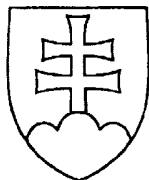


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: 744-98
(22) Dátum podania prihlášky: 4. 12. 1996
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: 5. 2. 2002
Vestník ÚPV SR č.: 2/2002
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 95/14394
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 6. 12. 1995
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: FR
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 4. 11. 1998
Vestník ÚPV SR č.: 11/1998
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: 31. 12. 2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/FR96/01926
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO97/20836

(11) Číslo dokumentu:

282 451

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

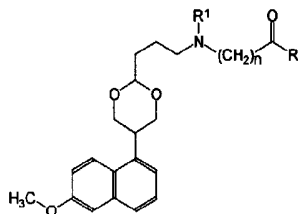
C07D 319/06
C07D 405/12

- (73) Majiteľ: SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;
(72) Pôvodca: Dargazanli Gihad, L'Hay-les-Roses, FR;
Evanno Yannick, Bullion, FR;
Frost Jonathan, Wissous, FR;
Lardenois Patrick, Bourg-La-Reine, FR;
Sevrin Mireille, Paris, FR;
George Pascal, Saint-Arnoult-en-Yvelines, FR;
(74) Zástupca: Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;

(54) Názov: 5-Naftalen-1-yl-1,3-dioxánové deriváty, spôsob ich prípravy a liečivo s ich obsahom

(57) Anotácia:

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R¹ je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylmetylová skupina obsahujúca v cykloalkylovej časti 3 až 6 atómov uhlíka alebo fenyalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná na fenylovom kruhu jedným alebo viacerými atómami alebo skupinami, medzi ktoré patria atóm halogénu a metylová skupina, trifluórmetylová skupina, metoxyskupina a kyanoskupina, R² je hydroxyskupina alebo alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo skupina všeobecného vzorca NR³R⁴, v ktorej R³ a R⁴ sú nezávisle od seba atóm vodíka, priama alebo prípadne rozvetvená alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylmetylová skupina obsahujúca v cykloalkylovej časti 3 až 6 atómov uhlíka, fenylová skupina, fenylnmetylová skupina alebo pyridylová skupina, alebo alternatívne R³ a R⁴ tvoria spoločne s atómom dusíka, ktorý je k nim viazaný, pyrrolidínový kruh alebo piperidínový kruh, a n je číslo, ktoré má hodnotu 1, 2 alebo 3; spôsob ich prípravy a farmaceutický prostriedok s ich obsahom.



(I)

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka 5-naftalen-1-yl-1,3-dioxánových derivátov, spôsobu ich prípravy a farmaceutických prostriedkov, ktoré ich obsahujú.

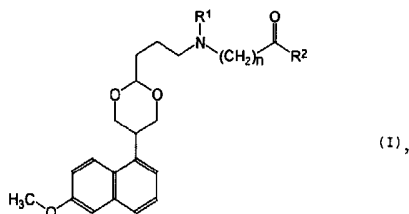
Doterajší stav techniky

Dokument EP 461958 opisuje 2-aminoalkyl-5-arylal-1,3-dioxánové deriváty a ich terapeutické použitie.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa líšia od zlúčenín v uvedenej dokumente prítomnosťou skupiny $(\text{CH}_2)_n\text{-CO-R}^2$, kde n je číslo iné ako 0. Okrem toho majú zlúčeniny podľa vynálezu lepšie neuroprotektívne vlastnosti ako známe zlúčeniny.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca (I)



kde

R^1 je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylmetylová skupina obsahujúca v cykloalkylovej časti 3 až 6 atómov uhlíka alebo fenylylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná na fenylovom kruhu jedným alebo viacerými atómami alebo skupinami, medzi ktoré patria atóm halogénu a metylová skupina, trifluórmetylová skupina, metoxyskupina a kyanoskupina, R^2 je hydroxyskupina alebo alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo skupina všeobecného vzorca NR^3R^4 , v ktorej

R^3 a R^4 sú nezávisle od seba atóm vodíka, priama alebo prípadne rozvetvená alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylmetylová skupina obsahujúca v cykloalkylovej časti 3 až 6 atómov uhlíka, fenylová skupina, fenylylmetylová skupina alebo pyridylová skupina, alebo alternatívne R^3 a R^4 tvoria spoločne s atómom dusíka, ktorý je k nim viazaný, pyrrolidínový kruh alebo piperidínový kruh, a n je číslo, ktoré má hodnotu 1, 2 alebo 3.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu existovať vo forme *cis*- alebo *trans*-stereoizomérov alebo vo forme zmesi takýchto izomérov; môžu existovať aj vo forme voľných báz alebo solí s kyselinami.

Výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca (I) sú tie, v ktorých

R^1 je metylová skupina, etylová skupina alebo fenylylmetylová skupina prípadne substituovaná na fenylovom kruhu, R^2 je aminoskupina alebo alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, a

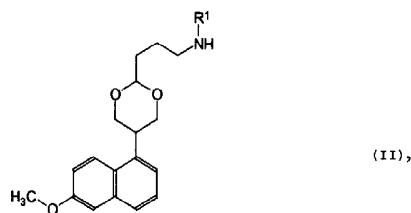
n má hodnotu 1, ďalej je obzvlášť výhodná zlúčenina, v ktorej

R^1 je fenylylmetylová skupina,

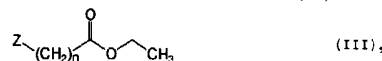
R^2 je aminoskupina.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu možno pripraviť mnohými spôsobmi.

