

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 14.12.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 14.01.1999

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1999/231906

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 13.02.2002
(Věstník č. 2/2002)

(86) PCT číslo: PCT/US99/29601

(87) PCT číslo zveřejnění: WO00/42031

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2530

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷ :

C 07 D 277/18	A 61 K 31/429
C 07 D 277/60	A 61 K 31/54
C 07 D 277/54	A 61 K 31/55
C 07 D 263/28	A 61 P 9/00
C 07 D 263/52	A 61 P 15/00
C 07 D 279/06	A 61 P 15/16
C 07 D 281/02	A 61 P 15/18
C 07 D 513/10	A 61 P 19/10
C 07 D 513/04	A 61 P 15/08
A 61 K 31/426	A 61 P 15/04
A 61 K 31/421	A 61 P 25/00
A 61 K 31/428	A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

BAYER CORPORATION, Pittsburgh, PA, US;

(72) Původce:

Dixon Brian R., Woodbridge, CT, US;
Bagi Cedo M., Branford, CT, US;
Brennan Catherine R., Milford, CT, US;
Brittelli David R., Branford, CT, US;
Bullock William H., Easton, CT, US;
Chen Jinshan, Hamden, CT, US;
Collebee William L., Bethany, CT, US;
Dally Robert, East Haven, CT, US;
Johnson Jeffrey S., Branford, CT, US;
Kluender Harold C. E., Trumbull, CT, US;
Lathrop William F., Plantsville, CT, US;
Liu Peiying, Madison, CT, US;
Mase Carol Ann, Ringoes, NJ, US;
Redman Anikó M., Derby, CT, US;
Scott William J., Guilford, CT, US;
Urbahns Klaus, Wuppertal, DE;
Wolanin Donald J., Orange, CT, US;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Substituované 2-aryliminoheterocykly a
prostředky s jejich obsahem, k použití jako
činnidla vázajícího receptor progesteronu**

(57) Anotace:

Řešení se týká 2-aryliminoheterocyklů, včetně 2-arylimino-1,3-thiazolidinů, 2-arylimino-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-thiazinů, 2-arylimino-1,3-thiazolidin-4-onů, 2-arylimino-1,3-thiazolidin-5-onů a 2-arylimino-1,3-oxazolidinů a jejich použití při modulaci procesů zprostředkovaných progesteronovým receptorem, a dále farmaceutických prostředků pro použití při takových terapiích.

Substituované 2-aryliminoheterocykly a prostředky s jejich obsahem, k použití jako činidla vázajícího receptor progesteronu

Oblast techniky

Tento vynález se týká heterocyklických farmaceutik, obzvláště 2-aryliminoheterocyklů, farmaceutických prostředků s jejich obsahem a jejich použití při modulaci procesů zprostředkovaných progesteronovým receptorem.

Dosavadní stav techniky

Činidlo, které se váže na progesteronový receptor se může použít v širokém spektru indikací, včetně indikací uvedených dále v odstavcích označených písmeny:

A1) k usnadnění tvorby kosti při chorobách oslabujících kost, pro prevenci a/nebo léčbu osteopenie nebo osteoporosy (Manzi, a kol., J. Soc. Gynecol. Invest., 1, 302 (1994); Scheven, a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun., 186, 54 (1992); Verhaar, a kol., Bone, 15, 307 (1994); Ontjes, v "Calcium a Phosphorus in Health Diseases", Anderson a Garner (redaktoři), CRC Press, 207 (1996); Scheven a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun., 186; 54 (1992)) včetně osteoporosy navozené kortikosteroidy (Picardo, a kol., Drug Safety, 15, 347 (1996)), postmenopausální osteoporosy nebo Pagetovy choroby;

A2) jako činidlo k usnadnění hojení zlomenin;

B1) jako ženské kontraceptivum, (Cadepond a kol., Annu. Rev. Med., 48, 129 (1997); Heikinheimo Clin. Pharma-

cokinet., 33, 7 (1997); Li a kol., Adv. Contracept., 11, 285 (1995); Spitz a kol., Adv. Contracept., 8, 1 (1992); Spitz a kol., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 36, 47 (1996));

B2) k prevenci endometriální implantace (Cadepond a kol., Annu. Rev. Med., 48, 129 (1997));

