbenzamid

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z (*R*)-2-amino-5-hydroxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu postupom podľa všeobecného spôsobu z príkladu 11. Prečistenie na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovaný hydroxid amónny (95 : 5 : 0,5) ako elučné činidlo poskytlo 71 mg (výťažok 45 %) bledohnedých kryštálov: teplota topenia 144°C (spekanie); $[\alpha]_D^{21} +15^\circ$ ($c=0,25$, metanol); EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 390 (12, M^+).

Príklad 27

(*R*)-*N*-[5-Metoxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolino-karbonylbenzamid

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z (*R*)-2-amino-5-metoxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu postupom podľa všeobecného spôsobu z príkladu 16. Prečistenie na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovaný hydroxid amónny (96 : 4 : 0,3) ako elučné činidlo poskytlo po rekrystalizácii zo zmesi etylacetát/dietyléter 93 mg (výťažok 52 %) bielych kryštálov: teplota topenia 209 až 210°C ; $[\alpha]_D^{21} -18^\circ$ ($c=1$, chloroform); EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 492 (36, M^+).

Príklad 28

(*R*)-*N*-[5-Bróm-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolino-karbonylbenzamid

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z (*R*)-2-amino-5-bróm-8-(4-metyl-piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu postupom podľa všeobecného spôsobu z príkladu 16. Prečistenie na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovaný hydroxid amónny (96 : 4 : 0,3) ako elučné činidlo poskytlo po rekrystalizácii zo zmesi etylacetát/dietyléter 110 mg (výťažok 64 %) bielych kryštálov: teplota topenia 228 až 230°C ; $[\alpha]_D^{21} -10^\circ$ ($c=1$, chloroform); EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 540 a 542 (32, M^+).

Príklad 29

Metylester kyseliny 5-metoxy-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxylovej

Metylester kyseliny 5-metoxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxylovej (1,1 g, 5 mmol; opisany v: Johnson, D. W.; Mander, L. N. *Aust. J. Chem.* 1974, 8, 1277-1286) rozpustený v anhydride kyseliny octovej (20 ml), sa nechal reagovať so 70 % kyselinou dusičnou (0,4 ml) pri teplote 0°C počas jednej hodiny a zmes sa vliala do zmesi ľad-voda a dietyléter. Organická fáza sa oddelila, odparila vo vákuu a zvyšok sa trituroval s diizopropyléterom, čím sa získalo 0,27 g (20 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme kryštálov: teplota topenia 100 až 104°C ; EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 265 (35, M^+).

Príklad 30

5-Metoxy-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxylová kyselina

Zmes metylesteru kyseliny 5-metoxy-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxylovej (1,9 g, 7,1 mmol) v metanole (20 ml) a 2 M NaOH (10 ml) sa refluxovala počas 1,5 hodín a rozpúšťadlá sa odparili vo vákuu. Zvyšok sa vytrepal do etylacetátu a okyslil. Organická fáza sa oddelila a vysušila a odparila vo vákuu, čím sa získalo 1,7 g (výťažok 95 %) kryštálov: teplota topenia (po rekrystalizácii zo zmesi diizopropyl-éter/etanol) 189 až 190°C ; EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 251 (30, M^+).

Príklad 31

N-(4-Morfolinofenyl)-5-metoxy-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxamid

Zmes 5-metoxy-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxylovej kyseliny (1,3 g, 5 mmol), toluénu (20 ml) a tionylchloridu (1,8 ml, 25 mmol) sa zahrieva pri teplote 80°C počas jednej hodiny. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu a zvyšok, rozpustený v metylénchloride (10 ml), sa pridal do roztoku 4-morfolinoanilínu (890 mg, 5 mmol) a trietylaminu (1,0 g, 10 mmol) v metylénchloride (20 ml) pri teplote 0°C . Zmes sa miešala pri teplote 20°C počas 2 hodín, pridal sa voda a zrazenina sa odfiltrovala, čím sa získal výťažok 1,9 g (90 %) produktu uvedenej v názve vo forme kryštálov: teplota topenia 251 až 253°C ; EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 411 (100, M^+).

Príklad 32

N-(4-Morfolinofenyl)-8-amino-5-metoxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxamid

Roztok *N*-(4-morfolinofenyl)-5-metoxy-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxamid (2,05 g, 5 mmol) a ditionit sodný (3,5 g, 20 mmol) v *N,N*-dimetyl-formamide (20 ml) a vode (2 ml) sa zahrieva pri teplote 90°C počas 7 hodín. Po ochladení sa reakčná zmes rozdelila medzi vodu a etylacetát, fázy sa oddelili a organická fáza sa dvakrát premyla vodou a odparila sa vo vákuu. Zvyšok sa trituroval so zmesou diizopropyléter/etylacetát, čím sa získalo 1,4 g (výťažok 72 %) produktu uvedenej v názve vo forme kryštálov: teplota to-

penia 219 až 222 °C; EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 381 (70, M⁺).

Príklad 33

N-(4-Morfolinofenyl)-8-(4-metylpiperaziny)-5-metoxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxamid

Roztok *N*-(4-morfolinofenyl)-8-amino-5-metoxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxamidu (1,4 g, 3,5 mmol), bis(2-chlóretyl)metylamín hydrochloridu (960 mg, 5 mmol) a hydrogenuhličitanu sodného (420 mg, 5 mmol) v *n*-butanole (30 ml) sa zahrieval pri teplote 90 °C počas 5 hodín. Po ochladení sa pridalo 2 M hydroxid amónny (30 ml) a zmes sa zahrievala pri teplote 50 °C počas jednej hodiny. Fázy sa oddelili, odparili vo vákuu a prečistili okamžitou chromatografiou na silikagélovej kolóne so zmesou chloroform/etanol/koncentrovaný hydroxid amónny 90/10/0,3 ako elučným činidlom. Výťažok: 320 mg (20 %) zlúčeniny uvedenej v názve: teplota topenia 230 až 232 °C; EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 464 (75, M⁺).

Príklad 34

N-(4-Morfolinokarbonylfenyl)-5-metoxo-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxamid

Zmes 5-metoxo-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxylovej kyseliny (1,0 g, 4 mmol), toluénu (20 ml), *N,N*-dimetylformamidu (10 kvapiek) a tionylchloridu (1,5 ml, 20 mmol) sa zahrievala pri teplote 60 °C počas jednej hodiny. Rozpúšťadlá sa odstránili vo vákuu a zvyšok, rozpustený v metylénchloride (20 ml), sa pridalo do roztoku 4-aminobenzoylmorfolínu (820 mg, 4 mmol, opísaného v: Devlin J. P. J. *Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1975, 830-841) a trietylaminu (800 mg, 8 mmol) v metylénchloride (30 ml) pri teplote 5 °C. Po miešaní pri teplote 20 °C počas 2 hodín sa pridala voda a organická fáza sa oddelila, vysušila a rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu. Olejovitý zvyšok sa kryštalizoval zo zmesi diizopropyléter/etylacetát, čím sa získalo 1,2 g (výťažok 73 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme kryštálov: teplota topenia 186 až 189 °C; EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 439 (20, M⁺).

Príklad 35

N-(Morfolinokarbonylfenyl)-8-amino-5-metoxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxamid

Roztok *N*-(4-morfolinokarbonylfenyl)-5-metoxo-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxamidu (1,3 g, 2,8 mmol) a ditionitu sodného (2,0 g, 11 mmol) v *N,N*-dimetylformamide (20 ml) a vode (2,5 ml) sa zahrieval pri teplote 85 °C počas 3 hodín. Po ochladení sa reakčná zmes rozdelila medzi vodu a etylacetát, fázy sa oddelili a organická fáza sa dvakrát premyla vodou a odparila vo vákuu. Zvyšok sa spracoval s diizopropyléterom, čím sa získalo 310 mg (výťažok 30 %) produktu uvedenej v názve vo forme kryštálov: EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 409 (100, M⁺).

Príklad 36

N-(Morfolinokarbonylfenyl)-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-5-metoxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxamid

Roztok *N*-(morfolinokarbonylfenyl)-8-amino-5-metoxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxamid (280 mg, 0,69 mmol), bis(2-chlóretyl)metylamín hydrochlorid (190 mg, 1,0 mmol) a hydrogenuhličitan sodný (84 mg, 1,0 mmol) v *n*-butanole (20 ml) sa zahrieval pri teplote 90 °C počas 5 h. Po ochladení sa pridalo 2 M hydroxid amónny (10 ml) a zmes sa zahrievala pri teplote 50 °C počas jednej hodiny. Organická fáza sa odparila vo vákuu a zvyšok sa prečistil okamžitou chromatografiou na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/etanol/koncentrovaný hydroxid amónny (90 : 10 : 0,5) ako eluč-

né činidlo, čím sa získalo 60 mg (18 %) zlúčeniny uvedenej v názve: EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 492 (50, M⁺).

Príklad 37

(*R*)-2-Amino-5-metoxo-8-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

(*R*)-8-Bróm-2-*N,N*-dibenzylamino-5-metoxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalén (6,8 g, 16 mmol) sa rozpustil v bezvodom tetrahydrofuráne (100 ml) pod dusíkovou atmosférou. Roztok sa ochladil na teplotu -78 °C a po kvapkách sa v priebehu 3 minút pridalo *n*-butyllítium (11,7 ml, 1,6 M, 19 mmol). Zmes sa miešala počas 5 minút a potom sa v priebehu 3 minút pridalo *N*-metyl-4-piperidón (5,4 g, 48 mmol). Chladiaci kúpeľ sa odstránil a teplota sa nechala vystúpiť na 0 °C, reakčná zmes sa potom rýchle ochladila pridaním vody. Vrstvy sa oddelili a organická vrstva sa vysušila (MgSO₄). Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čím sa získal zvyšok, ktorý sa prečistil kryštalizáciou (etylacetát/hexán). Výťažok 5,8 g (77 %): EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 470 (2, M⁺). Kryštály (4,6 g, 9,8 mmol) sa rozpustili v toluéne a pridala sa kyselina *p*-toluénsulfónová (2,8 g, 15 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri teplote refluxu počas 8 h pod dusíkom pri azeotropickom odstraňovaní vody v Dean-Starkovom odlučovači. Ochladená reakčná zmes sa premyla s 2 M vodným roztokom hydroxidu sodného a fázy sa oddelili, vysušili (MgSO₄), prefiltrovali a odparili vo vákuu, čím sa získal viskózný olej: EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 452 (1, M⁺). Olej (0,6 g, 1,3 mmol) sa rozpustil v roztoku metanolu (30 ml) a vody (15 ml) a pridalo sa mravčan amónny (1,7 g, 26 mmol) a paládium (0,3 g: 10 % na aktivovanom uhlíku). Zmes sa refluxovala počas 45 minút a paládium sa odfiltrovalo. Roztok sa odparil vo vákuu a zvyšok sa rozdelil medzi etylacetát a 2 M roztok hydroxid amónneho. Organická fáza sa oddelila, vysušila (Na₂SO₄), prefiltrovala a odparila vo vákuu, čím sa získalo 300 mg (výťažok 95 %) zlúčeniny uvedenej v názve.