V súlade s prvým variantom aminor všeobecného vzorca (II)



kde R^1 je atóm vodíka alebo alkylová skupina, môže reagovať s ω -halogénalkanoátom všeobecného vzorca (III)



kde Z je atóm chlóru alebo atóm brómu a n je definované skôr; takto sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R^1 je atóm vodíka alebo alkylová skupina a R^2 je etoxyskupina. Ak je to nutné, takto získaná zlúčenina sa môže následne zmydelniť a previesť na zodpovedajúcu kyselinu alebo sa môže alternatívne podrobiť reakcii s aminorom všeobecného vzorca HNR^3R^4 , v ktorom R^3 a R^4 sú už definované, a previesť na amid. Podmienky na tieto reakcie sú štandardné a odborníkom v tejto oblasti dobre známe.

V súlade s druhým variantom sa môžu amidy všeobecného vzorca (I), v ktorom R^1 je atóm vodíka alebo alkylová skupina, získať reakciou aminu všeobecného vzorca (IV) priamo s ω -halogénalkánamidom všeobecného vzorca (IV)



v ktorom X je atóm chlóru alebo atóm brómu a R^3 , R^4 a n sú definované. Podmienky na túto reakciu sú odborníkom v tejto oblasti dobre známe.

V súlade s tretím variantom sa môžu amidy všeobecného vzorca (I), v ktorom R^1 je atóm vodíka alebo alkylová skupina a n má hodnotu 2, pripraviť reakciou aminu všeobecného vzorca (II) s propénamidom všeobecného vzorca (V)



v ktorom R^3 a R^4 sú už definované. Podmienky tejto Michaelovej reakcie sú známe.

Konečne v súlade so štvrtým variantom sa môže zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R^1 nie je atóm vodíka, pripraviť alkyláciou zodpovedajúcej zlúčeniny, v ktorej R^1 je atóm vodíka, v polárnom aprotickom rozpúšťadle, napríklad v acetonitrile, v prítomnosti bázy, napríklad uhličitanu draselného.

Východiskové aminy všeobecného vzorca (II), v ktorom R^1 je alkylová skupina, sa môžu pripraviť redukciami zodpovedajúcich alkánamidov, opísaných v patentovej príhláške EP 461 958; východiskové aminy všeobecného vzorca (II), v ktorých R^1 je atóm vodíka, sa môžu získať reakciou 2-(6-metoxynaftalen-1-yl)propán-1,3-diolu so 4,4-dietoxybutánaminom, ktorá sa tiež opisuje v uvedenej patentovej príhláške.

Východiskové zlúčeniny všeobecných vzorcov (III), (IV) a (V) sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť pomocou známych postupov.

Príklady, ktoré nasledujú, ilustrujú prípravu niektorých zlúčenín podľa predkladaného vynálezu. Štruktúra získa-

ných zlúčenín sa potvrdila na základe elementárnych mikroanalýz a IČ a NMR spektier.

Čísla uvedené v zátvorkách za názvom zlúčeniny zodpovedajú číslam v prvom stĺpci tabuľky 1 uvedenej ďalej.

V názvoch zlúčenín tvorí pomlčka „-“ súčasť názvu a podčiarknutie „_“ má význam iba rozdeľovacej pomlčky; ak nie je riadok rozdelený, môže sa odstrániť a nemusí sa nahradiť ani normálnou pomlčkou ani medzerou.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1 (zlúčenina číslo 1)

2-({3-[5-(6-Metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl}-amino)-acetamid

1.1. Hydrochlorid 5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxán-2-propánamínu

7,56 g (32,5 mmol) 2-(6-metoxynaftalen-1-yl)propán-1,3-diolu, 6,8 g (42,1 mmol) 4,4-dietoxybutánamínu a 70 ml roztoku chlorovodíka v éteri sa predloží do 1 l banky s okrúhlym dnom obsahujúcej 300 ml toluénu a zmes sa zohrieva na teplotu varu počas 2 hodín.

Zmes sa ochladí a vylúčená zrazenina sa odfiltruje a premyje éterom.

Získa sa 10,2 g surového hydrochloridu vo forme béžovošarbanej tuhej látky.

Teplota topenia: 224 - 226 °C.

1.2. 2-({3-[5-(6-Metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl}-amino)acetamid

1,2 g (4 mmol) 5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxán-2-propánamínu, 0,8 g (5,8 mmol) uhličitanu draselného a 0,4 g (4,2 mmol) chlóracetamidu sa predloží do 100 ml banky s okrúhlym dnom obsahujúcej 30 ml acetonitrilu a zmes sa zohrieva na teplotu 80 °C počas 3 hodín.

Zmes sa ochladí, pridá sa 50 ml vody a extrahuje sa dvakrát 50 ml etylacetátu. Organická vrstva sa premyje vodou a vysuší sa nad bezvodým síranom horečnatým, rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a zvyšok sa prečistí pomocou kolónovej chromatografie na silikagéli, pričom sa ako eluent použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 95 : 5.

Získa sa 0,4 g (1,1 mmol) produktu vo forme bielej tuhej látky, ktorý sa prekryštalizuje z etanolu.

Teplota topenia: 148 - 150 °C.