B3) k indukci porodu (Heikinheimo Clin. Pharmacokinet., 33, 7 (1997); Karalis a kol., Ann. N. Y. Acad. Sci., 771, 551 (1995)), včetně situace foetus mortus (Heikinheimo, Clin. Pharmacokinet., 33, 7 (1997); Cadepond a kol., Annu. Rev. Med., 48, 129 (1997));

B4) k léčbě luteální deficiencie (Pretzsh a kol., Zentralbl. Gynaekol., 119 (Suppl. 2), 25 (1997); Bezer a kol., v "Molecular a Cellular Aspects of Periimplantation Processes", Dey (redaktor), Springer-Verlag, str. 27 (1995));

B5) k usnadnění rozpoznání a udržení těhotenství (Bezer a kol., v „Molecular a Cellular Aspects of Periimplantation Processes", Dey (redaktor), Springer-Verlag, str. 27 (1995));

B6) k zabránění preeklampsie, těhotenské eklampsie a předčasného porodu (Yallampalli a kol., WO 97/34 922);

B7) k léčbě neplodnosti, včetně nápomoci spermatogenesi, indukce acrosomové reakce, zrání oocyty a in vitro oplodnění oocytů (Baldi a kol., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 53, 199 (1995); Baldi a kol., Trends Endocrinol. Metab., 6, 198 (1995); Blackwell a kol., Colloq. INSERM,

236, 165 (1995); Blackmore a kol., Cell. Signalling, 5, 531 (1993); Cork a kol., Zygote, 2, 289 (1994); Meizel, Biol. Reprod., 56, 569 (1997));

C1) k léčbě dysmenorrhey (Coll Capdevila a kol., Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care, 2, 229 (1997); Adashi a kol., Keio J. Med., 44, 124 (1995));

C2) k léčbě dysfunctionálního děložního krvácení (Coll Capdevila a kol., Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care, 2, 229 (1997); Adashi a kol., Keio J. Med., 44, 124 (1995));

C3) k léčbě ovariálního hyperandrogynismu (Schaison a kol., Androg. Excess Disord. Women, 715 (1997));

C4) k léčbě ovariálního hyperaldosteronismu (Adashi a kol., Keio J. Med., 44, 124 (1995));

C5) k léčbě premenstruálního syndromu a/nebo premenstruální tense (Mortola, Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes, 2, 483 (1995)); Adashi a kol., Keio J. Med., 44, 124 (1995));

C6) k léčbě perimenstruálních poruch chování (Constant a kol., Hormone Res., 40, 141 (1993));

C7) k léčbě klimakterních poruch, tj. menopauzálního přechodu (Adashi a kol., Keio J. Med., 44, 124 (1995)) včetně návalů horkosti (Sarrel, Int. J. Fertil. Women's Med., 42, 78 (1997); Bäckström a kol., Ciba Found. Symp., 121, 171 (1995)), změn nálady (Bäckström a kol., Ciba Found. Symp., 121, 171 (1995)), poruch spánku (Sarrel, Int.

- J. Fertil. Women's Med., 42, 78 (1997)) a vysušování vaginální sliznice (Sarrel, Int. J. Fertil. Women's Med., 42, 78 (1997));
- C8) k usnadnění ženské sexuální vnímavosti (Dei a kol., Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care, 2(4), 253 (1997); McCarthy a kol., Trends Endocrinol. Metab., 7, 327 - 333 (1996); Mani a kol., Horm. Behav., 31, 244 (1997)) a mužské sexuální vnímavosti (Johnson a kol., In "Essential Reproduction, 2. vydání, Blackwell Scientific Pub., London str. 177 (1984));
- C9) k léčbě postmenopausální inkontinence moči (Mäkinen a kol., Maturitas, 22, 233 (1995); Batra a kol., J. Urology, 138, 1301 (1987));
- C10) ke zlepšení sensorických a motorických funkcí (Bäckström a kol., Ciba Found. Symp., 121, 171 (1995));
- C11) ke zlepšení krátkodobé paměti (Bäckström a kol., Ciba Found. Symp., 121, 171 (1995));
- C12) k léčbě poporodní deprese (Dalton, Practitioner, 229, 507 (1985));
- C13) k léčbě genitální atrofie (Sarrel, Int. J. Fertil. Women's Med., 42, 78 (1997));
- C14) k prevenci torby postchirurgických srůstů (Ustun, Gynecol. Obstet. Invest., 46, 202 (1998));
- C15) k regulaci děložní imunitní funkce (Hansen a kol., J. Reprod. Fertil., 49(Suppl.), 69 (1995));