Príklad 38

(*R*)-*N*-[5-Metoxo-8-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-nafty]-4-morfolino-benzamid

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z (*R*)-2-amino-5-metoxo-8-(1-metylpiperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu postupom podľa všeobecného spôsobu z príkladu 16. Prečistenie na silikagélovej kolóne s použitím zmesi metylénchlorid/etanol/koncentrovaný hydroxid amónny (10 : 1 : 0,5) ako elučné činidlo poskytlo 135 mg (výťažok 53 %) kryštálov: teplota topenia 237 - 242 °C (rozklad.); $[\alpha]_D^{21}$ -2° (*c*=0,5, chloroform); EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 463 (15, M⁺).

Príklad 39

Chromatografická príprava enantiomérov *N*-(4-morfolinofenyl)-8-(4-metylpiperaziny)-5-metoxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxamidu

N-(4-Morfolinofenyl)-8-(4-metylpiperaziny)-5-metoxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxamid (5 mg) sa rozpustil v 4 ml elučného činidla pozostávajúceho z acetonitrilu a pH 3,0 fosfátového pufru, μ = 0,1 (62,5 : 37,5, obj./obj.). Tento roztok sa prečistil na Nucleosil 7 C₁₈ kolóne (25 x 250 mm) s uvedenou mobilnou fázou, aby sa odstránili nečistoty s neskorým eluovaním. Spojené frakcie hlavnej zložky sa zahustili pri zníženom tlaku pri teplote 35 až 39 °C. Zvyšok sa rozpustil v 30 ml elučného činidla pozostávajúceho z 10 mM octanu amónneho, dietylaminu a kyseliny octovej (4000+2+2, obj./obj./obj., pH 5,26) a chirálna semi-príprava enantiomérov *N*-(4-morfolinofenyl)-8-(4-metylpiperaziny)-5-metoxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxamidu sa uskutočnila na Chiral AGP semi-

preparatívnej kolóny (10 x 150 mm) s použitím predkolóny s rovnakou stacionárnou fázou. Použila sa prietoková rýchlosť 2,0 ml/min. a detekcia sa monitorovala pri 260 nm. Frakcie oboch enantiomérov sa zachytili oddelene a zahustili sa na objem približne 5 ml pri zníženom tlaku pri teplote 35 až 39 °C. Zahustené frakcie sa adjustovali na pH 10 až 11 s 5 M NaOH a extrahovali sa s chloroformom. Dve organické fázy sa premyli vodou a vysušili sa s bezvodým síranom horečnatým. Po prefiltrovaní cez sklenenú vatú sa organické filtráty odparili vo vákuu, čím sa získali dva enantioméry ako dve bledožlté pevné látky.

Príklad 40

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-5-(1-hydroxyetyl)-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

(*R*)-5-Bróm-2-*N,N*-dibenzylamino-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén (1,4 g, 2,8 mmol) sa rozpustil v čerstvo predestilovanom tetrahydrofuráne (100 ml), premytým argónom a ochladil sa na teplotu -78 °C. Ku tomuto roztoku sa pridalo terc-butylitium (2,6 ml, 1,4 M v pentáne, 3,7 mmol) a načervenalý roztok sa miešal pri teplote prostredia počas 10 minút. Pridal sa acetaldehyd (320 µL, 5,7 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri teplote -78 °C počas 10 minút, pri teplote 0 °C počas 2 hodín a pri laboratórnej teplote počas 10 minút. Reakčná zmes sa rýchle ochladila vodou a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu. Zvyšok sa rozdelil medzi dietyléter (100 ml) a 2 M NH₃ (20 ml) a vodná fáza sa extrahovala s dietyléterom (20 ml). Spojené organické vrstvy sa premyli soľankou (20 ml) a vysušili (MgSO₄). Rozpúšťadlo sa odparilo, čím sa získali 2,0 g surového produktu. Prečistenie pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéli s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovanej NH₃ (95 : 5 : 0,5) ako elučného činidla poskytlo 910 mg (výťažok 68 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme nažltlej peny: ESI *m/z* (relatívna intenzita) 470 (100, M+1).

Príklad 41

(*R*)-2-Amino-5-etyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-5-(1-hydroxyetyl)-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén (1,6 g, 3,4 mmol) sa rozpustil v kyseline octovej (80 ml) a zmes sa miešala pri teplote 100 °C počas 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu a zvyšok sa rozpustil v metanole (150 ml). Pridalo sa paládium (10 %) na aktívnom uhlí (600 mg) a roztok sa premyl dusíkom. K tomuto roztoku sa pridala mravčan amónny (1,7 g, 28 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri teplote 65 °C počas 2 hodín. Katalyzátor sa odfiltroval a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu, čím sa získalo 1,3 g surového produktu. Zvyšok sa rozdelil medzi metylénchlorid (120 ml) a 2 M NH₃ (30 ml). Organická fáza sa premyla soľankou (20 ml) a vysušila (MgSO₄). Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu, pričom sa získalo 740 mg (výťažok 79 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej polokryštalickej pevnej látky: EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 273 (24, M⁺).

Príklad 42

(*R*)-*N*-[5-Etyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid

Kyselina 4-morfolinobenzoová (64 mg, 0,31 mmol) sa rozpustila v suchom *N,N*-dimetylformamide (1 ml) a pridala sa 1,1'-karbonyldiimidazol (52 mg, 0,32 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote 75 °C počas jednej hodiny a ochladila sa na laboratórnu teplotu. Pridal sa roztok (*R*)-2-amino-5-etyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-

naftalénu (80 mg, 0,29 mmol) v suchom *N,N*-dimetylformamide (3 ml) a reakčná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 14 hodín. Rozpúšťadlo sa odparilo a zvyšok sa vysušil vo vákuu. Surový produkt sa prečistil pomocou preparatívnej TLC na oxide kremičitom s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovanej NH₃ (95 : 5 : 0,5) ako elučného činidla, pričom sa získalo 85 mg (výťažok 59 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky: teplota topenia 234 °C (rozklad); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 462 (27, M⁺); [α]_D²¹ -48° (c 0,09, chloroform).

Príklad 43

(*R*)-*N*-[5-Etyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolino-karbonylbenzamid

Kyselina 4-morfolinokarbonylbenzoová (180 mg, 0,77 mmol); opísaná v: *J. Med. Chem.* 1994, 37(26), 4538-4554) a 1,1'-karbonyldiimidazol (130 mg, 0,80 mmol) sa rozpustili v suchom *N,N*-dimetylformamide (3 ml) a zmes sa miešala pri teplote 75 °C počas 2 hodín. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa pridala roztok (*R*)-2-amino-5-etyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu (200 mg, 0,73 mmol) v suchom *N,N*-dimetylformamide a reakčná zmes sa miešala počas 60 hodín. Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu a zvyšok sa rozdelil medzi metylénchlorid (60 ml) a 2 M NH₃ (5 ml). Organická fáza sa premyla soľankou (10 ml) a vysušila (Na₂SO₄). Odparením rozpúšťadla vo vákuu sa získalo 360 mg surového produktu. Prečistenie pomocou stĺpcovej chromatografie na oxide kremičitom s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovanej NH₃ (95 : 5 : 0,5) ako elučného činidla poskytlo 240 mg (výťažok 65 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky: teplota topenia 213 až 214 °C; EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 490 (27, M⁺); [α]_D²¹ -28° (c 0,15, chloroform).

Príklad 44

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-5-difluórmetoxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

Do roztoku (*R*)-2-*N,N*-dibenzylamino-5-hydroxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu (1 g, 2,3 mmol) v 2-propanole (75 ml) sa za miešania pridala hydroxid sodný (2,8 g, 69 mmol), kým sa väčšina z neho nerozpustila (1,5 hodín) a reakčná zmes sa zahriala na teplotu 65 °C. Reakčná zmes sa za intenzívneho miešania počas 6 minút prebublávala chlórdifluórmetánom a potom sa teplota reakčnej zmesi nechala ochladit' na laboratórnu teplotu. Reakčná zmes sa prefiltrovala a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu a zvyšok sa rozdelil medzi dietyléter a vodu. Fázy sa oddelili a organická fáza sa vysušila (Na₂SO₄), prefiltrovala a odparila vo vákuu. Prečistenie na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/etanol nasýtený s NH₃ (100 : 1) ako elučného činidla poskytlo 230 mg (výťažok 21 %) viskózneho bezfarebného oleja: [α]_D²¹ +119° (c 0,5 chloroform) EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 491 (1, M⁺).

Príklad 45

(*R*)-2-Amino-5-difluórmetoxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z (*R*)-2-*N,N*-dibenzylamino-5-difluór-metoxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu postupom podľa všeobecného spôsobu z príkladu 10. Výťažok: 67 mg (42 %) viskózneho bezfarebného oleja: EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 311 (28, M⁺).

Príklad 46

(*R*)-*N*-[5-Difluórmetoxy-8-(4-metyl)piperazin-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid

Zlúčenina uvedená v názve sa pripravila z (*R*)-2-amino-5-difluórmetoxy-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu postupom podľa všeobecného spôsobu z príkladu 25. Prečistenie na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/etanol nasýtenej s NH₃ (100 : 3) ako elučného činidla poskytlo 26 mg (výťažok 24 %) bielych kryštálov: teplota topenia 222 až 223 °C; [α]_D²¹ -51° (*c*=1, chloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 500 (0,9, M⁺).

Príklad 47

(*R*)-*N*-[8-(4-Metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-trifluórmetylbenzamid

K ľadom chladenému roztoku (*R*)-2-amino-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu (110 mg, 0,44 mmol) a trietylaminu (91 μ l, 0,66 mmol) v metylénchloride (20 ml) sa po kvapkách pridal 4-(trifluórmetyl)benzoylchlorid (96 mg, 0,46 mmol) v metylénchloride (5 ml). Po pridaní sa reakčná zmes nechala miešať pri teplote prostredia počas 15 minút a potom sa premyla zriedeným vodným hydrogenuhlíčitom sodným. Fázy sa oddelili a organická fáza sa vysušila (Na₂SO₄), prefiltrovala a odparila vo vákuu, čím sa získal surový produkt, ktorý sa prečistil na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/etanol nasýtenej s NH₃ (100 : 2) ako elučného činidla. Výťažok: 150 mg (81 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielych kryštálov: teplota topenia 203 až 204 °C; [α]_D²¹ -20° (*c* 1,0, chloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 417 (10, M⁺).

Príklad 48

(*R*)-*N*-[5-Bróm-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-trifluórmetylbenzamid

(*R*)-*N*-[8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-trifluórmetylbenzamid (80 mg, 0,19 mmol) a octan sodný (200 mg) sa rozpustili v kyseline octovej (3 ml) a zmes sa miešala pri laboratórnej teplote. K reakčnej zmesi sa po kvapkách pridal bróm (34 mg, 0,21 mmol) a zmes sa miešala počas 2 hodín pri teplote prostredia. Pridal sa 2 M roztok hydroxidu sodného (100 ml) a zmes sa extrahovala s dietyléterom (2 x 50 ml). Spojené organické fázy sa vysušili nad bezvodým síranom sodným, prefiltrovali sa a zahustili vo vákuu. Prečistenie na silikagélovej kolóne s použitím zmesi metylénchlorid/etanol nasýtenej s NH₃ (94 : 6) ako elučným činidlom poskytlo 80 mg (výťažok 85 %) zlúčeniny vo forme bielej pevnej látky: teplota topenia 229 až 230 °C; [α]_D²¹ -5,4° (*c*=1, chloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 495 a 497 (3, M⁺).

