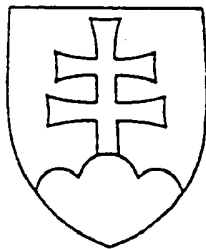


SLOVENSKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA  
VYNÁLEZU

(22) 23.07.93

(32) 11.08.92

(31) P 42 26 527.4

(33) DE

(40) 11.05.94

(21) 776-93

(13) A3

5(51) C 07 D 405/12,  
405/14, A 61  
K 31/44

(71) MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAF-  
TUNG, Darmstadt, DE;

(72) BÖTTCHER Henning Dr., Darmstadt, DE; SEYFRIED  
Christoph Dr., Darmstadt, DE; GREINER Hartnut Dr.,  
Darmstadt, DE; BARTOSZYK Gerd, Darmstadt, DE;

(54) Deriváty 1,4-benzodioxánu, spôsob ich výroby  
a farmaceutické prípravky na ich báze

(57) Predmetom riešenia sú deriváty 1,4-benzodioxánu  
všeobecného vzorca I, kde  $R_1$  predstavuje atóm vodí-  
ka alebo A, A spolu predstavuje nesubstituovaný fe-  
nylový zvyšok alebo fenylový zvyšok, ktorý je raz  
alebo dva razy substituovaný zvyškom A, fluórom,  
chlórom, brómom, jódom, kyanoskupinou, hydroxysku-  
pinou a/alebo zvyšok vzorca OA, alebo ktorý je  
substituovaný metyléndioxyskupinou, A predstavuje  
alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a každý zo  
symbolov m a n vzájomne nezávisle predstavuje číslo  
1 alebo 2, ako aj ich soli, tieto látky prejavujú  
účinnok na centrálny nervový systém.

Deriváty 1,4-benzodioxánu, spôsob ich výroby a farmaceutické prípravky na ich báze

### Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov 1,4-benzodioxánu, spôsobu ich výroby a farmaceutických prípravkov na ich báze.

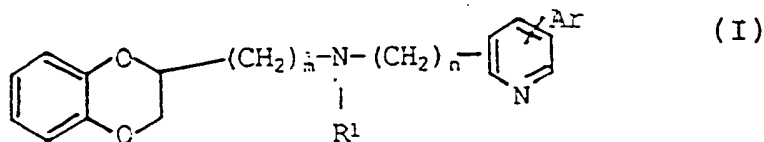
### Doterajší stav techniky

Zlúčeninám podľa vynálezu sa podobajú zlúčeniny opísané v DE 36 09 142.

Úlohou vynálezu je vyvinúť nové zlúčeniny, ktoré by bolo možno využiť na výrobu liečiv.

### Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú deriváty 1,4-benzodioxánu všeobecného vzorca I



kde

$R^1$  predstavuje atóm vodíka alebo A,

Ar predstavuje nesubstituovaný fenylový zvyšok alebo fenylový zvyšok, ktorý je raz alebo dva razy substituovaný zvyškom A, fluórom, chlóróm, brómóm, jódom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou a/alebo

zvyškom vzorca OA alebo ktorý je substituovaný metyléndioxyskupinou,

A predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a

každý zo symbolov

m a n vzájomne nezávisle predstavuje číslo 1 alebo 2,

ako aj ich soli a metabolity vyskytujúce sa pri látkovej výmene.

Teraz sa v súvislosti s vynálezom zistilo, že zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky vhodné adičné soli s kyselinami prejavujú cenné farmakologické vlastnosti. Majú najmä účinok na centrálny nervový systém a to predovšetkým účinok serotonín-agonistický a serotonín-antagonistický. Blokujú väzbu tritiovaných serotonínových ligandov na hipokampálne receptory (Cossery a ďalší, European J. Pharmacol 140 (1987) 143-155). Okrem toho vyvolávajú zmeny akumulácie dopa v striatu a akumuláciu 5-HTP v N. raphe (Seyfried a ďalší European J. Pharmacol. 160 (1989), 31-41). Ďalej prejavujú analgetický účinok a účinok na znižovanie krvného tlaku; tak napríklad pri perorálnom podaní týchto zlúčenín bdiacim, spontánne hypertonickým potkanom so zavedeným katetrom (kmena SHR/Okamoto/NIH-MO-CHB-Kisslegg; metóda viď Weeks a Jones, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 104 (1960), 646-648) spôsobujú pokles priamo meraného krvného tlaku. Ďalej sa tieto zlúčeniny hodia na profylaxiu a odstraňovanie následkov mozgových infarktových príhod (Apoplexia cerebri), ako je mozgová mŕtvica a cerebrálna ischémia.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky nezávadné adičné soli s kyselinami sa preto môžu používať ako účinné látky na výrobu liečiv typu anxiolytík,

antidepresív, neuroleptík a/alebo antihypertoník a ako medziprodukty pri výrobe iných účinných látok pre liečivá.

Zvyšok A predstavuje alkylovú skupinu s 1, 2, 3, 4, 5, alebo 6, najmä 1 alebo 2 atómami uhlíka, prednostne metylskupinu, potom ďalej tiež etyl-, n-propyl-, izopropyl-, n-butyl-, izobutyl-, sek.butyl- alebo terc.butylskupinu. Zvyšok vzorca OA prednostne predstavuje metoxyskupinu, potom ďalej tiež etoxy-, n-propoxy-, izopropoxy-, n-butoxy-, izobutoxy-, sek.butoxy- alebo terc.butoxyskupinu.

Zvyšok Ar prednostne predstavuje nesubstituovanú fenylskupinu, ale tiež raz alebo dva razy substituovanú fenylskupinu. V prípade, že je fenylová skupina substituovaná dva razy, môžu byť substituenty rovnaké alebo rozdielne. Prednostnými substituentmi fenylskupiny sú fluór, chlór, metoxyskupina, kyanoskupina alebo metylskupina. Substituenty sa nachádzajú v o-, m- a/alebo p-polohe, pričom dva razy substituované fenylové skupiny sú prednostne substituované v o- a p-polohe. Z prednostných jednotlivých významov symbolu Ar je možno uviesť fenyl, o-, m- alebo p-trifluórmetylfenyl, o-, m- alebo p-metoxyfenyl, o-, m- alebo p-fluórfenyl, o-, m- alebo p-metylfenyl, o-, m- alebo p-kyanfenyl alebo 2,4-di- metoxyfenyl, ale tiež o-, m- alebo p-etoxyfenyl, o-, m- alebo p-brómfenyl, 2,3-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dimetoxy-fenyl, 2,3- alebo 3,4-metylén-dioxyfenyl.