Príklad 2 (zlúčenina číslo 6)

2-(Etyl{3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl}amino)-acetamid

2.1. Hydrochlorid N-etyl-5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxán-2-propánamínu

Suspenzia 10 g (29,1 mmol) N-{3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl}acetamidu v 75 ml tetrahydrofuránu sa pridá do 500 ml banky s okrúhlym dnom obsahujúcej suspenziu 1,66 g (43,6 mmol) lítiumaluminiumhydridu v 50 ml tetrahydrofuránu zohriatu na teplotu varu a zmes sa mieša pri tejto teplote počas 3 hodín.

Zmes sa ochladí a hydrolyzuje sa pridaním 10,5 ml 1 N roztoku vínanu draselného. Po 12-hodinovom miešaní sa tuhá látka odfiltruje, premyje sa tetrahydrofuránom a filtrát sa odparí pri zníženom tlaku dosucha.

Získa sa 10,27 g produktu vo forme oleja, z ktorého sa 0,5 g prevedie z etanolu na hydrochlorid.

Teplota topenia: 165 °C (za rozkladu)

2.2.2-(Etyl{3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl}-amino)acetamid

3 g (8,2 mmol) hydrochloridu N-etyl-5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxán-2-propánamínu, 5,6 g (40,5 mmol) uhličitanu draselného a 0,9 g chlóracetamidu sa pridá do 100 ml banky s okrúhlym dnom obsahujúcej 40 ml N,N-dimetylformamidu a zmes sa zohrieva na teplotu 80 °C počas 4 hodín.

Zmes sa nechá ochladiť, pridá sa 70 ml vody a extrahuje sa dvakrát 100 ml etylacetátu. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší sa nad bezvodým síranom horečnatým, rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a zvyšok sa prečistí pomocou kolónovej chromatografie na silikagéli, pričom sa ako eluent použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 98 : 2.

Získa sa 2,6 g (6,7 mmol) produktu vo forme bielej tuhej látky, ktorý sa prekryštalizuje zo zmesi diizopropyléteru a dichlórmetánu.

Teplota topenia: 120 - 121 °C.

Príklad 3 (zlúčenina číslo 10)

(E)-2-Buténdiát 2-(etyl{3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl}amino)-N-pyrid-2-ylacetamidu (1 : 1)

1,4 g (4,24 mmol) N-etyl-5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxán-2-propánamínu, 0,6 g (4,3 mmol) uhličitanu draselného a 0,72 g (4,2 mmol) 2-chlór-N-pyrid-2-ylacetamidu sa predloží do 100 ml banky s okrúhlym dnom obsahujúcej 25 ml acetonitrilu a zmes sa mieša pri teplote 25 °C počas 12 hodín.

Pridá sa 50 ml vody a vzniknutá zmes sa extrahuje dvakrát 50 ml etylacetátu. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší sa nad bezvodým síranom horečnatým a prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí pomocou kolónovej chromatografie na silikagéli, pričom sa ako eluent použije zmes petroléteru a etylacetátu v pomere 70 : 30. Získa sa 1,46 g (3,15 mmol) produktu, ktorý sa prekryštalizuje vo forme fumarátu z diizopropyléteru.

Teplota topenia: 60 - 67 °C.

Príklad 4 (zlúčenina číslo 17)

Etándioát 2-(etyl{3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl}amino)propánamidu (1 : 1)

1,3 g (4 mmol) N-etyl-5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxán-2-propánamínu a 0,43 g (6 mmol) akrylamidu sa predloží do 100 ml banky s okrúhlym dnom obsahujúcej 20 ml acetonitrilu a zmes sa zohrieva na teplotu varu počas 8 hodín. Potom sa pridá ďalších 0,3 g (4 mmol) akrylamidu a zmes sa zohrieva na teplotu varu počas ďalších 8 hodín.

Zmes sa ochladí, odparí sa dosucha pri zníženom tlaku, k zvyšku sa pridá 50 ml vody a extrahuje sa dvakrát 50 ml etylacetátu. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší sa nad síranom horečnatým, prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí pomocou kolónovej chromatografie na silikagéli, pričom sa ako eluent použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 7 : 3.

Získa sa 0,98 g zlúčeniny, ktorá sa prekryštalizuje vo forme oxalátu z 2-propanolu.

Teplota topenia: 125 °C (za rozkladu).

Príklad 5 (zlúčenina vzorca 7)

Etándioát 2-(etyl{3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl}amino)-N-metylacetamidu (1 : 1)

5.1. Etyl 2-(etyl{3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl}amino)acetát

1,4 g (4,24 mmol) N-etyl-5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxán-2-propánamínu, 1,75 g (12,7 mmol) uhličitánu draselného a 0,5 ml (4,45 mmol) etylbromoacetátu sa predloží do 100 ml banky s okrúhlym dnom obsahujúcej 21 ml acetonitrilu a zmes sa zohrieva na teplotu varu počas 2 hodín.

Zmes sa ochladí, odparí sa dosucha pri zníženom tlaku, k zvyšku sa pridá 50 ml vody a extrahuje sa dvakrát 50 ml etylacetátu. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší sa nad síranom horečnatým, prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí pomocou kolónovej chromatografie na silikagéli, pričom sa ako eluent použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 99 : 1. Získa sa 1,17 g (3 mmol) zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja, z ktorého sa zvyčajným spôsobom pripraví oxalát.

Teplota topenia: 124 - 127 °C.