Príklad 49

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-5-metoxymetyl-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

(*R*)-5-Bróm-2-*N,N*-dibenzylamino-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén (400 mg, 0,79 mmol) sa rozpustil v čerstvo predestilovanom tetrahydrofuráne (40 ml), premyl s argónom a ochladil na teplotu -78 °C. Do roztoku sa pridal terc-butylitium (740 μ L, 1,4 M v pentáne, 1,0 mmol). Červenakastý roztok sa miešal pri teplote prostredia počas 10 minút. Pridal sa brómmetylmetyléter (65 μ L, 0,79 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri teplote -78 °C počas jednej hodiny, pri teplote 0 °C počas jednej hodiny a pri laboratórnej teplote počas 10 minút. Reakčná zmes sa rýchle ochladila vodou a rozpúšťadlo sa odparilo. Zvyšok sa rozdelil medzi dietyléter (70 ml) a 2 M NH₃

(15 ml) a vodná vrstva sa extrahovala s dietyléterom (20 ml). Spojené organické vrstvy sa premyli sol'ankou (15 ml) a vysušili (MgSO₄). Rozpúšťadlo sa odparilo, čím sa získalo 330 mg surového produktu. Prečistenie stĺpcovou chromatografiou na dvoch silikagélových kolónach s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovaný NH₃ (250 : 5 : 0,5) a (180 : 5 : 0,5) ako elučných činidiel poskytlo 160 mg (výťažok 43 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bledožltého oleja: EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 469 (4, M⁺); [α]_D²¹ +33° (*c* 0,13, chloroform).

Príklad 50

(*R*)-2-Amino-5-metoxymetyl-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-5-metoxymetyl-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén (160 mg, 0,34 mmol) sa rozpustil v metanole a roztok sa premyl s dusíkom. Pridalo sa paládium (10 %) na aktívnom uhlí (80 mg) a mravčan amónny (170 mg, 2,7 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote 65 °C počas 2 hodín. Katalyzátor sa odfiltroval a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu, čím sa získalo 97 mg surového produktu. Prečistenie pomocou preparatívnej TLC s použitím zmesi chloroform/etanol nasýtenej s amoniakom (8 : 1) ako elučným činidlom poskytlo 72 mg (výťažok 73 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme polotuhej látky: EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 289 (40, M⁺); [α]_D²¹ -10° (*c* 0,06, chloroform).

Príklad 51

(*R*)-*N*-[5-Metoxymetyl-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid

Kyselina 4-morfolinobenzoová (54 mg, 0,26 mmol) sa rozpustila v suchom *N,N*-dimetylformamide (1 ml) a pridal sa 1,1'-karbonyldiimidazol. Reakčná zmes sa miešala pri teplote 75 °C počas 1,5 hodín a ochladila sa na laboratórnu teplotu. Pridal sa roztok (*R*)-2-amino-5-metoxymetyl-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu (72 mg, 0,25 mmol) v suchom *N,N*-dimetylformamide (3 ml). Reakčná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 15 hodín. Roztok sa odparil, čím sa získalo 160 mg surového produktu. Prečistenie pomocou preparatívnej TLC s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovaný NH₃ (95 : 5 : 0,5) ako elučného činidla poskytlo 95 mg (výťažok 80 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky: teplota topenia 200 °C (rozklad); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 478 (7, M⁺); [α]_D²¹ -46° (*c* 0,12, chloroform).

Príklad 52

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-5-hydroxymetyl-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

(*R*)-5-Bróm-2-*N,N*-dibenzylamino-8-(4-metyl)piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén (800 mg, 1,6 mmol) sa rozpustil v čerstvo predestilovanom tetrahydrofuráne (80 ml), premyl s argónom a ochladil na teplotu -78 °C. Do roztoku sa pridal terc-butylitium (1,5 ml, 1,4 M v pentáne, 2,1 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri teplote prostredia počas 10 minút. Pridal sa metylchlórfórmát (250 μ L, 3,2 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri teplote -78 °C počas 50 minút pri teplote 0 °C počas jednej hodiny. Reakčná zmes sa rýchle ochladila vodou a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu. Zvyšok sa rozdelil medzi dietyléter (90 ml) a 2 M NH₃ (15 ml). Organická vrstva sa premyla sol'ankou (10 ml) a vysušila (MgSO₄). Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu, čím sa získalo 770 mg surového produktu. Prečistenie stĺpcovou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovaný NH₃ (250 : 5 :

: 0,5) ako elučným činidlom poskytlo 610 mg (*R*)-5-karboxymetyl-2-*N,N*-dibenzylamino-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu (obsahujúceho 13 % zodpovedajúceho 5-hydrogén analógu) vo forme žltého oleja: EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 483 (1, M^+). Metylester (610 mg, 1,1 mmol) sa rozpustil v čerstvo predestilovanom tetrahydrofuráne (35 ml) a pridal sa hydrid hlinitolitný (120 mg, 3,1 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote 45 °C počas 2 hodín a potom sa ochladila na laboratórnu teplotu. Reakčná zmes sa rýchle ochladila vodou (120 μ L), 15 % NaOH (120 μ L) a vodou (240 μ L) a suspenzia sa potom miešala pri laboratórnej teplote počas 2,5 hodín. Zrazenina sa odfiltrovala a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu, čím sa získalo 730 mg surového produktu. Prečistenie stĺpcovou chromatografiou na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/metanol/-koncentrovaný NH_3 (95 : 5 : 0,5) ako elučným činidlom poskytlo 360 mg (výťažok 50 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej peny: EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 455 (1, M^+); $[\alpha]_D^{21} +44^\circ$ (*c* 0,12, chloroform).

Príklad 53

(*R*)-2-Amino-5-metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-5-hydroxymetyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén (360 mg, 0,78 mmol) sa rozpustil v metanole (35 ml), pridal sa paládium (10 %) na aktívnom uhlí (170 mg) a roztok sa premyl s dusíkom. Do roztoku sa pridal mravčan amónny (390 mg, 6,2 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri teplote 65 °C počas 13 hodín. Katalyzátor sa odfiltroval a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu, čím sa získalo 220 mg zvyšku. Surová hydroxymetylová zlúčenina sa rozpustila v kyseline octovej (25 ml), pridal sa paládium (10 %) na aktívnom uhlí (60 mg) a roztok sa premyl vodíkom. Reakčná zmes sa hydrogenovala pri laboratórnej teplote a pri atmosférickom tlaku počas 4 hodín. Katalyzátor sa odfiltroval, pridal sa ďalšie paládium (10 %) na aktívnom uhlí (160 mg) a zmes sa potom ďalej hydrogenovala pri laboratórnej teplote a atmosférickom tlaku počas 24 hodín. Katalyzátor sa odfiltroval a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu. Zvyšok sa rozdelil medzi dietyléter (70 ml) a koncentrovaný NH_3 , a organická fáza sa premyla soľankou (5 ml). Organická vrstva sa vysušila ($MgSO_4$) a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu, čím sa získalo 120 mg (výťažok 61 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme polokryštalickej pevnej látky: EIMS *m/z* (relatívna intenzita) 259 (20, M^+); $[\alpha]_D^{21} -1^\circ$ (*c* 0,09, chloroform).

Príklad 54

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid

Kyselina 4-morfolinobenzoová (92 mg, 0,44 mmol) sa rozpustila v suchom *N,N*-dimetylformamid (2 ml) a premyla sa s dusíkom. Do roztoku sa pridal 1,1'-karbonyldiimidazol (76 mg, 0,47 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri teplote 75 °C počas 1,5 hodiny. Roztok sa ochladil na laboratórnu teplotu a pridal sa (*R*)-2-amino-5-metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén (110 mg, 0,42 mmol), rozpustený v suchom *N,N*-dimetylformamide (2 ml). Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas 30 hodín. Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu, čím sa získalo 290 mg surového produktu. Prečistenie pomocou preparatívnej TLC na silikagéli s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovaný NH_3 (95 : 5 : 0,5) ako elučným činidlom poskytlo 145 mg (výťažok 73 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky: teplota topenia

>231 °C (rozklad); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 448 (3, M^+); $[\alpha]_D^{21} -60^\circ$ (*c* 0,15, chloroform).

Príklad 55

(*S*)-2-Amino-8-bróm-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

Zlúčenina uvedená v názve sa syntetizovala podľa postupu z príkladu 21 s použitím (*S*)-formy: $[\alpha]_D^{21} -62^\circ$ (*c* 1,0, chloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 257 (17, M^+ , ^{81}Br), 255 (20, M^+ , ^{79}Br).

Príklad 56

(*S*)-8-Bróm-2-*N,N*-dibenzylamino-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

Zlúčenina uvedená v názve sa syntetizovala podľa postupu z príkladu 22 s použitím (*S*)-formy: EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 437 (38, M^+ , ^{81}Br), 435 (41, M^+ , ^{79}Br).

Príklad 57

(*S*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-5-metoxi-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

Zlúčenina uvedená v názve sa syntetizovala podľa postupu z príkladu 23 s použitím (*S*)-formy: EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 455 (10, M^+).

Príklad 58

(*S*)-2-Amino-5-metoxi-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

Zlúčenina uvedená v názve sa syntetizovala podľa postupu z príkladu 24 s použitím (*S*)-formy: EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 275 (55, M^+).

Príklad 59

(*S*)-*N*-[5-Metoxi-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid

Zlúčenina uvedená v názve sa syntetizovala podľa postupu z príkladu 25 s použitím (*S*)-formy: teplota topenia 229 až 232 °C; $[\alpha]_D^{21} +48^\circ$ (*c* 1,0, chloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 465 (92, M^+).

Príklad 60

(*R*)-*N*-[5-Hydroxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid

Zlúčenina uvedená v názve sa syntetizovala podľa postupu z príkladu 25 s použitím produktu z príkladu 10: teplota topenia 84 až 88 °C; $[\alpha]_D^{21} -46^\circ$ (*c* 1,0, chloroform); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 450 (32, M^+).

Príklad 61

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-8-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

Roztok (*R*)-2-*N,N*-dibenzylamino-8-bróm-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu (58 g, 0,14 mol), *N*-benzylpiperazínu (31 g, 0,18 mol), *R*-BINAP (6,7 g, 11 mmol), tris-(dibenzylidénacetón)dipaládia(0) (4,4 g, 4,8 mmol) a terc-butoxidu sodného (19 g, 0,2 mol) sa zahrieval pod argónom pri teplote 100 °C počas 17 hodín. Zmes sa ochladila na teplotu prostredia a prefiltrovala sa cez vrstvu celitu. Rozpúšťadlo sa odstránilo a surový zvyšok sa prečistil na silikagélovej kolóne s použitím zmesi heptán/etylacetát, (4 : 1), ako elučným činidlom, čím sa získalo 62 g (výťažok 86 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme svetlohnedého oleja. $[\alpha]_D^{21} = +63^\circ$ (*c* 1, $CHCl_3$); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 501 (1, M^+).