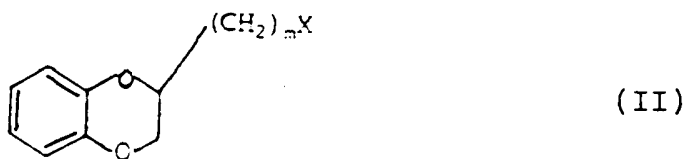
Parametry m a n vzájomne nezávisle predstavujú číslo 1 alebo 2, prednostne však číslo 1.

Substituent R<sup>1</sup> predstavuje prednostne metylskupinu, ďalej však tiež etyl-, propyl-, izopropyl-, n-butyl-, sek.butyl- alebo terc.butylskupinu.

V súlade s tým sú predmetom tohto vynálezu najmä tie zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých aspoň jeden z menovaných zvyškov má hore uvedený význam, najmä hore uvedený prednostný význam. Niekoľko prednostných skupín týchto zlúčenín je možno charakterizovať nasledujúcimi čiastkovými vzorcami Ia až Ig, ktoré zodpovedajú všeobecnému vzorcu I a v ktorých bližšie nevysvetlené zvyšky a parametre majú význam uvedený vo všeobecnom vzorci I, pričom však v čiastkovom vzorci

- Ia Ar predstavuje p-fluórfenylskupinu a m a n predstavuje vždy číslo 1;
- Ib Ar predstavuje fenylskupinu a m a n predstavuje vždy číslo 1;
- Ic Ar predstavuje p-metoxyfenylskupinu a m a n predstavuje vždy číslo 1;
- Id Ar predstavuje fenylskupinu, ktorá je pripojená v polohe 4 pyridylového zvyšku;
- Ie Ar predstavuje fenyl-, p-metoxyfenyl- alebo p-fluórfenylskupinu, ktorá je pripojená v polohe 5 pyridylového zvyšku;
- If Ar predstavuje fenyl-, p-metoxyfenyl- alebo p-fluórfenylskupinu a R<sup>1</sup> predstavuje atóm vodíka;
- Ig Ar predstavuje fenyl-, p-metoxyfenyl- alebo p-fluórfenylskupinu a R<sup>1</sup> predstavuje metylskupinu.

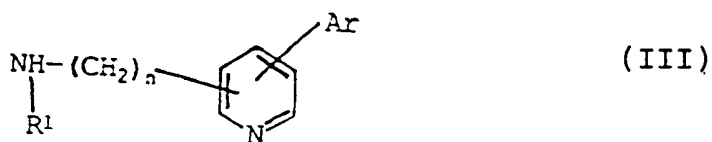
Predmetom vynálezu je ďalej spôsob výroby derivátov 1,4-benzodioxánu všeobecného vzorca I a ich solí, ktorého podstata spočíva v tom, že sa zlúčenina všeobecného vzorca II



kde m má hore uvedený význam a

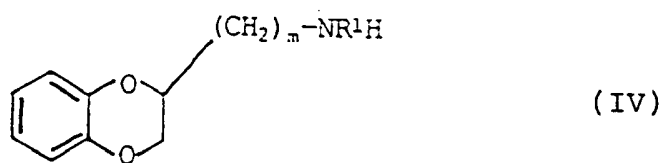
X predstavuje chlór, bróm, jód, hydroxyskupinu alebo reaktívnu funkčne obmenenú hydroxyskupinu,

nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca III

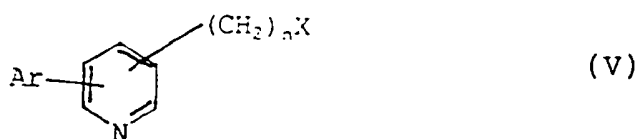


kde R<sup>1</sup>, Ar a n majú hore uvedený význam, alebo že sa

zlúčenina všeobecného vzorca IV



kde R<sup>1</sup> a m majú hore uvedený význam, nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca V



kde Ar, n a X majú hore uvedený význam, alebo že sa

na zodpovedajúcu zlúčeninu, ktorá síce zodpovedá všeobecnému vzorcu I, ale namiesto jedného alebo viac atómov vodíka obsahuje jednu alebo viac redukovateľných skupín a/alebo jednu alebo viac prídavných väzieb C-C a/alebo C-N, pôsobí redukčným činidlom, alebo že sa

na zodpovedajúcu zlúčeninu, ktorá síce zodpovedá všeobecnému vzorcu I, ale miesto jedného alebo viac atómov vodíka obsahuje jednu alebo viac solvolyzovateľných skupín pôsobí solvolytickým činidlom, a/alebo že sa

poprípade sekundárny amín všeobecného vzorca I, t.j. zlúčenina, v ktorej R<sup>1</sup> predstavuje atóm vodíka, premení alkyláciou na terciárny amín všeobecného vzorca I, t.j. zlúčeninu, v ktorej R<sup>1</sup> predstavuje A a/alebo že sa skupina Ar premení na inú skupinu Ar a/alebo že sa získaná báza všeobecného vzorca I premení pôsobením kyseliny na niektorú zo svojich solí.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa v podstate vyrábajú známymi postupmi, ktoré sú známe z literatúry (napríklad zo štandardných publikácií, ako je Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York; DE-OS 36 09 142) a to za reakčných podmienok, ktoré sú pre uvedené reakcie známe a vhodné. Pritom sa môžu tiež používať známe, tu bližšie nevysvetlené varianty.

Východiskové látky pre spôsob podľa vynálezu sa dajú, pokiaľ je to žiadúce, vyrábať in situ tak, že sa z reakčnej zmesi neizolujú, ale sa nechávajú ďalej reagovať na zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Ako už bolo hore uvedené, zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné získať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II so zlúčeninou všeobecného vzorca III.