5.2. Etándioát 2-(etyl{3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl}amino)-N-metylacetamidu (1 : 1)

1,15 g (3 mmol) etyl 2-(etyl{3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl}amino)acetátu sa predloží do 250 ml reaktora obsahujúceho 11 ml 33 % roztoku metylamínu v etanole a po uzavretí reaktora sa zmes mieša pri teplote 50 °C počas 5 dní.

Zmes sa ochladí, odparí sa dosucha, k zvyšku sa pridá 50 ml vody a extrahuje sa dvakrát etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší sa nad síranom sodným, prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku.

Získa sa 1,16 g (2,89 mmol) zlúčeniny vo forme žltého oleja, ktorý sa prekryštalizuje vo forme oxalátu z 2-propanolu.

Teplota topenia: 140 °C (za rozkladu).

Príklad 6 (zlúčenina číslo 18)

Etyl 4-(etyl{3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl}amino)butanóat

7,31 g (20 mmol) hydrochloridu N-etyl-5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxán-2-propánamínu, 2,76 g (20 mmol) uhličitánu draselného a 3,9 g (20 mmol) etylbromobutanóatu sa predloží do 100 ml banky s okrúhlym dnom obsahujúcej 50 ml N,N-dimetylformamidu a zmes sa zohrieva na teplotu 80 °C počas 7 hodín.

Zmes sa nechá ochladit' a odparí sa dosucha, k zvyšku sa pridá 70 ml vody a extrahuje sa dvakrát 100 ml etylacetátu. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší sa nad síranom horečnatým, prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí pomocou kolónovej chromatografie na silikagéli, pričom sa ako eluent použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 90 : 10.

Získa sa 6,1 g (13,7 mmol) olejovitej zlúčeniny, ktorý sa prekryštalizuje vo forme oxalátu z etylacetátu.

Teplota topenia: 132 - 135 °C.

Príklad 7 (zlúčenina číslo 15)

Hydrochlorid 2-[(fenylnetyl){3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl}amino]acetamidu

0,5 g (1,39 mmol) 2-[(3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl)amino]acetamidu, 0,29 g (2,1 mmol) uhličitánu draselného a 0,18 ml (1,5 mmol) benzylbromidu sa predloží do 25 ml banky s okrúhlym dnom obsahujúcej 8 ml acetonitrilu a zmes sa zohrieva na teplotu varu počas 2 hodín.

Zmes sa nechá ochladit', pridá sa 15 ml vody a extrahuje sa dvakrát 15 ml etylacetátu. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší sa nad síranom horečnatým, prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa

prečistí pomocou kolónovej chromatografie na silikagéli, pričom sa ako eluent použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 98 : 2.

Získa sa 0,24 g (0,53 mmol) produktu vo forme oleja, ktorý sa prekryštalizuje vo forme hydrochloridu z diizopropyléteru.

Teplota topenia: 218 - 220 °C.

Príklad 8 (zlúčenina číslo 21)

Etándioát 2-(etyl{3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl}amino)-N-(1-metyletyl)acetamid (1 : 1)

0,23 ml (2,73 mmol) 1-metyletylamínu, 0,38 ml (2,73 mmol) trietylaminu a roztok 0,22 ml (2,73 mmol) chlóracetylchloridu sa v inertnej atmosfére predloží do 250 ml banky s okrúhlym dnom obsahujúcej 20 ml dioxánu a zmes sa mieša počas 15 hodín.

Pridá sa 30 ml vody, 1 g (7,23 mmol) uhličitánu draselného a nakoniec 1 g (2,73 mmol) hydrochloridu N-etyl-5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxán-2-propánamínu a zmes sa zohrieva na teplotu 80 °C počas 7 hodín.

Zmes sa ochladí, pridá sa 80 ml vody a extrahuje sa dvakrát 50 ml etylacetátu. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší sa nad síranom horečnatým, prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí pomocou kolónovej chromatografie na silikagéli, pričom sa ako eluent použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 95 : 5.

Získa sa 0,8 (1,86 mmol) produktu vo forme bezfarebného oleja, ktorý sa prevedie na oxalát zvyčajným spôsobom.

Teplota topenia: 130 - 131 °C.

Príklad 9 (zlúčenina číslo 37)

Hydrochlorid 2-[(2-fluórfenylmetyl){3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl}amino]acetamidu (1 : 1)

1 g (2,79 mmol) 2-[(3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl)amino]acetamidu, 0,8 g (5,78 mmol) uhličitánu draselného a 0,5 ml (4,2 mmol) 1-(chlórmetyl)-2-fluórbenzénu sa predloží do banky s okrúhlym dnom obsahujúcej 20 ml acetonitrilu a zmes sa zohrieva na teplotu varu počas 6 hodín.

Zmes sa ochladí, pridá sa 30 ml vody a extrahuje sa 20 ml etylacetátu. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší sa nad síranom horečnatým, prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí pomocou kolónovej chromatografie na silikagéli, pričom ako eluent sa použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 98 : 2.

Získa sa 0,34 g (0,73 mmol) produktu vo forme bezfarebného oleja, ktorý sa prekryštalizuje vo forme hydrochloridu z 2-propanolu.

Teplota topenia: 200 - 202 °C.