Príklad 62

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-5-bróm-8-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

Do roztoku (*R*)-2-*N,N*-dibenzylamino-8-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu (61 g, 0,12 mol) a octanu sodného (148 g, 1,8 mol) v kyseline octovej (2 l) sa za miešania pridal bróm (24 g, 0,15 mol). Zmes sa miešala počas 5 minút pri laboratórnej teplote a roztok sa odparil vo vákuu. Zvyšky sa rozdelili medzi dietyléter (1,5 l) a vodu (1 l). Organická fáza sa zachytila a extrahovala s vodným hydroxidom sodným (5 M), premyla sa soľankou, vysušila (Na_2SO_4), prefiltrovala a odparila vo vákuu, čím sa získalo 70 g hnedého oleja. Olej sa prečistil na silikagélovej kolóne s použitím zmesi heptán/etylacetát (5 : 1) ako elučné činidlo, čím sa získalo 41 g (výťažok 58 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme oleja. $[\alpha]_D^{21} = +19^\circ$ (*c* 1, CHCl_3); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 579 a 581 (0,2, M^+).

Príklad 63

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-5-metyl-8-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

Roztok (*R*)-2-*N,N*-dibenzylamino-5-bróm-8-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén (35 g, 59 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (650 ml) sa pod argónovou atmosférou ochladil na teplotu -70°C a následne sa po kvapkách v priebehu jednej hodiny pridalo *n*-butyllítium (36 ml, 89 mmol; 2,5 M v hexáne). Roztok sa miešal pri teplote -70°C počas 2 hodín a pomaly sa pridal jódmetán (9,3 g, 65 mmol), rozpustený v bezvodom tetrahydrofuráne (25 ml). Roztok sa udržiaval pri teplote -70°C počas jednej hodiny a potom pri teplote 0°C počas ďalšej hodiny a napokon sa rýchle pridal 2-propanol (8 ml). Rozpúšťadlá sa odparili a zvyšky sa rozdelili medzi metylénchlorid (700 ml) a vodu (350 ml). Organická vrstva sa zachytila a vodná fáza sa extrahovala s metylénchloridom (200 ml). Spojené organické fázy sa vysušili (Na_2SO_4), prefiltrovali a odparili, čím sa získalo 31 g hnedého oleja. Olej sa prečistil na silikagélovej kolóne s použitím zmesi heptán/dietyléter (5 : 1) ako elučného činidla, čím sa získalo 20 g (výťažok 64 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme oleja. EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 515 (2, M^+).

Príklad 64

(*R*)-2-Amino-5-metyl-8-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

Zmes (*R*)-2-*N,N*-dibenzylamino-5-metyl-8-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu (20 g, 38 mmol), mravčanu amónneho (57 g, 0,98 mol) a 10 % paládia na aktívnom uhlí (5,6 g) sa refluxovalo v metanole (2 l) počas 3 hodín. Zmes sa ochladila na laboratórnu teplotu a prefiltrovala sa cez vrstvu celitu. Roztok sa odparil vo vákuu a zvyšky sa rozdelil medzi metylénchlorid (750 ml) a vodný amoniak (2 M, 250 ml). Organická fáza sa zachytila a vodná fáza sa znova extrahovala s metylénchloridom (250 ml). Spojené organické fázy sa vysušili (Na_2SO_4), prefiltrovali a odparili vo vákuu, čím sa získalo 8,8 g (výťažok 95 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme oleja. Olej sa trituroval v dietyléteri, čím sa získali bledohnedé kryštály: teplota topenia 204 až 205 $^\circ\text{C}$; EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 245 (31, M^+).

Príklad 65

terc-Butylester kyseliny (*R*)-4-(4-metyl-7-amino-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyl)piperazin-1-karboxylovej

Roztok (*R*)-2-amino-5-metyl-8-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu (8,3 g, 34 mmol) a trietylaminu (4,0 g, 40 mmol) v metylénchloride (2 l) sa ochladil na teplotu

2°C a po kvapkách sa v priebehu 30 minút pridal di-terc-butylidikarbonát (7,4 g, 34 mmol) v metylénchloride (250 ml). Zmes sa miešala pri laboratórnej teplote počas jednej hodiny a následne sa pridal vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (500 ml). Fázy sa oddelili a organická fáza sa vysušila (Na_2SO_4), prefiltrovala a odparila vo vákuu. Surový produkt sa prečistil na silikagélovej kolóne s použitím zmesi metylénchlorid/metanol/ NH_3 (vodný) (10 : 0,6 : 0,06) ako elučné činidlo, čím sa získalo 3,7 g (výťažok 32 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme oleja, ktorý po triturovaní v dietylétere stuhol. EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 345 (37, M^+).

Príklad 66

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-terc-butyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid

Do roztoku kyseliny 4-morfolinobenzoovej (2,5 g, 12 mmol; opísanej v: Degutis, J.; Rasteikiene, L.; Degutiene, A. *Ž. Org. Chim.* 1978, 14(10), 2060-2064) v bezvodom *N,N*-dimetylformamide (120 ml) sa po častiach pod argónovou atmosférou pridal 1,1'-karbonyldiimidazol (2,1 g, 13 mmol). Roztok sa zahrieval pri teplote 75°C počas 30 minút a potom sa ochladil na laboratórnu teplotu. Do roztoku sa po kvapkách pridal terc-butyloxyester kyseliny (*R*)-4-(4-metyl-7-amino-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyl)piperazin-1-karboxylovej (3,7 g, 11 mmol) v bezvodom *N,N*-dimetylformamide (60 ml) a zmes sa miešala počas 24 hodín. Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu a surový zvyšok sa prečistil na silikagélovej kolóne s použitím zmesi heptán/etylacetát (3 : 2) ako elučné činidlo, čím sa získalo 4,2 g (výťažok 74 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme oleja.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166, 155, 153, 135, 132, 130, 128, 128, 125, 117, 114, 79, 66, 52, 48, 45, 32, 28,5, 29,5, 26, 19.

Príklad 67

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid

Do roztoku (*R*)-*N*-[5-metyl-8-(4-terc-butyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamidu (4,2 g, 7,9 mmol) v metylénchloride (390 ml) sa pri teplote 5°C pridala kyselina trifluóroctová (12 ml). Roztok sa miešal pri laboratórnej teplote počas 24 hodín a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu. Zvyšky sa rozdelili medzi metylénchlorid (250 ml) a 5 M vodný roztok hydroxidu sodného (100 ml, pH 10 až 11). Organická fáza sa zachytila a vodná fáza sa znova extrahovala s metylénchloridom (100 ml). Spojené organické fázy sa vysušili (Na_2SO_4), prefiltrovali a odparili vo vákuu. Surový produkt sa prečistil na silikagélovej kolóne s použitím zmesi metylénchlorid/metanol/ NH_3 (vodný) (10 : 0,8 : 0,08) ako elučné činidlo, čím sa získalo 3,2 g (výťažok 92 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme oleja, ktorý kryštalizoval (bledohnedé kryštály) triturovaním v dietylétere: teplota topenia 207 až 210 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{21} = -57^\circ$ (*c* 0,5, CHCl_3); EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 434 (23, M^+).

Príklad 68

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-chlórbenzamid

Do roztoku (*R*)-2-amino-5-metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalénu (52 mg, 0,20 mmol) a trietylaminu (1 ml, 7,7 mmol) v metylénchloride (10 ml) sa pridal roztok 4-chlórbenzoylchloridu (50 mg, 0,29 mmol) v metylénchloride (10 ml) a reakčná zmes sa miešala pri teplote 0°C počas 30 minút. V miešaní sa pokračovalo počas ďalších 2 hodín pri teplote prostredia a potom sa roz-

púšťadlo odparilo vo vákuu. Zvyšky sa prečistili na silikagélovej kolóne s použitím etylacetátu obsahujúceho trietylamín (7,5 %) ako elučného činidla, čím sa získalo 50 mg (výťažok 63 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielych kryštálov: teplota topenia: 210 až 212 °C; EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 397 (28, M⁺).

Príklad 69

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-8-bróm-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

(*R*)-8-Bróm-2-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalén hydrochlorid (50 g, 0,19 mol) sa rozdelil medzi dietyléter (700 ml) a 2 M vodný roztok NaOH (100 ml). Vodná vrstva sa extrahovala s dietyléterom (50 ml) a spojené organické fázy sa premyli so soľankou (75 ml). Éterová vrstva sa vysušila (Na₂SO₄) a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu, čím sa získalo 43,3 g voľnej zásady. Táto zásada sa suspendovala v acetonitrile (600 ml) a pridal sa benzylbromide (54 ml, 0,46 mol), uhlíčan draselný (66 g, 48 mol), jodid draselný (200 mg, 1 mmol) a ďalších 100 ml acetonitrilu a reakčná zmes sa zahriala na reflux. Po miešaní počas 9 hodín sa anorganické soli odfiltrovali a rozpúšťadlo sa potom odparilo vo vákuu, čím sa získalo 91 g zvyšku. Surový produkt sa rozpustil v dietyléteri (100 ml), ochladil na ľade pomaly sa pridala HCl v dietylétere (200 ml, 200 mmol, 1 M). K suspenzii sa pridal hexán (1,2 l) a zrazenina sa odfiltrovala a premyla s hexánom (1 l). Pridal sa dietyléter (1,5 l) a 2 M vodný roztok NaOH (150 ml) a zmes sa miešala počas 2 hodín. Fázy sa oddelili a vodná fáza sa znova extrahovala s dietyléterom (100 ml) a spojené organické vrstvy sa premyli so soľankou (100 ml). Organická fáza sa vysušila (Na₂SO₄) a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu, čím sa získalo 73 g (výťažok 94 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme žltého oleja. Analytická vzorka sa prečistila pomocou preparatívnej TLC na oxide kremičitom s použitím zmesi chloroform/hexán (1 : 5) ako elučného činidla; [α]_D²²+134° (c 0,72, CHCl₃). EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 405 a 407 (6 a 9, M⁺)

Príklad 70

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-8-bróm-1,2,3,4-tetrahydronaftalén (48 g, 118 mmol) a 4-metylpiperazín (16 ml, 0,14 mol) sa rozpustili v toluéne (450 ml) a premyli s argónom. Do roztoku sa pridal (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenylo)fosfino-1,1'-binaftyl (5,5 g, 8,9 mmol), tris(dibenzylidénacetón)dipaládium(0) (3,4 g, 3,7 mmol) a terc-butoxid sodný (16 g, 0,17 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri teplote 85 °C počas 3 hodín. Filtráciou cez Celite s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovanej amoniak (95 : 5 : 0,5) ako elučného činidla a následným odparením rozpúšťadla vo vákuu sa získalo 68 g surového produktu. Prečistenie stĺpcovou chromatografiou na kolóne s oxidom kremičitým s použitím zmesi etylacetát/trietylamín (100 : 1) ako elučného činidla poskytlo 44 g (výťažok 88 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bledožltého oleja, ktorý stáťm kryštalizoval: teplota topenia 82 až 84 °C; EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 425 (26, M⁺); [α]_D²²+40° (c 0,57, CHCl₃).