V 1,4-benzodioxánových derivátoch všeobecného vzorca II, predstavuje X prednostne chlór alebo bróm, môže však tiež predstavovať jód, hydroxyskupinu alebo reaktívnu, funkčne obmenenú hydroxyskupinu, najmä alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, napríklad metánsulfonyloxyskupinu alebo arylsulfonyloxyskupinu so 6 až 10 atómami uhlíka, napríklad benzénsulfonyloxy-, p-toluénsulfonyloxy- alebo 1- alebo 2-naftalénsulfonyloxyskupinu. Paraméter m predstavuje prednostne číslo 1.

V zlúčeninách všeobecného vzorca III predstavuje  $R^1$  prednostne atóm vodíka alebo metylskupinu, n predstavuje prednostne číslo 1 a Ar predstavuje prednostne nesubstituovanú fenylskupinu alebo fenylskupinu substituovanú fluórom, chlórom, brómom, metylskupinou alebo metoxyskupinou.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II a III sú čiastočne známe. Tie z nich, ktoré sú neznáme, sa dajú ľahko vyrobiť podobnými postupmi, akými sa vyrábajú známe zlúčeniny všeobecného vzorca II a III.

Tak napríklad je možné získať zlúčeniny všeobecného vzorca II redukciou benzodioxánov, ktoré v polohe 2 nesú skupinu vzorca  $-COOH$ ,  $-COOA$ ,  $-CH_2COOH$  alebo  $-CH_2COOA$ .

Zlúčeniny všeobecného vzorca III je napríklad možné vyrábať známymi postupmi, ktoré sa používajú na výrobu primárnych a sekundárnych amínov.

Reakcia zlúčenín všeobecného vzorca II a III sa



vykonáva známymi postupmi, ktoré sú pre alkyláciu amínov známe z literatúry. Reakčné zložky sa spolu môžu roztaviť v neprítomnosti rozpúšťadla, poprípade v uzatvorenej trubke alebo autokláve. Je však tiež možné nechať tieto zlúčeniny spolu reagovať za prítomnosti inertného rozpúšťadla. Ako rozpúšťadlá sa hodia napríklad uhľovodíky, ako je benzén, toluén a xylén; ketóny, ako napríklad acetón a butanón; alkoholy, ako napríklad metanol, etanol, izopropylalkohol a n-butanol; étery, ako napríklad tetrahydrofurán (THF) alebo dioxán; amidy, ako napríklad dimetylformamid (DMF) alebo N-metylpyrolidón; nitrily, ako napríklad acetonitril a poprípade tiež vzájomné zmesi týchto rozpúšťadiel alebo ich zmesi s vodou. Výhodný môže byť prídavok činidla viažúceho kyseliny, napríklad hydroxidu, uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín alebo iné soli slabej kyseliny s alkalickým kovom alebo kovom alkalických zemín, napríklad draslíkom, sodíkom alebo vápnikom alebo prídavok organickej bázy, ako je trietylamin, dimetylanilín, pyridín alebo chinolín, alebo použitie amínovej zložky všeobecného vzorca III v nadbytku. Reakčná doba leží, v závislosti od použitých podmienok, v rozmedzí od niekoľko minút do 14 dní a reakčná teplota môže ležať v rozmedzí od asi 0 do asi 150 °C, obyčajne od asi 20 do asi 130 °C.

Ako už bolo uvedené hore, zlúčeniny všeobecného vzorca I sa dajú ďalej získať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IV s derivátom pyridínu všeobecného vzorca V.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV sú čiastočne známe. Tie z nich, ktoré známe nie sú, je možné ľahko vyrobiť podobnými postupmi, akými sa vyrábajú známe zlúčeniny. Tak napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca IV, v ktorých R<sup>1</sup> predstavuje atóm vodíka, sa dajú ľahko získať redukciami zodpovedajúcich nitrilov. Ďalej je možné získať zlúčeniny

všeobecného vzorca IV reakciou pyrokatechínu alebo jeho reaktívneho derivátu s chráneným derivátom 1-amino-2,3-dihalogénpropánu a nasledujúcim odštiepením chrániacej skupiny aminoskupiny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca V je možné získať redukciou zodpovedajúcich pyridínkarboxylových kyselín, esterov pyridínkarboxylových kyselín, pyridínoctových kyselín alebo esterov pyridínoctových kyselín.

Vzájomná reakcia zlúčenín všeobecného vzorca IV a V sa uskutočňuje spravidla rovnakými metódami, aké boli opísané hore, v súvislosti so vzájomnou reakciou zlúčenín všeobecného vzorca II a III.

Ďalšia možnosť výroby zlúčenín všeobecného vzorca I spočíva v tom, že sa zlúčenina, ktorá sama zodpovedá všeobecnému vzorcu I, ale miesto atómov vodíka obsahuje jednu alebo viac redukovateľných skupín a/alebo jednu alebo viac prídavných väzieb C-C a/alebo C-N, nechá reagovať s redukčným činidlom, prednostne pri teplote v rozmedzí od -80 do 250 °C, za prítomnosti aspoň jedného inertného rozpúšťadla.

Ako redukovateľné (t.j. vodíkom nahraditeľné) skupiny je možné uviesť najmä kyslík v karbonylovej skupine, hydroxyskupinu, arylsulfonyloxyskupinu (napríklad toluén-sulfonyloxyskupinu), N-benzylsulfonylskupinu, N-benzylskupinu alebo O-benzylskupinu.

V podstate je možné na zlúčeniny všeobecného vzorca I redukciou premieňať zlúčeniny obsahujúce len jednu z hore uvedených skupín, prípadne prídavných väzieb alebo viac takých skupín alebo väzieb vedľa seba. Prednostne sa pritom používa vodík v stave zrodu alebo komplexné hydridy kovov,

ďalej redukcia podľa Wolffa-Kižnera alebo redukcia plynným vodíkom pri použití katalyzátora na báze prechodného kovu.