C16) k prevenci infarktu myokardu (Sarrel, Int. J. Fertil. Women's Med., 42, 78 (1997));

D1) k substituční hormonální léčbě (Casper a kol., J. Soc. Gynecol. Invest., 3, 225 (1996));

E1) k léčbě rakovin, včetně rakoviny prsu (Cadepond a kol., Annu. Rev. Med., 48, 129 (1997); Pike a kol., Endocr.-Relat. Cancer, 4, 125 (1997)), rakoviny dělohy (Heikinheimo Clin. Pharmacokinet., 33, 7 (1997)), rakoviny ovárií (Pike a kol., Endocr.-Relat. Cancer, 4, 125 (1997); Hughes, WO 98/10 771) a rakoviny endometria (Satyaswaroop, Contrib. Oncol., 50, 258 (1995); Pike a kol., Endocr.-Relat. Cancer, 4, 125 (1997));

E2) k léčbě endometriosisy (Cadepond a kol., Annu. Rev. Med., 48, 129 (1997); Heikinheimo, Clin. Pharmacokinet., 33, 7 (1997); Edmonds, Br. J. Obstet. Gynaecol., 103, (Suppl. 14), 10 (1996); Adashi a kol., Keio J. Med., 44, 124 (1995));

E3) k léčbě děložních fibroidů (Cadepond a kol., Annu. Rev. Med., 48, 129 (1997); Adashi a kol., Keio J. Med., 44, 124 (1995));

F1) k léčbě hirsutismu (Orentreich a kol., US patent č. 4 684 635; Azziz a kol., J. Clin. Endocrinol. Metab., 80, 3406 (1995));

F2) k inhibici růstu vlasů (Houssay a kol., Acta Physiol. Latinoam., 28, 11 (1978));

G1) jako mužské kontraceptivum (Hargreave a kol., Int. Congr., Symp. Semin. Ser., 12, 99 (1997); Meriggiola a kol., J. Androl., 18, 240 (1997));

G2) jako abortivum (Michna a kol., Pharm. Ztg., 141, 11 (1996)); a

H1) k usnadnění obnovy myelinu (Baulieu a kol., Cell. Mol. Neurobiol., 16, 143 (1996); Baulieu a kol., Mult. Scler., 3, 105 (1997); Schumaker a kol., Dev. Neurosci., 18, 6 (1996); Koenig a kol., Science, 268, 1500 (1995)).

V současnosti progesteron nebo gestageny samotné nebo v kombinaci s estrogeny jsou klinicky indikovány: ke kontracepci (Merck Manual; Merck & Co. (1992)); k léčbě gastrointestinálního krvácení v důsledku arteriovenosních malformací (Merck Manual; Merck & Co. (1992)); k léčbě rekurentních metatarsálních stresových fraktur komplikovaných oligomenorrheou nebo amenorrheou (Merck Manual; Merck & Co. (1992)); k léčbě premenstruálního syndromu (PMS, premenstruálního napětí; Merck Manual; Merck & Co. (1992)); k léčbě postmenopauzální hormonální substituční léčbě (Merck Manual; Merck & Co. (1992)); k léčbě návalů horkosti a následné nespavosti a únavy během menopausy (Merck Manual; Merck & Co. (1992)); k léčbě dysfunkčního děložního krvácení v situaci, kdy těhotenství není žádoucí (Merck Manual; Merck & Co. (1992)) a k potlačení endometriosy (Merck Manual; Merck & Co. (1992)), rakoviny prsu (Merck Manual; Merck & Co. (1992)), rakoviny endometria (Merck Manual; Merck & Co. (1992)) nebo luteální nedostatečnosti (Merck Manual; Merck & Co. (1992)). Například medroxyprogesteron, což je gestagen, samotný nebo v kombinaci s estrogeny je indikován k prevenci

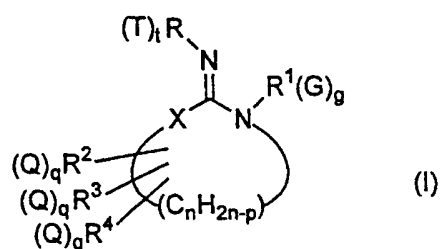
osteoporosy, léčbě vulvární a/nebo vaginální atrofie, léčbě středních až těžkých vasomotorických symptomů spjatých s menopausou, léčbě sekundární amenorhey, léčbě abnormálního děložního krvácení v důsledku hormonální nerovnováhy za nepřítomnosti organické patologie, k zabránění těhotenství nebo jako pomocná léčba a paliativní léčba neoperabilního, rekurentního a metastázujícího karcinomu endometria nebo ledvin (Merck Manual; Merck & Co. (1998)).