Príklad 71

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén (47 g, 0,11 mol) sa rozpustil v kyseline octovej (480 ml) a nadávkovo sa do Büchiovho skleneného autoklávu (1 l). Do roztoku sa pridalo 10 %

Pd/C (9,4 g, obsahujúceho 50 % H₂O). Reakčná zmes sa miešala pri teplote 70 °C a pri tlaku vodíka 5 bar počas 10 hodín. Katalyzátor sa odstránil filtráciou a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu, čím sa získalo 65 g surového materiálu vo forme oleja. Surový materiál sa použil v nasledujúcom kroku bez izolácie voľného amínu. Analytická vzorka sa získala rozdelením surového produktu medzi metylénchlorid a vodný NH₃. Fázy sa oddelili a organická fáza sa premyla so soľankou, vysušila (Na₂SO₄) a prečistila na silikagélovej kolóne s použitím zmesi chloroform/metanol/koncentrovanej NH₃ (90 : 9 : 0,5) ako elučného činidla, pričom sa získala zlúčenina uvedená v názve vo forme bledohnedého oleja: EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 245 (10, M⁺); [α]_D²⁵-2,7° (c 1,0, CHCl₃).

Príklad 72

(*R*)-2-Amino-5-bróm-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

(*R*)-2-Amino-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén (27 g, 0,11 mmol) a octan sodný (9,6 g, 0,12 mol) sa rozpustili v kyseline octovej (145 ml). K tomuto roztoku sa pridal bróm (6,0 ml, 0,12 mmol), rozpustený v kyseline octovej (145 ml), v priebehu 13 minút a pri maximálnej teplote 23 °C. Po ukončení pridávania sa reakčná zmes miešala pri laboratórnej teplote počas 1,25 hodín. Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu a pridala sa ďalšia kyselina octová (60 ml) a odparila sa. Zvyšok sa rozdelil medzi etylacetát (300 ml) a H₂O (100 ml) a ochladil sa na ľade. Hodnota pH sa adjustovala na 11 až 12 pridaním vodného NaOH (45 %) a fázy sa oddelili. Vodná vrstva sa extrahovala s etylacetátom (2 x 200 ml) a spojené organické fázy sa premyli so soľankou (80 ml) a vysušili (Na₂SO₄). Rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu, čím sa získalo 27 g zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bledohnedého oleja: EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 324 a 325 (22 a 17, M⁺); [α]_D²²+3,5° (c 0,23, CHCl₃).

Príklad 73

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-5-bróm-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

(*R*)-2-Amino-5-bróm-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén (35 g, 0,10 mol) sa rozpustil v metanole (250 ml) a premyl sa s dusíkom. Pridal sa benzaldehyd (11 ml, 0,10 mol) a kyselina octová (18 ml, 0,31 mol) a roztok sa miešal počas jednej hodiny pri laboratórnej teplote. Kyánhydroboritan sodný (6,9 g, 0,10 mol) sa rozpustil v metanole (100 ml) a pridal sa v priebehu 8 minút. Reakčná zmes sa miešala pri teplote 40 °C počas 1,5 hodín. V priebehu 48 hodín sa po častiach pridalo ďalšie množstvo benzaldehydu (21 ml, 208 mmol) a NaCNBH₃ (3,5 g, 52 mmol). Reakčná zmes sa miešal počas ďalších 7 hodín, rýchle sa ochladila s kyselinou octovou (27 ml, 0,49 mol) a ďalej sa miešala pri laboratórnej teplote počas 15 hodín. Do roztoku sa pridal vodný NaOH (30 ml, 45 %) a po 3,5 hodinách sa rozpúšťadlo odparilo vo vákuu. Zvyšok sa rozdelil medzi etylacetát (400 ml) a H₂O (100 ml) a pH sa adjustovalo na hodnotu 11 s vodným NaOH (14 ml, 45 %). Fázy sa oddelili a vodná fáza sa znova extrahovala s etylacetátom (150 ml) a spojené organické vrstvy sa premyli so soľankou (100 ml). Organická fáza sa vysušila (Na₂SO₄) a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu, čím sa získalo 68 g surového produktu. Prečistenie pomocou stĺpcovej chromatografie na oxide kremičitom s použitím zmesi etylacetát/trietylamín (100 : 1) ako elučného činidla poskytlo 45 g (výťažok 85 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme nažltlého oleja: EIMS (70 eV) m/z (relatívna intenzita) 504 a 505 (0,8 a 0,6, M⁺); [α]_D²²+25° (c 1,09, CHCl₃).

Príklad 74

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-5-metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-5-bróm-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén (16 g, 0,31 mol) sa rozpustil v čerstvo predestilovanom tetrahydrofuráne (300 ml) a ochladil sa na teplotu -78 °C pod argónom. K tomuto roztoku sa po kvapkách v priebehu 45 minút pri maximálnej teplote -76 °C pridalo *n*-butyllítium (19 ml, 1,6 M v hexáne, 0,31 mol.). Tmavozelený roztok sa miešal počas ďalších 20 minút. Po kvapkách sa v priebehu 25 minút pridal roztok metyljodidu (1,9 ml, 0,31 mol) v čerstvo predestilovanom tetrahydrofuráne (10 ml) pri maximálnej teplote -74 °C, pričom sa zelená farba stratila. Reakčná zmes sa miešala pri teplote -78 °C počas 50 minút a pri teplote 0 °C počas 50 minút. Reakčná zmes sa rýchle ochladila s izopropylalkoholom (3 ml) a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu. Zvyšok sa rozdelil medzi etylacetát (300 ml) a H₂O (30 ml) a fázy sa oddelili a organická vrstva sa premyla so soľankou (30 ml). Po vysušení (Na₂SO₄) a odparení rozpúšťadla vo vákuu sa získalo 15 g surového produktu. Prečistenie pomocou stĺpcovej chromatografie na oxide kremičitom s použitím zmesi etylacetát/trietylamín (100 : 1) ako elučného činidla poskytlo 11 g (výťažok 82 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme hnedého oleja: EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 439 (5, M⁺); [α]_D²² +86° (c 0,05, CHCl₃).

Príklad 75

(*R*)-2-Amino-5-metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén

(*R*)-2-*N,N*-Dibenzylamino-5-metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalén (28 g, 64 mmol) sa rozpustil v kyseline octovej (280 ml) a nadávkoval sa do Büchiovho skleneného autoklávu (1 l). Pridalo sa 10 % paládia na aktívnom uhlí (2,8 g, obsahujúceho 50 % H₂O). Reakčná zmes sa miešala pri teplote 70 °C a pri tlaku vodíka 5 bar počas 3,5 hodín. Katalyzátor sa odfiltraval a rozpúšťadlo sa odparilo vo vákuu. Zvyšok sa rozdelil medzi etylacetát (400 ml) a vodu (100 ml) a ochladil sa na ľadovom kúpeli. Hodnota pH sa adjustovala na 12 pridaním vodného NaOH (45 %) a fázy sa oddelili. Vodná fáza sa znova extrahovala s etylacetátom (2 x 100 ml) a spojené organické vrstvy sa premyli so soľankou (50 ml) a vysušili (Na₂SO₄). Odparenie rozpúšťadla vo vákuu poskytlo 18 g (výťažok 99 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme hnedého oleja. EIMS (70 eV) *m/z* (relatívna intenzita) 259 (34, M⁺); [α]_D²² -1,1° (c 0,09, CHCl₃).

Príklad 76

Soli (*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamidu

Všetky teploty topenia sa stanovili s použitím diferenciálnej skenovacej kalorimetrie (DSC). Rýchlosť snímania teploty bola 10 °C za minútu vychádzajúc z laboratórnej teploty. Vzorky sa skúmali v hliníkových miskách s volnými viečkami pod dusíkom.

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid hydrogen(2*S*,3*S*)-vínan

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid (150 mg, 0,33 mmol) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (3 ml) zahrievaním a po kvapkách sa pridala kyselina D(-)-vínna (110 mg, 0,69 mmol), rozpustená v tetrahydrofuráne (3 ml). Biela zrazenina sa odfiltrovala a premyla s tetrahydrofuránom, čím sa získalo 180 mg (výťažok 86 %). Surová soľ (170 mg) sa rekryštalizovala z 3 % vodného roztoku acetónu (30 ml) a po státi

počas 3 hodín pri laboratórnej teplote sa banka vložila od chladničky na 65 hodín. Pevná látka sa prefiltrovala a premyla s chladným acetónom, čím sa získalo 120 mg (výťažok 61 %) bielych kryštálov: teplota topenia 142 až 148 °C.

Analýza pre C₂₇H₃₆N₄O₂×C₄H₆O₆×2H₂O:

vypočítané: C 58,7; H 7,0; N 8,8

nájdene: C 58,6; H 7,1; N 8,8

Príklad 77

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid hydrogen(2*R*,3*R*)-vínan

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid (150 mg, 0,33 mmol) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (3 ml) zahrievaním a po kvapkách sa pridala kyselina L-(+)-vínna (110 mg, 0,69 mmol), rozpustená v tetrahydrofuráne (3 ml). Biela zrazenina sa odfiltrovala a premyla s tetrahydrofuránom, čím sa získalo 180 mg (výťažok 86 %). Surová soľ (180 mg) sa rekryštalizovala z 3 % vodného roztoku acetónu (48 ml) (väčšie množstvo nerozpustného materiálu sa odfiltrovalo) a po státi cez noc pri laboratórnej teplote sa pevná látka odfiltrovala, čím sa získalo 8 mg. Rozpúšťadlo sa odstránilo z matečného lúhu s použitím mierneho prúdu dusíka, tak aby zostalo 4 ml. Banka sa nechala stáť pri laboratórnej teplote počas 65 hodín a potom sa vložila do chladničky na 5 hodín. Pevná látka sa odfiltrovala a premyla s chladným acetónom, čím sa získalo 61 mg (výťažok 29 %) bielych kryštálov: teplota topenia 120 až 130 °C.

Analýza pre C₂₇H₃₆N₄O₂×C₄H₆O₆×2H₂O:

vypočítané: C 58,7; H 7,0; N 8,8

nájdene: C 58,9; H 7,1; N 8,6

Príklad 78

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid benzénsulfonát

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid (100 mg, 0,22 mmol) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (2 ml) zahrievaním a po kvapkách sa pridala kyselina benzénsulfónová (40 mg, 0,24 mmol), rozpustená v tetrahydrofuráne (4 ml). Pridal sa dietyléter a výsledný olej sa trituroval. Pevná látka sa odfiltrovala a premyla s dietyléterom, čím sa získala biela pevná látka, ktorá sa uchovávala v exikátore nad silikagélom s indikátorom vlhkosti: teplota topenia >250 °C.