Keď sa ako redukčné činidlo používa vodík v stave zrodu, môže sa tento vodík vyrábať napríklad pôsobením slabých kyselín alebo báz na kovy. Tak napríklad sa môže použiť zmes zinku a hydroxidu alkalického kovu alebo železa a kyseliny octovej. Vhodné je tiež použitie sodíka alebo iného alkalického kovu v alkohole, ako napríklad etanole, izopropylalkohole, butanole, amylalkohole alebo izoamylalkohole alebo fenole. Tiež sa môže použiť zliatina hliníka s niklom v alkalickom vodnom roztoku, poprípade za pridania etanolu. Na výrobu vodíka v stave zrodu sa tiež hodí sodíkový alebo hliníkový amalgám vo vodno-alkoholovom alebo vodnom roztoku. Reakcia sa tiež môže vykonávať v heterogénnej fáze, pričom sa účelovo používa vodná alebo benzénová alebo toluénová fáza.

Ako redukčné činidlá sa ďalej môžu výhodne používať predovšetkým komplexné hydridy kovov, ako je lítiumaluminiumhydrid, tetrahydroboritan sodný, diizobutylaluminiumhydrid, zlúčenina vzorca  $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$ , ako aj diborán, pokiaľ je to žiadúce za pridania katalyzátora, ako napríklad fluoridu boritého, chloridu hlinitého alebo bromidu lítneho. Ako rozpúšťadlá sa v tomto prípade hodia najmä étery, ako je dietyléter, di-n-butyléter, tetrahydrofurán, dioxán, diglyme alebo 1,2-dimetoxyetán, ako aj uhľovodíky, napríklad benzén. Na redukciu tetrahydroboritanom sodným sa ako rozpúšťadlá v prvom rade hodia alkoholy, ako metanol alebo etanol, voda a vodné alkoholy. Pri týchto postupoch sa redukcia prednostne uskutočňuje pri teplote v rozmedzí od  $-80$  do  $150$  °C, najmä  $0$  až  $100$  °C.

Ďalej je možno jednu alebo viac karbonylových skupín redukovat' postupom podľa Wolffa-Kižnera na metylénové

skupiny. Pritom sa napríklad používa bezvodý hydrazín v absolutnom etanole za tlaku, pri teplote v rozmedzí od 150 do 250 °C. Ako katalyzátor sa s výhodou používa alkoxid alkalického kovu. Redukcia sa tiež môže modifikovať metódou podľa Huang-Minlona, pričom sa necháva reagovať hydrazín-hydrát vo vysokovriacom, s vodou miešateľnom rozpúšťadle, ako je dietylén glykol alebo trietylén glykol, za prítomnosti alkálie, ako hydroxidu sodného. Reakčná zmes sa spravidla 3 až 4 hodiny varí. Potom sa voda oddestiluje a vzniknutý hydrazón sa rozloží pri teplote až do asi 200 °C. Wolffova-Kižnerova redukcia sa tiež môže uskutočňovať pri teplote miestnosti v dimetylsulfoxide pomocou hydrazínu.

Okrem toho je možné vykonávať redukcie pri použití plynného vodíka, za katalytického pôsobenia prechodných kovov, ako je napríklad Raneyho nikel alebo paládium. Týmto spôsobom sa dá nahradiť vodíkom napríklad chlór, bróm, jód, sulfhydrylskupina alebo tiež hydroxyskupina.

Zlúčeniny, ktoré inak zodpovedajú všeobecnému vzorcu I, ale miesto jedného alebo viac atómov vodíka obsahujú jednu alebo viac solvolyzovateľných skupín, sa môžu solvolyzovať, najmä hydrolyzovať, na zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Východiskovými látkami pre solvolýzu sú napríklad zlúčeniny, ktoré zodpovedajú všeobecnému vzorcu I, ale miesto vodíkového atómu na sekundárnom atóme dusíka obsahujú solvolyzovateľnú skupinu. Tak napríklad je možné najmä acyl-deriváty (ktoré zodpovedajú všeobecnému vzorcu I, s tým rozdielom, že miesto  $R^1$  obsahujú acylskupinu, prednostne alkanoyl-, alkylsulfonyl- alebo arylsulfonylskupinu vždy s až 10 atómami uhlíka, ako je metán-, benzén- alebo p-toluénsulfonylskupina) hydrolyzovať na zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých  $R^1$  predstavuje atóm vodíka, napríklad v kyslom, lepšie v neutrálnom alebo

alkalickom prostredí pri teplote v rozmedzí od 0 do 200 °C. Ako báza sa hodí najmä hydroxid sodný, draselný alebo vápenatý, uhličitan sodný alebo uhličitan draselný alebo amoniak. Ako rozpúšťadlo sa spravidla volí voda; nižšie alkoholy, ako metanol alebo etanol, étery, ako THF alebo dioxán; sulfóny, ako tetrametylénsulfón; alebo ich zmesi, najmä zmesi s obsahom vody. Hydrolyza sa tiež môže vykonávať pri použití samotnej vody, najmä pri teplote varu.

Ďalej sa tiež zlúčeniny všeobecného vzorca I dajú známymi spôsobmi premieňať na iné zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Tak napríklad je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých  $R^1$  predstavuje atóm vodíka alkylovať reakciou s alkyhalogenidmi. Podmienky pre také reakcie sú spravidla známe a sú opísané v štandardných chemických publikáciách (napríklad J. March, Adv. Org. Chem. 3. výtlačok J. Wiley & Sons (1985)).

Ďalej je tiež možné premieňať zvyšok Ar na iný zvyšok Ar.

Na druhej strane sa hydroxyskupina dá známymi alkylačnými metódami premieňať na skupiny vzorca OA.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré obsahujú skupinu vzorca AO, je možné rozštiepením éterového zoskupenia premeniť na zodpovedajúce hydroxyderiváty. Štiepenie éteru sa môže napríklad vykonávať pri použití diizobutylalumíniumhydridu (DIBAH) alebo komplexu dimetylsufidu s bromidom boritým, napríklad v toluéne, éteroch, ako je THF, alebo dimetylsulfoxide, alebo tavením s hydrohalogenidom pyridínu alebo anilínu, napríklad hydrochloridom pyridínu, pri asi 150

až 250 °C.