Príklad 10 (zlúčenina číslo 30)

(E)-2-buténdioát 2-[(cyklopropylmetyl){3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl}amino]acetamidu

1 g (2,79 mmol) 2-[(3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl)amino]acetamidu, 0,8 g (5,78 mmol) uhličitánu draselného, 0,38 g (4,2 mmol) (chlórmetyl)cyklopropánu a katalytické množstvo jodidu sodného sa predloží do 250 ml banky s okrúhlym dnom obsahujúcej 15 ml N,N-dimetylformamidu a zmes sa zohrieva na teplotu 100 °C počas 20 hodín.

Zmes sa nechá ochladit', rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku, zvyšok sa prevedie do dichlórmetánu, nerozpustný podiel sa odfiltruje a filtrát sa odparí dosucha. Zvyšok sa prečistí pomocou kolónovej chromatografie na sili-

kagéli, pričom sa ako eluent použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 90 : 10.

Získa sa 0,60 g (1,45 mmol) produktu vo forme bezfarebného oleja, ktorý sa prekryštalizuje vo forme fumarátu z 2-propanolu.

Teplota topenia: 149 - 150 °C.

Príklad 11 (zlúčenina číslo 41)

Etyl 2-[(fenylnetyl){3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acetát

11.1. Etyl 2-[(3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acetát

6,64 g (22 mmol) 5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxán-2-propánamínu, 3 g (22 mmol) uhličitanu draselného a 3,54 ml (33 mmol) etylchloroacetátu sa pridá do 250 ml banky s okrúhlym dnom obsahujúcej 110 ml N,N-dimetylformamidu a zmes sa zahrieva na teplotu 80 °C počas 20 minút.

Zmes sa ochladí, rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku, k zvyšku sa pridá 50 ml vody a extrahuje sa dvakrát etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje sa a odparí sa dosucha pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí pomocou kolónovej chromatografie na silikagéli, pričom sa ako eluent použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 98 : 2.

Získa sa 3,52 g (9,08 mmol) produktu vo forme bezfarebného oleja, ktorý sa použije v nasledovnom stupni bez ďalšieho čistenia.

11.2. Etyl 2-[(fenylnetyl){3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acetát

3,52 g (9,08 mmol) etyl 2-[(3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acetátu, 1,2 g uhličitanu draselného a 1,05 ml (9,12 mmol) (chlórmetyl)benzénu sa predloží do 250 ml banky s okrúhlym dnom obsahujúcej 45 ml acetonitrilu a zmes sa zahrieva na teplotu 80 °C počas 6 hodín.

Zmes sa ochladí, odparí sa pri zníženom tlaku dosucha, k zvyšku sa pridá 50 ml vody a extrahuje sa dvakrát 50 ml etylacetátu. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší sa nad síranom horečnatým, prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku.

Získa sa 3,7 g produktu vo forme oleja, z ktorého sa 1 g prečistí pomocou kolónovej chromatografie na silikagéli, pričom sa ako eluent použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 99 : 1.

Získa sa 0,5 g (2,09 mmol) produktu vo forme bezfarebného oleja, ktorý sa prekryštalizuje z diizopropyléteru.

Teplota topenia: 58 - 60 °C.

Príklad 12 (zlúčenina číslo 39)

Hydrochlorid 2-[(fenylnetyl){3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]-N-metylacetamidu (1 : 1)

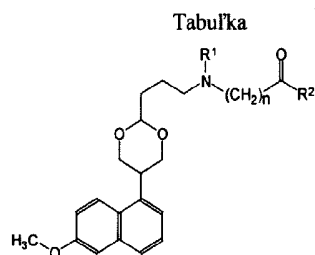
1 g (2,15 mmol) etyl 2-[(fenylnetyl){3-[5-(6-metoxynaftalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acetátu sa predloží do 250 ml reaktora obsahujúceho 8 ml 33 % roztoku metylamínu v etanole a po jeho uzavretí sa zmes zahrieva na teplotu 50 °C počas 5 dní.

Zmes sa nechá ochladit', odparí sa pri zníženom tlaku dosucha, k zvyšku sa pridá 50 ml vody a extrahuje sa dvakrát 50 ml etylacetátu. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší sa nad síranom horečnatým, prefiltruje sa a rozpúšťadlo sa odparí do sucha pri zníženom tlaku. Získaný produkt sa prečistí pomocou kolónovej chromatografie na kolóne silikagélu, pričom sa ako eluent použije zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 98 : 2.

Získa sa 0,51 g (1,1 mmol) zlúčeniny vo forme bezfarebného oleja, ktorý sa prekryštalizuje vo forme hydrochloridu z diizopropyléteru.

Teplota topenia: 98 - 100 °C.

Nasledujúca tabuľka ilustruje chemické štruktúry a fyzikálne vlastnosti niektorých zlúčenín podľa predkladaného vynálezu.