Analýza pre C₂₇H₃₆N₄O₂×C₆H₆O₃×H₂O:

vypočítané: C 63,4; H 6,8; N 9,0

nájdene: C 63,1; H 7,0; N 8,7

Príklad 79

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid hydrogen-1,2-etándisulfonát

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid (100 mg, 0,22 mmol) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (3 ml) zahrievaním a po kvapkách sa pridala dihydrát kyseliny 1,2-etándisulfónovej (55 mg, 0,24 mmol), rozpustený v tetrahydrofuráne (2 ml). Pridal sa dietyléter (2 ml), pevná látka sa odfiltrovala a premyla so zmesou tetrahydrofurán/dietyléter, čím sa získala biela pevná látka, ktorá sa uchovávala v exikátore nad silikagélom s indikátorom vlhkosti: teplota topenia 220 °C (rozklad).

Analýza pre C₂₇H₃₆N₄O₂×C₂H₆O₆S₂×4H₂O:

vypočítané: C 48,9; H 7,1; N 7,9

nájdene: C 49,1; H 6,8; N 7,6

Príklad 80

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolino-benzamid hydrogenmaleát

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid (100 mg, 0,22 mmol) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (2 ml) zahrievaním a po kvapkách sa pridala kyselina maleínová (29 mg, 0,24 mmol), rozpustená v tetrahydrofuráne (1 ml). K číremu roztoku sa pridala dietyléter (5 ml), pričom sa získal olej. Rozpúšťadlo sa dekantovalo a výsledný olej sa trituroval s dietyléterom. Pevná látka sa odfiltrovala a premyla s dietyléterom, čím sa získala biela pevná látka, ktorá sa uchovávala v exikátore nad silikagélom s indikátorom vlhkosti: teplota topenia 160 °C (rozklad).

Analýza pre $C_{27}H_{36}N_4O_2 \times C_4H_4O_4 \times H_2O$:

Vypočítané: C 63,8; H, 6,9; N, 9,6.

Nájdene: C 63,7; H 7,2; N 9,3

Príklad 81

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid hydrogensulfát

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolino-benzamid (100 mg, 0,22 mmol) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (2 ml) zahrievaním a po kvapkách sa pridala kyselina sírová (25 mg, 0,24 mmol), rozpustená v tetrahydrofuráne (1 ml). Biela zrazenina sa odfiltrovala premyla s tetrahydrofuránom, čím sa získalo 110 mg (výťažok 89 %). Soľ surového produktu (80 mg) sa rekrystalizovala z H_2O (12 ml) a nechala sa stáť v chladničke cez noc. Pevná látka sa odfiltrovala a premyla s chladnou H_2O , čím sa získalo 28 mg (výťažok 31%) bielej pevnej látky: teplota topenia 230 °C (rozklad).

Analýza pre $C_{27}H_{36}N_4O_2 \times H_2O_4S \times H_2O$:

Vypočítané C 57,4; H 7,1; N 9,9

Nájdene: C 57,7; H 7,4; N 9,3

Príklad 82

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid glukonát

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid (100 mg, 0,22 mmol) sa rozpustilo v etanole (3 ml) a po kvapkách sa pridala roztok 50 % vodnej kyseliny D-glukonovej (80 μ L, 0,24 mmol). Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čím sa získal biely viskózný olej. Surový olej sa rekrystalizoval z 5 % H_2O v acetónovom roztoku (3 ml) a 10 % H_2O v acetónovom roztoku (3 ml), dekantoval sa a potom sa nechal stáť pri laboratórnej teplote počas 65 hodín. Pevná látka sa odfiltrovala a premyla sa s chladnou 3 % H_2O v acetónovom roztoku, čím sa získalo 95 mg (výťažok 65 %) bielej pevnej látky: teplota topenia 130 až 140 °C.

Analýza pre $C_{27}H_{36}N_4O_2 \times C_6H_{12}O_7 \times H_2O$:

Vypočítané: C 59,8; H 7,6; N 8,5

Nájdene: C 60,0; H 7,4; N 8,3

Príklad 83

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid hydrogensukcinát

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid (100 mg, 0,22 mmol) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (2 ml) zahrievaním a po kvapkách sa pridala kyselina jantárová (56 mg, 0,46 mmol), rozpustená v tetrahydrofuráne (2 ml). Pridal sa dietyléter (4 ml), pokým sa roztok nezakalil. Roztok sa zahrial na reflux a odložil sa vychladnúť. Pevná látka sa odfiltrovala, čím sa získalo 42 mg (výťažok 34 %) bielej pevnej látky,

ktorá sa uchovávala v exikátore nad silikagélom s indikátorom vlhkosti: teplota topenia 150 °C (rozklad).

Príklad 84

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid metánsulfonát

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid (100 mg, 0,22 mmol) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (15 ml) a po kvapkách sa pridala kyselina metánsulfónová (42 mg, 0,44 mmol), rozpustená v tetrahydrofuráne (5 ml). Rozpúšťadlo sa odstránilo vo vákuu, čím sa získala biela pevná látka, ktorá sa rekrystalizovala z acetónu (5 ml) a potom z 15 % H_2O v acetónovom roztoku (7 ml). Kryštály sa odfiltrovali, pričom sa získalo 37 mg (výťažok 31 %) svetložltých kryštálov, ktoré sa uchovávali v exikátore nad silikagélom s indikátorom vlhkosti: teplota topenia 250 °C (rozklad).

Analýza pre $C_{27}H_{36}N_4O_2 \times CH_3O_3S \times 2H_2O$:

Vypočítané: C 57,9; H 7,6; N 9,7

Nájdene: C 58,1; H 7,4; N 9,6.

Príklad 85

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamide hydrogen-(*S*)-jablčnan

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid (100 mg, 0,22 mmol) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (20 ml) a po kvapkách sa pridala kyselina L-(-)-jablčná (59 mg, 0,44 mmol), rozpustená v tetrahydrofuráne (3 ml). Zrazenina sa odfiltrovala a pevný materiál sa rekrystalizoval z 15 % H_2O v acetónovom roztoku (7 ml). Pevná látka sa odfiltrovala, čím sa získalo 100 mg (výťažok 77 %) bielych kryštálov: teplota topenia 200 °C (rozklad).

Analýza pre $C_{27}H_{36}N_4O_2 \times C_4H_6O_5 \times 2H_2O$:

Vypočítané: C 57,9; H 7,6; N 9,7

Nájdene: C 58,1; H 7,4; N 9,6

Príklad 86

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid dhydrogencitrát

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid (100 mg, 0,22 mmol) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (15 ml) a po kvapkách sa pridala kyselina citrónová (51 mg, 0,27 mmol), rozpustená v 10 % H_2O v tetrahydrofuráne (5 ml). Pevný materiál sa prefiltraval a rekrystalizoval z 20 % H_2O v etanole (5 ml). Pevná látka sa odfiltrovala, čím sa získalo 88 mg (výťažok 62 %) bielych kryštálov: teplota topenia 160 °C (rozklad).

Analýza pre $C_{27}H_{36}N_4O_2 \times C_6H_8O_7 \times 2H_2O$:

Vypočítané: C 57,9; H 7,6; N 9,7

Nájdene: C 58,1; H 7,4; N 9,6

Príklad 87

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid hydrochlorid

(*R*)-*N*-[5-Metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid (100 mg, 0,22 mmol) sa rozpustil v bezvodom tetrahydrofuráne (15 ml) a po kvapkách sa pridávala HCl v bezvodom dietyléteri (4 M), kým roztok nebol kyslým. Biela zrazenina sa odfiltrovala a premyla s dietyléterom, čím sa získala zlúčenina uvedená v názve vo forme bielych kryštálov.

Farmakológia

Uvoľňovanie [3H] -5-HT z okcipitálneho kortexu morčiat stimuláciou elektrickým poľom

[³H]-5-HT sa uvoľňuje pomocou stimulácie elektrickým poľom z rezov okcipitálneho kortexu morčiat, ktoré sa predinkubovali s [³H]-5-HT. Toto uvoľňovanie je podobné uvoľňovaniu spôsobenému nervovou stimuláciou, t. j. exocytotické uvoľňovanie zo serotonergných nervových terminálov, v závislosti od prítomnosti Ca²⁺ v inkubačnom médiu. Uvoľňovanie 5-HT je regulované na úrovni nervových terminálov pomocou autoreceptorov u morčiat (podobne ako u človeka) patriacich k podtypu h5-HT_{1B} receptora. Teda agonisty h5-HT_{1B} receptorov znižujú množstvo [³H]-5-HT uvoľňované stimuláciou elektrickým poľom, zatiaľ čo uvoľňovanie sa zvyšuje vplyvom antagonistov tohto typu receptora. Testovanie zlúčeniny týmto spôsobom je teda bežnou skríningovou metódou na stanovenie účinnosti a funkčného pôsobenia nových agonistov a antagonistov h5-HT_{1B} receptora.

Metódy a materiály

Zloženie pufru (mM) NaHCO₃ (25), NaH₂PO₄, H₂O (1,2), NaCl (117), KCl (6), MgSO₄·7H₂O (1,2), CaCl₂ (1,3), EDTA Na₂ (0,03). Pufer pred použitím zaplyňoval počas najmenej 30 minút. Hodnota pH pufru je približne 7,2 pri laboratórnej teplote, ale zvýši sa na približne 7,4 pri teplote 37°C.

Príprava okcipitálnych kortikálnych rezov

Morčatám (200 až 250 g) sa oddelila hlava a celý mozog sa odstránil. Okcipitálny kortex sa oddelil a narezal sa na plátky s rozmerom 0,4 x 4 mm s použitím McIlwainovej rezačky. Biela časť tkaniva sa pred narezaním musí opatrne odstrániť pomocou pinziet. Rezy sa inkubovali v 5 ml pufru v prítomnosti 5 mM pargylínchloridu. Po inkubácii s 0,1 mM [³H]-5-HT počas ďalších 30 minút sa rezy preniesli

do testovacej skúmavky a trikrát sa premyli s rovnakým objemom pufru. Rezy sa preniesli do superfúzných komôr plastickou pipetou a premyvali sa počas 40 minút pufrom v prítomnosti inhibítora reabsorpcie citalopram 2,5 μM s prietokom 0,5 ml/min.

Elektrická stimulácia uvoľňovania 5-HT

Superfúzny pufer sa zachytil v dvoch frakciách. Rezy sa stimulovali elektricky radom pulzov s frekvenciou 3 Hz, trvaním 2 ms a prúdom 30 mA počas 3 minút v štvrtej a trinástej frakcii. Testované liečivá sa pridali od ôsmej frakcie do konca pokusu.

Výsledky

Prvá elektrická (alebo K⁺) stimulácia mala za následok štandardné množstvo uvoľňovaného [³H]-5-HT (S₁). Medzi prvou a druhou stimuláciou sa do média pridal antagonist h5-HT_{1B}, čo malo za následok zvýšenie uvoľňovania závislé od dávky (S₂) po druhej stimulácii. Pozri obrázok 1.