Získaná báza všeobecného vzorca I sa môže pôsobením kyseliny premeniť na zodpovedajúcu adičnú soľ s kyselinou. Pre túto reakciu sa hodia kyseliny, ktoré poskytujú fyziologicky vhodné soli. Môžu sa používať anorganické kyseliny, ako je napríklad kyselina sírová, halogénvodíkové kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková alebo kyselina bromovodíková, fosforečné kyseliny, ako je kyselina ortofosforečná, kyselina dusičná, kyselina amidosulfónová, ďalej organické kyseliny, t.j. alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické alebo heterocyklické jednosýtné alebo viacsýtné karboxylové kyseliny, sulfónové kyseliny alebo kyseliny odvodené od kyseliny sírovej, ako je kyselina mravčia, kyselina octová, kyselina propiónová, kyselina pivalová, kyselina dietyloctová, kyselina malónová, kyselina jantárová, kyselina pimelová, kyselina fumarová, kyselina maleínová, kyselina mliečna, kyselina vínna, kyselina jablčná, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina 2-fenylpropiónová, kyselina citrónová, kyselina glukónová, kyselina askorbová, kyselina nikotínová, kyselina izonikotínová, kyselina metánsulfónová, kyselina etán-sulfónová, kyselina etándisulfónová, kyselina 2-hydroxy-etánsulfónová, kyselina benzénsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, naftalénmono- a naftaléndisulfónové kyseliny a kyselina laurylsírová.

Voľné bázy všeobecného vzorca I sa dajú, pokiaľ je to žiadúce, uvoľniť z ich solí pôsobením silných báz, ako napríklad hydroxidu sodného alebo hydroxidu draselného, uhličitanu sodného alebo uhličitanu draselného.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu obsahovať jedno alebo viac asymetrických centier. Preto sa môžu pri výrobe získať vo forme racemátov alebo, pokiaľ sa použijú opticky

aktívne východiskové látky, tiež v opticky aktívnej forme. Keď zlúčeniny obsahujú dve alebo viac centier asymetrie, odpadajú pri syntéze obyčajne vo forme zmesí racemátov, z ktorých sa dajú jednotlivé racemáty izolovať v čistej forme napríklad prekryštalizovaním z inertných rozpúšťadiel. Získané racemáty je možné, pokiaľ je to žiadúce, známymi metódami mechanicky alebo chemicky štiepiť na optické anti-pódy. Prednostne sa z racemátu reakciou s opticky aktívnym štiepiacim činidlom vyrobí diastereomér. Ako štiepiace činidlá sa napríklad hodia opticky aktívne kyseliny, ako sú D- a L- formy kyseliny vínnej, kyseliny dibenzoylvínnej, kyseliny diacetylvínnej, kyseliny gáforsulfónovej, kyseliny mandľovej, kyseliny jablčnej alebo kyseliny mliečnej. Rôzne formy diastereomérov sa môžu deliť známym spôsobom, napríklad frakčnou kryštalizáciou a opticky aktívne zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu známym spôsobom uvoľňovať z diastereomérov.

Predmetom vynálezu je ďalej použitie zlúčenín všeobecného vzorca I a ich fyziologicky vhodných solí na výrobu farmaceutických prípravkov, ktorá sa uskutočňuje najmä nechémickým spôsobom. Pritom sa môžu vykonávať spoločne s aspoň jedným nosičom alebo pomocnou látkou a popripade v kombinácii s jednou alebo viacerými ďalšími účinnými látkami, na vhodnú dávkovaciú formu.

Predmetom vynálezu sú ďalej prostriedky, najmä farmaceutické prípravky, ktoré obsahujú aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I a/alebo niektorú z ich fyziologicky vhodných solí. Tieto prípravky sa môžu používať ako liečivá v humánnom alebo veterinárnom lekárstve. Ako nosičové látky prichádzajú do úvahy organické alebo anorganické látky, ktoré sa hodia na enterálnu (napríklad orálnu), parenterálnu alebo topickú aplikáciu a nereagujú s novými zlúčeninami, ako je napríklad voda, rastlinné

oleje, benzylalkoholy, polyetylénglykoly, želatína, uhľohydráty, ako je laktóza alebo škrob, stearan horečnatý, mastenec a vazelína. Na enterálnu aplikáciu slúžia najmä tablety, dražé, kapsuly, sirupy, šťavy, kvapky alebo čípky, na parenterálnu aplikáciu potom roztoky, prednostne olejové alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty a pre topickú aplikáciu potom masti, krémy alebo pudry. Nové zlúčeniny sa dajú tiež lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môžu používať napríklad na výrobu injekčných prípravkov.

Hore uvedené prípravky je možné sterilizovať a/alebo môžu obsahovať pomocné látky, ako sú mazadlá, konzervačné činidlá, stabilizátory, a/alebo zmáčadlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, pufry, farbivá, ochucovadlá a/alebo aromatické látky. Pokiaľ je to žiadúce, môžu obsahovať jednu alebo viac ďalších účinných látok, napríklad jeden alebo viac vitamínov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky vhodné soli sa môžu používať pri terapeutickom ošetrovaní tiel ľudí alebo zvierat a pri potláčaní chorôb. Hodia sa na liečbu chorôb centrálného nervového systému, ako sú stavy napätia, depresie a/alebo psychózy a na odstraňovanie vedľajších účinkov pri liečbe hypertónie (napríklad pri použití  $\alpha$ -metyldopa). Ďalej môžu tieto zlúčeniny nájsť použitie v endokrinológii a gynekológii, napríklad pri liečbe akroregálie, hypogonadizmu, sekundárnej amenórhoe, premenstruačného syndrómu, nežiadúcej puerpelárnej laktácie, ďalej pri profylaxii a liečbe mozgových porúch (napríklad migrény), najmä v geriatrickej, podobne ako určité ergot-alkaloidy a pri liečbe následkov mozgových infarktových príhod (Apoplexia cerebri), ako je srdcová mŕtvica alebo mozgové ischémie.