Č. zl.	R ¹	R ²	n	Soľ	T. t. [°C] alebo n _D ²⁰
1	H	NH ₂	1	-	148 - 150
2	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	1	ox. (1 : 1)	127 - 128
3	CH ₃	NH ₂	1	-	146 - 147
4	CH ₃	NHCH ₃	1	- ox. (1 : 1)	106 - 107 169 - 170
5	CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	1	ox. (1 : 1)	124 - 127
6	CH ₂ CH ₃	NH ₂	1	-	120 - 121
7	CH ₂ CH ₃	NHCH ₃	1	ox. (1 : 1)	140 (rozkl.)
8	CH ₂ CH ₃	NHC ₆ H ₅	1	ox. (1 : 1) fum. (1 : 1)	168 - 169 70 - 72
9	CH ₂ CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅	1	ox. (1 : 1)	145 - 146
10	CH ₂ CH ₃	NH-2-NC ₅ H ₄	1	fum. (1 : 1)	60 - 67
11	CH ₂ CH ₃	NHC ₆ H ₁₁	1	-	102 - 103

Č. zl.	R ¹	R ²	n	Sol'	T. t. [°C] alebo n _D ²⁰
12	CH ₂ CH ₃	NC ₅ H ₁₀	1	-	n _D ²⁰ = 1,571
13	CH ₂ CH ₃	NC ₄ H ₈	1	-	n _D ²⁰ = 1,573
14	CH ₂ CH ₃	NHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	1	ox. (1 : 1)	136 - 137
15	CH ₂ C ₆ H ₅	NH ₂	1	HCl (1 : 1)	218 - 220
16	H	NH ₂	2	-	122 (rozkl.)
17	CH ₂ CH ₃	NH ₂	2	ox. (1 : 1)	125 (rozkl.)
18	CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	3	ox. (1 : 1)	132 - 135
19	CH ₂ CH ₃	NH ₂	3	-	89 - 90
20	CH ₂ CH ₃	NHCH ₃	3	-	n _D ²⁰ = 1,571
21	CH ₂ CH ₃	NHCH(CH ₃) ₂	1	ox. (1 : 1)	130 - 131
22	CH ₂ CH ₃	NHCH ₂ C ₃ H ₅	1	ox. (1 : 1)	126 - 127
23	CH ₃	NH ₂	2	ox. (1 : 1)	137 (rozkl.)
24	CH ₂ CH ₃	OH	3	-	50 - 60
25	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-CH ₃	NH ₂	1	HCl (1 : 1)	194 (rozkl.)
26	CH ₂ C ₆ H ₄ -3-CH ₃	NH ₂	1	-	132 - 133
27	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	NH ₂	1	HCl (1,1 : 1)	160 (rozkl.)
28	CH ₂ C ₆ H ₄ -3-Cl	NH ₂	1	HCl (1 : 1)	178 (rozkl.)
29	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-Br	NH ₂	1	HCl (1,2 : 1)	189 - 191
30	CH ₂ C ₃ H ₅	NH ₂	1	fum. (1 : 1)	149 - 150
31	CH ₂ C ₆ H ₄ -3-CF ₃	NH ₂	1	fum. (1 : 1)	168 - 169
32	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-Cl	NH ₂	1	HCl (1,1 : 1)	160 - 162
33	CH ₂ C ₆ H ₁₁	NH ₂	1	HCl (1 : 1)	163 - 165
34	CH ₂ C ₆ H ₄ -2-Cl	NH ₂	1	-	117 - 118
35	CH ₂ C ₆ H ₄ -3-OCH ₃	NH ₂	1	-	107 - 108
36	CH ₂ C ₆ H ₄ -3-F	NH ₂	1	HCl (1 : 1)	160 - 162
37	CH ₂ C ₆ H ₄ -2-F	NH ₂	1	HCl (1 : 1)	200 - 202
38	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	NH ₂	1	HCl (1 : 1)	55 (rozkl.)
39	CH ₂ C ₆ H ₅	NHCH ₃	1	HCl (1 : 1)	98 - 100
40	CH ₂ C ₆ H ₄ -2-CH ₃	NH ₂	1	HCl (0,7 : 1)	187 - 189
41	CH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₂ CH ₃	1	-	58 - 60
42	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-F	NH ₂	1	HCl (1 : 1)	138 - 140
43	CH ₂ C ₆ H ₅	NHCH ₂ CH ₃	1	HCl (1 : 1)	70 - 72
44	CH ₂ C ₆ H ₄ -2-OCH ₃	NH ₂	1	fum. (1 : 1)	173 - 174
45	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	NH ₂	1	HCl (1,1 : 1)	150 (rozkl.)
46	CH ₂ C ₆ H ₄ -3-CN	NH ₂	1	fum. (1,1 : 1)	163 - 165

V stĺpcoch „R¹“ a „R²“ znamená C₃H₅ cyklopropylovú skupinu, C₆H₁₁ znamená cyklohexylovú skupinu, C₆H₅ je fenylová skupina, C₆H₄-p-Y je fenylová skupina nesúca substituent Y v polohe para, 2-NC₅H₄ je 2-pyridylová skupina, NC₄H₈ je 1-pyrolidinylová skupina a NC₅H₁₀ je 1-piperidylová skupina.

V stĺpci „sol'“ znamená značka „-“ zlučenie vo forme bázy, „ox“ znamená oxalát (alebo etándioát), „fum.“ znamená fumarát (alebo (E)-2-buténdioát) a „HCl“ znamená hydrochlorid; molárny pomer kyselina : báza sa uvádza v zátvorke.

V poslednom stĺpci sa uvádza teplota topenia [°C] alebo index lomu n_D²⁰; „(rozkl.)“ znamená teplotu topenia za rozkladu.

Všetky zlučenie sú *trans*-stereoizomérmí (¹H-NMR) okrem zlučenie 24, ktorá je zmesou *cis*- a *trans*-stereoizomérov s prevahou *trans*-stereoizoméru.