Pomer S₂/S₁, ktorý predstavuje percento uvoľňovania [³H]-5-HT pri druhej stimulácii (S₂) delené percentom uvoľňovania pri prvej stimulácii (S₁), sa použilo na vyhodnotenie účinkov liečiva na uvoľňovanie transmittera.

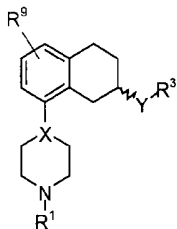
V nasledujúcej tabuľke sú uvedené hodnoty in vitro uvoľňovania serotonínu z nervu, vyjadrené ako pomer uvoľneného serotonínu v dvoch sekvenčných stimuloch nervu (S₂/S₁, %) po podaní zlúčenín charakterizovaných v jednotlivých príkladoch v koncentrácii 0,01, 0,1 a 1 μM.

Tabuľka – výsledky farmakologických testov

Príklad	R ¹	R ²	R ³ (2,3,4 označujú pozíciu)	R ⁴ (2,3,4 označujú pozíciu R ³)	R ⁸	R ⁹	X	Y	R	S	R+S	Spôsob	In vitro uvoľňovanie (%) 0,01 0,1 1,0 (1 μM)
11	CH ₃	H	Fenyl	4-O-n-C ₄ H ₉		OH	N	NR ₂ CO	X			A(i)	102 135 207
17	H	H	Fenyl	4-Morfolino		Br	N	NR ₂ CO	X			A(ii)	116 141 213
20	CH ₃	H	Fenyl	4-Morfolino		Br	N	NR ₂ CO	X			A(i)	125 180 240
25	CH ₃	H	Fenyl	4-Morfolino		OCH ₃	N	NR ₂ CO	X			A(j)	106 164 280
26	CH ₃	H	Fenyl	CN		OH	N	NR ₂ CO	X			A(i)	121 158 195
27	CH ₃	H	Fenyl	4-COR ⁸	Morfolino	OCH ₃	N	NR ₂ CO	X			A(j)	108 197 322
28	CH ₃	H	Fenyl	4-COR ⁸	Morfolino	Br	N	NR ₂ CO	X			A(i)	212 251 243
33	CH ₃	H	Fenyl	4-Morfolino		OCH ₃	N	CONR ₂			X	B	167 265 311
38	CH ₃	H	Fenyl	4-Morfolino		OCH ₃	C	NR ₂ CO	X			A(i)	109 115 141
39	CH ₃	H	Fenyl	4-Morfolino		OCH ₃	N	CONR ₂	X	X			167 265 311
42	CH ₃	H	Fenyl	4-Morfolino		Etyl	N	NR ₂ CO	X			A(i)	97 172 220
48	CH ₃	H	Fenyl	CF ₃		Br	N	NR ₂ CO	X			C	114 144 177
51	CH ₃	H	Fenyl	4-Morfolino		CH ₂ OCH ₃	N	NR ₂ CO	X			A(i)	136 213 262

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca (I)



(I),

v ktorom

X znamená N alebo CH;

Y predstavuje NR^2CH_2 , $\text{CH}_2\text{-NR}^2$, $\text{NR}^2\text{-CO}$, CO-NR^2 alebo NR^2SO_2 ;

kde R^2 znamená H alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl ;

R^1 predstavuje H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl alebo $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cykloalkyl;

R^3 znamená $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cykloalkyl alebo $(\text{CH}_2)_n$ -aryl,

pričom arylom je fenyl alebo heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S a ktorý môže byť mono- alebo disubstituovaný s R^4 a/alebo R^5 ;

pričom R^4 znamená H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cykloalkyl, halogén, CN, CF_3 , OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxy, NR^6R^7 , OCF_3 , SO_3CH_3 , SO_3CF_3 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, fenyl, fenyl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, fenoxo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkylfenyl, prípadne substituovaný heterocyklický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O, S, SO a SO_2 , pričom substituent/substituenty je/sú zvolené zo skupiny zahrnujúcej $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cykloalkyl a fenyl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, prípadne substituovaný heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S, pričom substituent/substituenty je/sú zvolené zo skupiny zahrnujúcej $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cykloalkyl a fenyl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl alebo COR^8 ;

kde R^6 znamená H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl alebo $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cykloalkyl;

R^7 predstavuje H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl alebo $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cykloalkyl;

a

R^8 znamená $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cykloalkyl, CF_3 , NR^6R^7 , fenyl, heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S alebo heterocyklický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy vybrané z N, O, S, SO a SO_2 ;

kde R^5 znamená H, OH, CF_3 , OCF_3 , halogén, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxy;

n predstavuje 0 až 4;

R^9 znamená $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cykloalkyl, OCF_3 , OCHF_2 , OCH_2F , halogén, CN, CF_3 , OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxy- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, NR^6R^7 , SO_3CH_3 , SO_3CF_3 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, nesubstituovaný alebo substituovaný heterocyklický alebo heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S, kde substituentom/substituentmi je/sú $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, alebo COR^8 ; pričom R^6 , R^7 a R^8 sú definované skôr,

ako (*R*)-enantioméry, (*S*)-enantioméry alebo racemát vo forme voľnej zásady alebo farmaceuticky prijateľnej soli alebo jej solvátu.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde Y znamená $\text{NR}^2\text{-CO}$ alebo CO-NR^2 .

3. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo 2, kde X predstavuje N.

4. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde R^1 znamená H alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl.

5. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde R^3 znamená $(\text{CH}_2)_n$ -aryl.

6. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde R^3 znamená $(\text{CH}_2)_n$ -aryl, ktorý je substituovaný s R^4 , prípadne substituovaný heterocyklický alebo heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S, alebo COR^8 .

7. Zlúčenina podľa nároku 5 alebo 6, kde n znamená 0.

8. Zlúčenina podľa nároku 6, kde R^8 znamená heterocyklický kruh obsahujúci dva heteroatómy zvolené z N a O.

9. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, kde R^9 znamená $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, OCHF_2 , halogén alebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxy.

10. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9, kde X znamená N, Y predstavuje NR^2CO a R^9 znamená $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxy.

11. Zlúčenina podľa nároku 10, kde X znamená N, Y predstavuje NR^2CO , R^4 znamená morfolino alebo COR^8 a R^9 predstavuje $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxy.

12. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9, kde X znamená N, Y predstavuje NR^2CO a R^9 znamená $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl.

13. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9, kde X znamená N, Y predstavuje NR^2CO , R^1 znamená H, R^3 predstavuje $(\text{CH}_2)_n$ -aryl a R^9 znamená $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl.

14. Zlúčenina podľa nároku 12, kde X znamená N, Y predstavuje NR^2CO , R^4 znamená morfolino alebo COR^8 a R^9 predstavuje $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl.

15. Zlúčenina, ktorou je

(*R*)-*N*-[5-metoxymetyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid;

(*R*)-*N*-[5-bróm-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-trifluórmetylbenzamid;

(*R*)-*N*-[5-bróm-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid;

(*R*)-*N*-[5-bróm-8-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid;

(*R*)-*N*-[5-hydroxy-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-butoxybenzamid;

(*R*)-*N*-[5-metoxo-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid;

(*R*)-*N*-[5-metoxo-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinokarbonylbenzamid;

(*R*)-*N*-[5-metyl-8-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid;

(*R*)-*N*-[5-bróm-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinokarbonylbenzamid;

N-(4-morfolinofenyl)-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-5-metoxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-2-karboxamid;

N-(morfolinokarbonylfenyl)-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-5-metoxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-karboxamid;

(*R*)-*N*-[5-etyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid;

(*R*)-*N*-[5-etyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinokarbonylbenzamid;

(*R*)-*N*-[5-difluórmetoxo-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid; alebo

(*R*)-*N*-[5-metyl-8-(4-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl]-4-morfolinobenzamid,

vo forme voľnej zásady alebo farmaceuticky prijateľnej soli alebo jej solvátu.

16. Farmaceutický prípravok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ako účinnú zložku obsahuje terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 15 ako enantiomér alebo racemát vo forme voľnej zásady alebo farmaceuticky prijateľnej soli alebo jej solvátu,

prípadne spolu s riedidlami, pomocnými látkami alebo inertnými nosičmi.

17. Farmaceutický prípravok podľa nároku 16, na použitie na liečenie ochorení sprostredkovaných 5-hydroxytryptamínom.

18. Farmaceutický prípravok podľa nároku 16 alebo 17, na použitie na liečenie porúch nálady, stavov úzkosti, porúch osobnosti, obezity, anorexie, bulimie, predmenštruačného syndrómu, sexuálnych porúch, alkoholizmu, závislosti od tabaku, autizmu, nesústredenosti, poruchy hyperaktivity, migrény, porúch pamäti, patologické agresie, schizofrénie, endokrinných porúch, mŕtvice, dyskinézie, Parkinsonovej choroby, porúch termoregulácie, bolesti, hypertenzie, močovej inkontinencie, vazospazmu a potlačenie rastu tumorov.

19. Zlúčenina definovaná v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 15, na použitie ako liečivo.

20. Zlúčenina definovaná v nároku 19, na použitie na liečenie ochorení centrálnej nervovej sústavy.

21. Zlúčenina definovaná v nároku 20, na použitie na liečenie porúch nálady, stavov úzkosti, porúch osobnosti, obezity, anorexie, bulimie, predmenštruačného syndrómu, sexuálnych porúch, alkoholizmu, závislosti od tabaku, autizmu, nesústredenosti, poruchy hyperaktivity, migrény, porúch pamäti, patologické agresie, schizofrénie, endokrinných porúch, mŕtvice, dyskinézie, Parkinsonovej choroby, porúch termoregulácie, bolesti, hypertenzie.

22. Zlúčenina definovaná v nároku 19, na použitie na liečenie močovej inkontinencie, vazospazmu a potlačenia rastu tumorov.

23. Zlúčenina definovaná v nároku 19, na použitie na liečenie ochorení sprostredkovaných 5-hydroxytryptamínom.

24. Zlúčenina definovaná v nároku 23, na použitie ako antagonista h5-HT_{1B}.

25. Použitie zlúčeniny definovanej v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 15 na výrobu lieku na liečenie ochorení centrálnej nervovej sústavy a/alebo močovej inkontinencie, vazospazmu a potlačenia rastu tumorov.

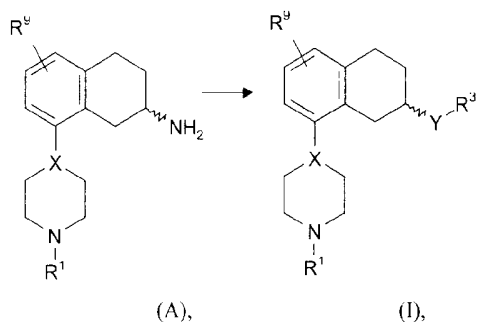
26. Použitie podľa nároku 25 na výrobu lieku na liečenie porúch nálady, stavov úzkosti, porúch osobnosti, obezity, anorexie, bulimie, predmenštruačného syndrómu, sexuálnych porúch, alkoholizmu, závislosti od tabaku, autizmu, nesústredenosti, poruchy hyperaktivity, migrény, porúch pamäti, patologické agresie, schizofrénie, endokrinných porúch, mŕtvice, dyskinézie, Parkinsonovej choroby, porúch termoregulácie, bolesti, hypertenzie.