Pritom sa látky podľa vynálezu podávajú spravidla



podobne ako známe, na trhu dostupné prípravky (napríklad bromokriptin, dihydroergokornin), prednostne v dávke od asi 0,2 do asi 500 mg, najmä 0,2 až 50 mg, vzťahnuté na dávkovaciu jednotku. Denné dávkovanie leží prednostne v rozmedzí od asi 0,001 do asi 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Nižšie dávkovanie (približne 0,2 až 1 mg na dávkovaciu jednotku a približne 0,001 až 0,005 mg/kg telesnej hmotnosti) pritom prichádza do úvahy najmä pri použití, ako činidlo proti migréne. Pri ostatných indikáciách sa dáva prednosť dávke od asi 10 do asi 50 mg na dávkovaciu jednotku. Špecifická dávka pre každého konkrétneho pacienta bude však závisieť od najrôznejších faktorov, ako je napríklad účinnosť konkrétne podávanej zlúčeniny, staroba, telesná hmotnosť, celkový zdravotný stav, pohlavie a strava pacienta, doba a spôsob podávania a rýchlosť vylučovania, kombinácie použitých liečiv a závažnosť konkrétneho ochorenia, na ktorú je liečba zameraná. Orálnej aplikácii sa dáva prednosť.

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch vykonávania. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a v žiadnom ohľade vynález neobmedzujú. Pod pojmom "obvyklé spracovanie" apod. sa rozumie tento postup: pokiaľ je to potrebné, pridá sa k zmesi voda, vzniknutá zmes sa extrahuje dichlórmetánom, organická fáza sa oddelí, vysuší síranom sodným, prefiltruje a odparí a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéle a/alebo kryštalizáciou. Všetky teploty sú udávané v stupňoch Celsia. Hodnoty  $R_f$  sa stanovujú chromatografiou na tenkej vrstve silikagélu. Pri každej hodnote je spolu tiež uvedená použitá mobilná fáza.

Príklady predvedenia vynálezu

P r í k l a d 1

Roztok 0,9 mol hydrochloridu 2-chlórmetyl-4-fenylpyridínu (zlúčenina "A") [s teplotou topenia 174 až 176 °C, ktorý sa dá získať redukciou 4-fenylpyridín-2-karboxylovej kyseliny pôsobením lítiumaluminiumhydridu, za vzniku 2-hydroxymetyl-4-fenylpyridínu s teplotou topenia 183 až 184 °C a nasledujúcou reakciou s tionylchloridom], 1 mol 2-amino-metyl-1,4-benzodioxánu a 5 ml trietylamínu sa 12 hodín varí v 100 ml acetonitrilu. Reakčná zmes sa obyčajným spôsobom spracuje, a tak sa získa N-(1,4-benzodioxán-2-yl-metyl)-N-(4-fenyl-2-pyridyl)amín (dihydrochlorid) s teplotou topenia 237 až 238 °C.

Podobným spôsobom sa reakciou zlúčeniny "A"

s N-(1,4-benzodioxán-2-yl)metyl-N-metylamínom získa N-(2,4-benzodioxán-2-yl)metyl-N-(4-fenyl-2-pyridyl)-N-metylamín;

s N-[2-(1,4-benzodioxán-2-yl)etyl]-N-amínom získa N-(4-fenyl-2-pyridyl)metyl)-N-[2-(1,4-benzodioxán-2-yl)-etyl]-N-metylamín;

s N-[2-(1,4-benzodioxán-2-yl)etyl]-N-metylamínom získa N-(4-fenyl-2-pyridylmetyl)-N-[2-(1,4-benzodioxán-2-yl)etyl]-N-metylamín;

s N-(1,4-benzodioxán-2-yl)metyl-N-etylamínom získa N-(4-fenyl-2-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-yl-metyl)-N-etylamín;

s N-[2-(1,4-benzodioxán-2-yl)etyl]-N-propylamínom získa N-(4-fenyl-2-pyridylmetyl)-N-[2-(1,4-benzodioxán-2-yl)-etyl]-N-propylamín;

s N-[2-(1,4-benzodioxán-2-yl)etyl]-N-izopropylamínom získa N-(4-fenyl-2-pyridylmetyl)-N-[2-(1,4-benzodioxán-2-yl)-etyl]-N-izopropylamín.

### P r í k l a d 2

Zmes 2,1 g 3-p-fluórfenyl-5-aminometylpyridínu [ktorý sa získa redukciou lítiumalúminiumhydridom-3-p-fluórfenyl-5-kyanopyridínu] a 1,6 g 2-chlórmetyl-1,4-benzodioxánu (zlúčenina "B"), rozpúšťaná v 40 ml vody a 40 ml acetónu, sa 16 hodín varí a potom obyčajným spôsobom spracuje. Získa sa N-(3-p-fluórfenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)amín; hydrochlorid má teplotu topenia 221 až 222 °C.

Podobným spôsobom sa reakciou zlúčeniny "B"

s 3-p-metoxyfenyl-5-aminometylpyridínom získa N-(3-p-metoxyfenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)amín, dihydrochlorid; teplota topenia 228-230 °C

s 3-fenyl-5-aminometylpyridínom získa N-(3-fenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)amín, dihydrochlorid, teplota topenia 230 až 233 °C.

s 3-p-kyanfenyl-5-aminometylpyridínom získa N-(3-p-kyanfenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)amín;

s 3-p-chlórphenyl-5-aminometylpyridínom získa  
N-(3-p-chlórphenyl)-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-  
2-ylmetyl)amín;

s 3-p-brómphenyl-5-aminometylpyridínom získa  
N-(3-p-brómphenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-  
2-ylmetyl)amín;

s 3-(2,4-dimetoxyphenyl)-5-aminometylpyridínom získa  
N-[3-(2,4-dimetoxyphenyl)-5-pyridylmetyl]-N-(1,4-  
benzodioxán-2-ylmetyl)amín;

s 3-(2,4-dichlórphenyl)-5-aminometylpyridínom získa  
N-[3-(2,4-dichlórphenyl)-5-pyridylmetyl]-N-(1,4-benzodioxán-  
2-ylmetyl)amín;

s 3-p-metylphenyl-5-aminometylpyridínom získa  
N-(3-p-metylphenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-  
2-yl-metyl)amín;

s 3-m-metylphenyl-5-aminometylpyridínom získa  
N-(3-m-metylphenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-  
2-ylmetyl)amín;

s 3-p-etoxyphenyl-5-aminometylpyridínom získa  
N-(3-p-etoxyphenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-  
2-yl-metyl)amín;

s 3-(3,4-dimetoxyphenyl)-5-aminometylpyridínom získa  
N-[3-(3,4-dimetoxyphenyl)-5-pyridylmetyl]-N-(1,4-  
benzodioxán-2-ylmetyl)amín

### P r í k l a d 3

K suspenzii 0,6 g diizobutylaluminíumhydridu (DIBAH) v 20 ml tetrahydrofuránu sa za miešania pod atmosférou dusíka pri 20 °C po kvapkách pridá roztok N-(3-p-metoxyfenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)amínu v 40 ml tetrahydrofuránu. Zmes sa 1 hodinu mieša pri 20 °C, rozloží sa zriedeným hydroxidom sodným, prefiltruje a filtrát sa obyčajným spôsobom spracuje. Získa sa N-(3-p-hydroxyfenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)amín.