Zlučenie podľa predkladaného vynálezu sa podrobili farmakologickým testom, ktoré demonštrujú ich hodnotu ako terapeutických látok.

Neuroprotektívna aktivita vzhľadom na fokálnu ischémiu u potkanov

Neuroprotektívna aktivita zlučenie podľa predkladaného vynálezu sa demonštrovala na modeli permanentnej fo-

kálnej ischémiie spôsobenej intraluminálnym uzavretím strednej mozgovej tepny u potkanov podobným spôsobom, ako sa opisuje v práci Stroke, 20, 84 - 91 (1989).

Za anestézie metohexitalom sodným sa podviazala pterigopalatálna tepna, krčná tepna a ľavý vývod krčnej tepny a dovnútra krčnej tepny sa zaviedla nylonová niť s dĺžkou asi 18 mm, čo zodpovedá vzdialenosti medzi vnútornou krčnou tepnou a strednou mozgovou tepnou.

Testovaná zlučenie sa podávala po vnútrožilovom uzavretí.

24 hodín po uzavretí mozgovej tepny sa zvieratá usmrtili a vybral sa im mozog.

V časti odumretého mozgového tkaniva sa zmeral povrch odumretého tkaniva na šiestich vencovitých rezoch potrebných 2,3,5-trifenylnetrázium chloridom. Zlučenie číslo 6 a zlučenie číslo 15 z predošlej tabuľky výrazne zníži objem odumretého tkaniva približne z 31 % a 50 %, v uvedenom poradí, pri dávke 3 mg/kg podávanej vnútrožilne v čase 10 minút, 1,5 hodiny, 3 hodiny a 6 hodín po uzavretí.

Aktivita proti silovému kŕču spôsobenému u myši pomocou supramaximálneho elektrického šoku

Postup na uskutočnenie tohto testu sa uvádza v knihe E. A. Swinyard a J. H. Woodhead, „Antiepileptic Drugs“, Raven Press, New York 1982, str. 111 - 126.

10 minút po vnútrožilovom podaní testovanej zlúčeniny sa u niekoľkých myší zaznamenal silový kŕč (natiehnutie predných a zadných končatín), okamžite po aplikácii elektrického prúdu (0,4 s, 60 mA, 50 Hz) s použitím prístroja Apelex ETC UNIT 7801™. Výsledky sa vyjadrili pomocou DA₅₀, čo je dávka, ktorá chráni 50 % zvierat, ktoré sa vy počítalo pomocou metódy uvedenej v práci J. T.

Lichtfield a F. Wilcoxon, J. Pharm. Exp. Ther. 96, 99 - 113 (1949) za použitia programu Probit™, z troch alebo štyroch dávok podávaných vždy skupine ôsmich myší. Pri tomto teste sa hodnota DA₅₀ zlúčenín podľa predkladaného vynálezu pohybuje v rozsahu 0,5 až 10 mg/kg.

Výsledky testov ukazujú, že zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa vyznačujú neuroprotektívnymi vlastnosťami a že sa teda môžu použiť na prípravu liekov, ktoré sú využiteľné pri liečbe alebo prevencii cerebrovaskulárnych porúch ischemického alebo hypoxického pôvodu (mozgový infarkt, kraniálna alebo modulárna trauma, srdcová alebo dýchacia zástava, prechodný ischemický záchvat, perinatálna asfyxia), zeleného očného zákalu, progresívnych neurodegeneratívnych ochorení (stareckej demencie, ako je Alzheimerova choroba, cievná demencia, Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba, olivopontocerebrálna atrofia, amyotrofná laterálna skleróza, neurodegeneratívne ochorenia vírusového pôvodu atď.) a pri prevencii mozgových ischemických príhod spojených s cievnou alebo srdcovou chirurgiou a s endovaskulárnou liečbou.

Pre svoje antikonvulzné vlastnosti sa môžu zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu použiť aj pri liečbe epilepsie. Tiež sa môžu použiť aj pri liečbe ďalších ochorení, ako je neuropatia, neurogénne bolesti (napríklad bolesti spojené s neuropatiou alebo migrénami), neurologické kŕče a diskineza.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa môžu použiť vo všetkých formách farmaceutických prostriedkov, ktoré sú vhodné na črevné alebo parenterálne podávanie, ako sú tablety, cukrom potiahnuté tablety, želatínové tobolky, obľátkové tobolky, suspenzie na pitie alebo na injekčné podávanie alebo roztoky, ako sú sirupy alebo ampuly, atď., v spojení s vhodnými excipientmi, a môžu sa dávkovať v denných dávkach 0 až 1000 mg účinnej látky.

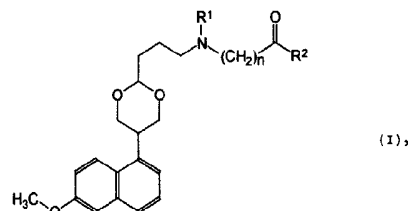
Priemyselná využiteľnosť

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú vhodné na prípravu liekov, ktoré sú využiteľné pri liečbe alebo prevencii cerebrovaskulárnych porúch ischemického alebo hypoxického pôvodu (mozgový infarkt, kraniálna alebo modulárna trauma, srdcová alebo dýchacia zástava, prechodný ischemický záchvat, perinatálna asfyxia), zeleného očného zákalu, progresívnych neurodegeneratívnych ochorení (stareckej demencie, ako sú Alzheimerova choroba, cievná demencia, Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba, olivopontocerebrálna atrofia, amyotrofná laterálna skleróza, neurodegeneratívne ochorenia vírusového pôvodu atď.) a pri prevencii mozgových ischemických príhod spojených s cievnou alebo srdcovou chirurgiou a s endovaskulárnou liečbou.