27. Použitie zlúčeniny definovanej v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 15 na výrobu lieku na liečenie ochorení sprostredkovaných 5-hydroxytryptamínom.

28. Použitie podľa nároku 27, pri ktorom sa zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 15 použije ako antagonista h5-HT_{1B}.

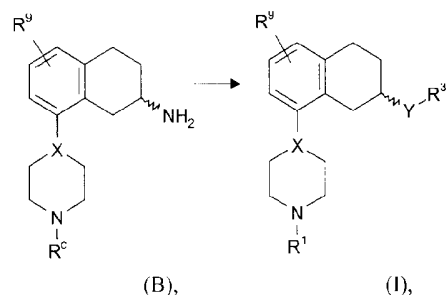
29. Spôsob prípravy zlúčeniny vzorca (I) podľa nároku 1, v **yznačujúci sa tým**, že zahrnuje A(i)

Acyláciu zlúčeniny vzorca (A), v prípade, ak R¹ znamená C₁-C₆-alkyl alebo C₃-C₆-cykloalkyl, Y predstavuje NR²CO, R² znamená vodík a X, R³ a R⁹ majú významy definované vo všeobecnom vzorci (I) v nároku 1, s tou výnimkou, ak R⁹ znamená substituent, ktorý je vnímavý na určité acylačné činidlá,



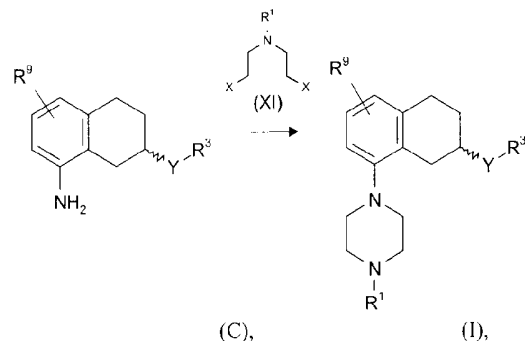
s aktivovanou karboxylovou kyselinou R³-COL, kde L znamená odstupujúcu skupinu, alebo s použitím karboxylovej kyseliny R³-COOH s aktivujúcim reakčným činidlom; A(ii)

Acyláciu zlúčeniny vzorca (B), v prípade ak R¹ znamená vodík, Y predstavuje NR²CO, R² znamená vodík, R^c predstavuje chrániacu skupinu a X, R³ a R⁹ majú významy definované pri všeobecnom vzorci (I) v nároku 1, s tou výnimkou, ak R⁹ znamená substituent, ktorý je vnímavý na určité acylačné činidlá,



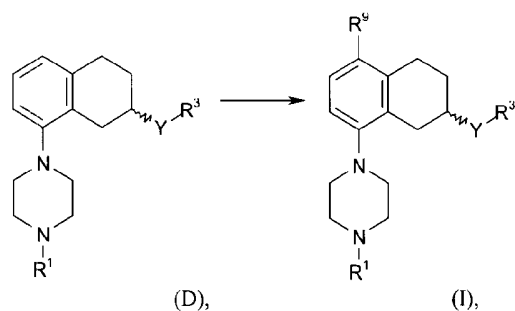
s aktivovanou karboxylovou kyselinou R³-COL, kde L znamená odstupujúcu skupinu, alebo s použitím karboxylovej kyseliny R³-COOH s aktivujúcim reakčným činidlom, s následným odstránením chrániacej skupiny R^c.

B
Reakciu zlúčeniny vzorca (C), v prípade, ak Y znamená CONR², R², R³ a R⁹ majú významy definované pri všeobecnom vzorci (I) v nároku 1, s tou výnimkou, ak R⁹ znamená substituent, ktorý je vnímavý na určité alkylačné reakčné činidlá XI,



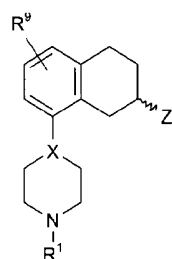
so zlúčeninou vzorca (XI), kde X znamená odstupujúcu skupinu;

C
reakciu zlúčeniny vzorca (D), v prípade ak Y znamená NR²CO, R⁹ predstavuje halogén a R¹, R² a R³ majú významy definované pri všeobecnom vzorci (I) v nároku 1,



s vhodným halogenačným činidlom, ako je Br₂, Cl₂, J₂, JCl, alebo SO₂Cl₂.

30. Zlúčenina vzorca



v ktorom

X znamená N alebo CH;

Z predstavuje NH₂ alebo COOH;

R¹ znamená H, C₁-C₆-alkyl alebo C₃-C₆-cykloalkyl;

R⁹ predstavuje C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, halogén, CN, CF₃, OH, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, NR⁶R⁷, SO₃CH₃, SO₃CF₃, SO₂NR⁶R⁷, nesubstituovaný alebo substituovaný heterocyklický alebo heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N a O, kde substituent/substituenty znamenajú/-znamenajú C₁-C₆-alkyl; alebo COR⁸; pričom

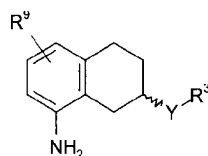
R⁶ znamená H, C₁-C₆-alkyl alebo C₃-C₆-cykloalkyl;

R⁷ predstavuje H, C₁-C₆-alkyl alebo C₃-C₆-cykloalkyl; a

R⁸ znamená C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, CF₃, NR⁶R⁷, feny, heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S alebo heterocyklický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O, S, SO a SO₂, pričom R⁶ a R⁷ majú skôr definované významy,

ako medziprodukt na prípravu zlúčeniny vzorca (I) podľa nároku 1.

31. Zlúčenina vzorca



v ktorom

Y znamená CONR², kde R² predstavuje H alebo C₁-C₆-alkyl.

R² znamená C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl alebo (CH₂)_n-aryl, kde arylom je feny, alebo heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S, a ktorý môže byť mono- alebo disubstituovaný s R⁴ a/alebo R⁵;

pričom R⁴ znamená H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, halogén, CN, CF₃, OH, C₁-C₆-alkoxy, NR⁶R⁷, OCF₃, SO₃CH₃, SO₃CF₃, SO₂NR⁶R⁷, feny, feny-C₁-C₆-alkyl, fenoxi, C₁-C₆-alkylfenyl, prípadne substituovaný heterocyklický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené

z N, O, S, SO a SO₂, pričom substituent/substituenty je/sú zvolené zo skupiny zahrnujúcej C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl a feny-C₁-C₆-alkyl, prípadne substituovaný heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S, pričom substituent/substituenty je/sú zvolené zo skupiny zahrnujúcej C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl a feny-C₁-C₆-alkyl, alebo COR⁸;

kde R⁶ znamená H, C₁-C₆-alkyl alebo C₃-C₆-cykloalkyl;

R⁷ predstavuje H, C₁-C₆-alkyl alebo C₃-C₆-cykloalkyl;

a

R⁸ znamená C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, CF₃, NR⁶R⁷, feny, heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S alebo heterocyklický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy vybrané z N, O, S, SO a SO₂; kde R⁶ a R⁷ sú definované skôr;

pričom R⁵ znamená H, OH, CF₃, OCF₃, halogén, C₁-C₆-alkyl alebo C₁-C₆-alkoxy;

n predstavuje 0 až 4; a

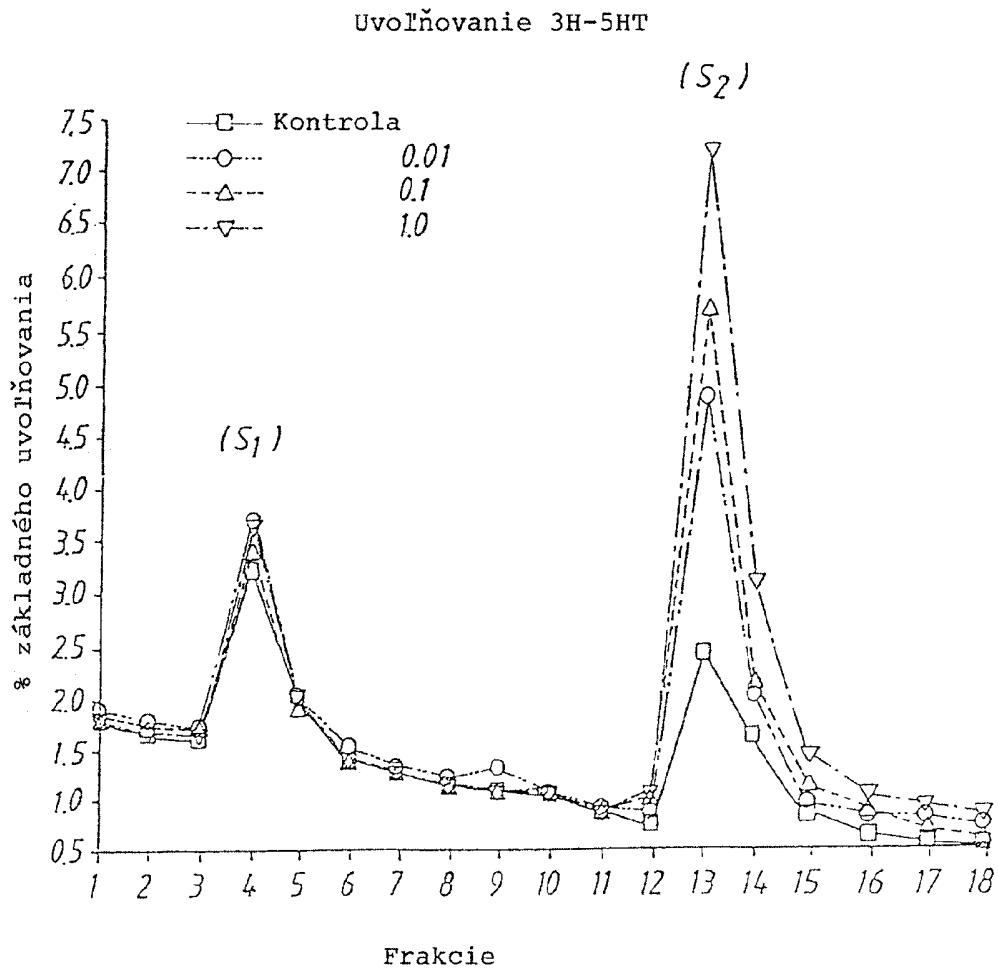
R⁹ znamená C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, halogén, CN, CF₃, OH, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, NR⁶R⁷, SO₃CH₃, SO₃CF₃, SO₂NR⁶R⁷, nesubstituovaný alebo substituovaný heterocyklický alebo heteroaromatický kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy zvolené z N, O a S, kde substituentom/substituentmi je/sú C₁-C₆-alkyl alebo COR⁸; pričom R⁶, R⁷ a R⁸ sú definované skôr,

ako medziprodukt na prípravu zlúčeniny vzorca (I) podľa nároku 1.

1 výkres

1/1

Obr. 1



Koniec dokumentu