### P r í k l a d 4

Podobným spôsobom ako v príklade 3 sa z východiskového N-[3-(2,4-dimetoxyfenyl)-5-pyridylmetyl]-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)amínu reakciou s 1,1 g DIBAH po obyčajnom spracovaní získa N-[3-(2,4-dihydroxyfenyl)-5-pyridylmetyl]-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)amín.

### P r í k l a d 5

Roztok 2,8 g N-[3-(p-metoxyfenyl)-5-pyridylmetyl]-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)amínu (s teplotou topenia 228 až 230 °C) v 40 ml dimetylformamidu sa pri chladení ľadom zmieša s 0,3 g natriumhydridu a vzniknutá zmes sa 1 hodinu mieša. Potom sa k nej pridá 1,5 ml etyljodidu, zmes sa mieša ďalšie 2 hodiny a po obyčajnom spracovaní sa získa N-[3-(p-metoxyfenyl)-5-pyridylmetyl]-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)-N-etylamín.

Podobným spôsobom sa alkyláciou zodpovedajúcich sekundárnych amínov všeobecného vzorca I získajú tieto zlúčeniny:

N-(4-fenyl-2-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)-  
N-etylamin;

N-(4-p-metylfenyl-2-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-  
ylmetyl)-N-etylamin;

N-(4-fenyl-2-pyridylmetyl)-N-[2-(1,4-benzodioxán-2-yl)etyl]-  
N-etylamin;

N-(4-p-metylfenyl-2-pyridylmetyl)-N-[2-(1,4-benzodioxán-2-  
yl)etyl]-N-metylamin;

N-(4-m-metoxifenyl-2-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-  
2-ylmetyl)-N-etylamin;

N-(4-p-metylfenyl-2-pyridylmetyl)-N-[2-(1,4-benzodioxán-  
2-yl)etyl]-N-propylamin;

N-(4-p-metoxifenyl-2-pyridylmetyl)-N-[2-(1,4-benzodioxán-  
2-yl)etyl]-N-izopropylamin;

N-(3-p-metoxifenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-yl-  
metyl)-N-izopropylamin;

N-(3-fenyl-5-pyridyl)metyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)-  
N-metylamin;

N-(3-p-kyanfenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-  
2-ylmetyl)-N-etylamin;

N-(3-p-chlórfenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-  
2-ylmetyl)-N-etylamin;

N-(3-p-brómfenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-  
2-ylmetyl)-N-metylamin;

N-[3-(2,4-dimetoxyfenyl)-5-pyridylmetyl]-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)-N-etylamin;

N-(3-p-fluórfenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)-N-metylamin, Rf = 0,3 (etylacetát);

N-[3-(2,4-dichlórfenyl)-5-pyridylmetyl]-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)-N-propylamin;

N-(3-p-metylfenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)-N-izopropylamin;

N-(3-m-metylfenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)-N-izopropylamin;

N-(3-p-etoxyfenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)-N-izopropylamin;

N-[3-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-pyridylmetyl]-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)-N-butylamin;

N-[3-(2,4-hydroxyfenyl)-5-pyridylmetyl]-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)-N-butylamin.

#### P r í k l a d 6

0,1 mol ( $\pm$ )-N-(3-p-fluórfenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)amínu sa rozpustí v zmesi etylacetátu a etanolu (400 ml; 3:1) pri 50 °C a k roztoku sa pridá 0,05 mol L-(+)-mandľovej kyseliny, rozpúšťanej v 350 ml rovnakej rozpúšťadlovej zmesi. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a nechá sa 64 hodín stáť, aby došlo ku kryštalizácii. Vzniknuté kryštály sa oddelia a prečistia prekryštalizovaním zo zmesi etylacetátu a etanolu (3:1).

Získa sa L-(+)-mandelát (+)-N-(3-p-fluórfenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)amínu. Následujúcim spracovaním pomocou trietylamínu sa získa R-(+)-N-(3-p-fluórfenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)amín, Rf 0,29 (acetón);  $[\alpha]^{20}_D = +33,3^\circ$  (metanol).

#### P r í k l a d 7

Materské lúhy, získané pri kryštalizácii pri postupe podľa príkladu 6, sa zahustia, koncentrát sa zmieša s 25 ml metanolu a zmes sa zohreje na  $50^\circ\text{C}$ . Potom sa k nej pridá 0,27 mol D-(-)-dibenzoylvínnej kyseliny, rozpúšťanej v 40 ml metanolu a zmes sa ochladí na  $0^\circ\text{C}$ , aby došlo ku kryštalizácii. Vzniknuté kryštály sa oddelia a prečistia prekryštalizovaním z metanolu. Získa sa D-(-)-dibenzoyltartrát (-)-N-(3-p-fluórfenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)amínu. Ďalším spracovaním pomocou trietylamínu sa získa S-(-)-N-(3-p-fluórfenyl-5-pyridylmetyl)-N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)amín, Rf 0,29 (acetón);  $[\alpha]^{20}_D = -28,6^\circ$  (metanol).

Následujúce príklady sa týkajú farmaceutických prípravkov, ktoré obsahujú 1,4-benzodioxánový derivát všeobecného vzorca I alebo jeho adičnú soľ s kyselinou.

#### P r í k l a d A

##### Tablety

Zmes 1 kg N-(3-fenyl-5-pyridylmetyl)-N-1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)amínu, 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg mastenca a 0,1 kg stearanu horečnatého sa



obyčajným spôsobom lisovaním spracuje na tablety tak, aby každá tableta obsahovala 10 mg účinnej látky.