Pre svoje antikonvulzné vlastnosti sa môžu zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu použiť aj pri liečbe epilepsie. Konečne sa môžu použiť aj pri liečbe ďalších ochorení, ako je neuropatia, neurogénne bolesti (napríklad bolesti spojené s neuropatiou alebo migrénami), neurologické kŕče a diskineza.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 5-Naftalen-1-yl-1,3-dioxánové deriváty vo forme čistého stereoizoméru alebo zmesi stereoizomérov všeobecného vzorca (I)



kde R¹ je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylmetylová skupina obsahujúca v cykloalkylovej časti 3 až 6 atómov uhlíka alebo fenylylalkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 3 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná na fenylovom kruhu jedným alebo viacerými atómami alebo skupinami, medzi ktoré patria atóm halogénu a metylová skupina, trifluormetylová skupina, metoxyskupina a kyanoskupina, R² je hydroxyskupina alebo alkoxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo skupina všeobecného vzorca NR³R⁴, v ktorej

R³ a R⁴ sú nezávisle od seba atóm vodíka, priama alebo prípadne rozvetvená alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylmetylová skupina obsahujúca v cykloalkylovej časti 3 až 6 atómov uhlíka, fenylová skupina, fenylylalkylová skupina alebo pyridylová skupina, alebo alternatívne

R³ a R⁴ tvoria spoločne s atómom dusíka, ktorý je k nim viazaný, pyrrolidínový kruh alebo piperidínový kruh, a n je číslo, ktoré má hodnotu 1, 2 alebo 3,

vo forme voľnej bázy alebo soli s kyselinou.

2. 5-Naftalen-1-yl-1,3-dioxánové deriváty podľa nároku 1, kde

R¹ je metylová skupina, etylová skupina alebo fenylylalkylová skupina prípadne substituovaná na fenylovom kruhu, R² je aminoskupina alebo alkylaminoskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, a n má hodnotu 1.

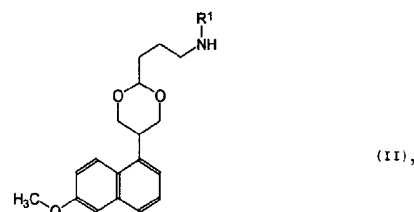
3. 5-Naftalen-1-yl-1,3-dioxánové deriváty podľa nároku 1, kde

R¹ je fenylylalkylová skupina,

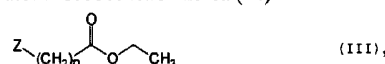
R² je aminoskupina, a

n má hodnotu 1.

4. Spôsob prípravy 5-naftalen-1-yl-1,3-dioxánových derivátov podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že amín všeobecného vzorca (II)



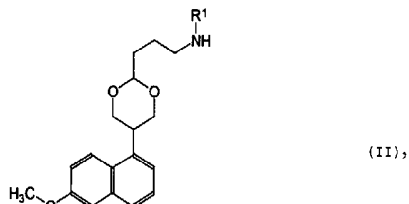
kde R¹ je atóm vodíka alebo alkylová skupina, reaguje s ω-halogénalkanoátom všeobecného vzorca (III)



kde Z je atóm chlóru alebo atóm brómu a n je definované v nároku 1, pričom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹ je atóm vodíka alebo alkylová skupina a R²

je etoxyskupina, potom, ak je to nutné, sa takto získaná zlúčenina zmydľelná a prevedie sa na zodpovedajúcu kyselinu alebo alternatívne reaguje s amínom všeobecného vzorca HNR^3R^4 , v ktorom R^3 a R^4 sú definované v nároku 1, a prevedie sa na amid.

5. Spôsob prípravy 5-naftalen-1-yl-1,3-dioxánových derivátov všeobecného vzorca (I), **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že amín všeobecného vzorca (II)

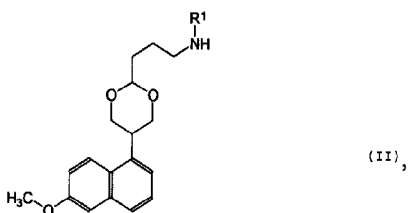


kde R^1 je atóm vodíka alebo alkylová skupina, reaguje s ω -halogénalkánamidom všeobecného vzorca (IV)



kde X je atóm chlóru alebo atóm brómu a R^3 , R^4 a n sú definované v nároku 1.

6. Spôsob prípravy 5-naftalen-1-yl-1,3-dioxánových derivátov všeobecného vzorca (I), **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že amín všeobecného vzorca (II)



kde R^1 je atóm vodíka alebo alkylová skupina, reaguje s propénamidom všeobecného vzorca (V)



kde R^3 a R^4 sú definované v nároku 1.

7. Spôsob prípravy 5-naftalen-1-yl-1,3-dioxánových derivátov podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že alkylácia sa uskutočňuje na zlúčenine všeobecného vzorca (I), kde R^1 je atóm vodíka.

8. Liečivo, **v y z n a ě u j ú c e s a t ý m**, že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 až 3.

9. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek nároku 1 až 3 v spojení s excipientom.

Koniec dokumentu