#### P r í k l a d B

Dražé

Podobným spôsobom ako v príklade A sa vylisujú tablety, ktoré sa potom obyčajným spôsobom potiahnú povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, mastenca, traganta a farbiva.

#### P r í k l a d C

Kapsuly

2 kg N-(3-p-metoxyfenyl-5-pyridylmetyl)-N-1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)amínu sa obyčajným spôsobom naplnia kapsuly z tvrdej želatíny tak, aby každá kapsula obsahovala 20 mg účinnej látky.

#### P r í k l a d D

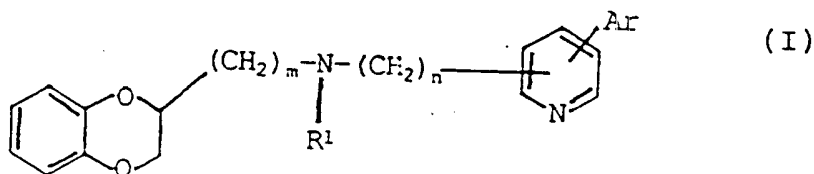
Ampuly

Roztok 1 kg dihydrochloridu N-(4-fenyl-2-pyridylmetyl)-N-1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)amínu v 60 litroch redestilovanej vody sa sterilizuje filtráciou a potom sa ním naplnia ampuly, ktoré sa za sterilných podmienok lyofilizujú a uzavrujú. Každá ampula obsahuje 10 mg účinnej látky.

Podobne je možné získať tablety, dražé, kapsuly a ampuly, ktoré obsahujú jednu alebo viac z ostatných účinných látok všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky vhodných adičných solí s kyselinami.

P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Deriváty 1,4-benzodioxánu všeobecného vzorca I



kde

$R^1$  predstavuje atóm vodíka alebo A,

Ar predstavuje nesubstituovaný fenylový zvyšok alebo fenylový zvyšok, ktorý je raz alebo dva razy substituovaný zvyškom A, fluórom, chlórom, brómom, jódom, kyanoskupinou, hydroxyskupinou a/alebo zvyškom vzorca OA alebo ktorý je substituovaný metyléndioxyskupinou,

A predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a

každý zo symbolov

m a n vzájomne nezávisle predstavuje číslo 1 alebo 2,

ako aj ich soli.

2. a) N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)-N-(4-fenyl-2-pyridylmetyl)amín a jeho adičné soli s kyselinami;

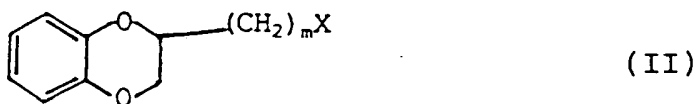
b) N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)-N-(5-fenyl-3-pyridylmetyl)amín a jeho adičné soli s kyselinami;

c) N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)-N-(5-p-fluór-

fenyl-3-pyridylmetyl)amín a jeho adičné soli s kyselinami;

d) N-(1,4-benzodioxán-2-ylmetyl)-N-(5-p-metoxyfenyl-3-pyridylmetyl)amín a jeho adičné soli s kyselinami.

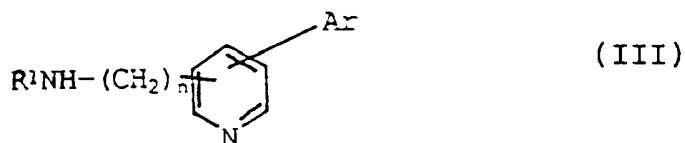
3. Spôsob výroby derivátov 1,4-benzodioxánu všeobecného vzorca I a ich soli, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina všeobecného vzorca II



kde m má hore uvedený význam a

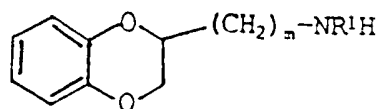
X predstavuje chlór, bróm, jód, hydroxyskupinu alebo reaktívnu funkčne obmenenú hydroxyskupinu,

nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca III



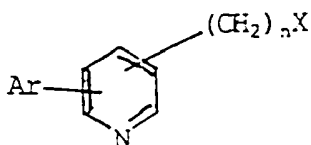
kde R<sup>1</sup>, Ar a n majú hore uvedený význam, alebo že sa

zlúčenina všeobecného vzorca IV



(IV)

kde  $\text{R}^1$  a  $n$  majú hore uvedený význam, nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca V



(V)

kde  $\text{Ar}$ ,  $n$  a  $\text{X}$  majú hore uvedený význam, alebo že sa

na zodpovedajúcu zlúčeninu, ktorá síce zodpovedá všeobecnému vzorcu I, ale miesto jedného alebo viac atómov vodíka obsahuje jednu alebo viac redukovateľných skupín a/alebo jednu alebo viac prídavných väzieb C-C a/alebo C-N, pôsobí redukčným činidlom, alebo že sa

na zodpovedajúcu zlúčeninu, ktorá síce zodpovedá všeobecnému vzorcu I, ale miesto jedného alebo viac atómov vodíka obsahuje jednu alebo viac solvolyzovateľných skupín pôsobí solvolytickým činidlom, a/alebo že sa

poprípade sekundárny amín všeobecného vzorca I, t.j.

zlúčenina, v ktorej  $\text{R}^1$  predstavuje atóm vodíka, premení alkyláciou na terciárny amín všeobecného vzorca I, t.j.

zlúčeninu, v ktorej  $\text{R}^1$  predstavuje A a/alebo že sa skupina  $\text{Ar}$  premení na inú skupinu  $\text{Ar}$  a/alebo že sa získaná báza všeobecného vzorca I premení pôsobením kyseliny na niektorú zo svojich solí.

4. Spôsob výroby farmaceutických prípravkov v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a/alebo niektorá z ich fyziologicky vhodných solí premení spolu s aspoň jedným pevným, kvapalným alebo polokvapalným nosičom alebo pomocnou látkou na vhodnú dávkovaciú formu.

5. Farmaceutický prípravok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a/alebo niektorú z ich fyziologicky vhodných solí.

6. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 alebo ich fyziologicky vhodných solí na výrobu liečiv.

7. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1 alebo ich fyziologicky vhodné soli na potláčanie chorôb.