Podstata vynálezu

Tento vynález poskytuje nesteroidní 2-arylimino- a 2-heteroaryliminoheterocyklické sloučeniny, které mají afinitu k progesteronovému receptoru a tudíž mohou působit jako gestageny a/nebo antigestageny, a tak modulovat procesy zprostředkované progesteronovým receptorem.

Tento vynález se týká sloučenin obecného vzorce

(I)



ve kterém

R je aryl se 6 až 14 atomy uhlíku nebo heteroaryl se 3 až 10 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N, O a S, za předpokladu, že R není benzofuran nebo benzothiofen;

R^1 je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku;
 cykloalkyl se 3 až 12 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 kruhy;
 heterocykloalkyl se 4 až 7 uhlíku a obsahující 1 až 3 kruhy a 1 až 3 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N, O a S;
 alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku;
 cykloalkenyl s 5 až 12 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 kruhy nebo
 alkynyl se 3 až 10 atomy uhlíku;

R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle zvolené ze skupiny sestávající z atomu vodíku;
 alkylu s 1 až 10 atomy uhlíku;
 cykloalkylu se 3 až 12 atomy uhlíku;
 alkenylu se 2 až 10 atomy uhlíku;
 cykloalkenylu s 5 až 12 atomy uhlíku;
 arylu se 6 až 13 atomy uhlíku;
 heteroarylu se 3 až 9 atomy uhlíku a obsahujícího 1 až 3 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N, O a S;
 skupiny CO_2R^5 ; kde R^5 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku nebo halogencykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku;
 atomu halogenu a skupiny $=\text{O}$, představující dvě ze skupin R^2 , R^3 , a R^4 ;

X je 0 nebo $\text{S}(\text{O})_y$; kde y je 0, 1 nebo 2;

n je 2, 3, 4 nebo 5;

- p je součet substituentů R^2 , R^3 a R^4 , které nejsou atomem vodíku;
- T je substituent zvolený ze skupiny sestávající z
alkylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;
arylu se 6 až 10 atomy uhlíku;
skupiny CO_2H ;
skupiny CO_2R^5 ;
alkenylu se 2 až 4 atomy uhlíku;
alkinylu se 2 až 4 atomy uhlíku;
skupiny $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$;
skupiny $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$; kde R^6 je atom vodíku nebo
alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku a R^7 je atom vodíku
nebo alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku;
skupiny $\text{S}(\text{O})_{y'}\text{R}^8$; kde y' je 1 nebo 2 a R^8 je
alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku;
skupiny SO_2F ;
skupiny CHO ;
skupiny OH ;
skupiny NO_2 ;
skupiny CN ;
halogenu;
skupiny OCF_3 ;
N-oxidu;
skupiny $\text{O}-\text{C}(\text{R}^9)_2-\text{O}$, kde atomy kyslíku jsou
připojeny v sousedních polohách na R a kde
 R^9 je atom vodíku, halogen nebo alkyl s 1 až 4
atomy uhlíku;
skupiny $\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})$, kde atomy uhlíku jsou
připojeny v sousedních polohách na R a

skupiny $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4$, kde karbonylový atom uhlíku a

atom uhlíku z kruhu v poloze ortho ke karbonylovému uhlíku jsou připojeny v sousedních polohách na R;

t je 1 až 5; za předpokladu, že když substituentová část T je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aryl se 6 až 10 atomy uhlíku, skupina CO_2R^5 , alkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinyl se 2 až 4 atomy uhlíku, skupina $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}^5$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, skupina $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^8$, skupina $\text{O}-\text{C}(\text{R}^9)_2-\text{O}$ nebo skupina $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4$, pak T může případně nést sekundární substituenty zvolené ze skupiny sestávající z alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku; alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; skupiny CO_2R^5 ; skupiny CO_2H ; skupiny $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$; skupiny CHO ; skupiny OH ; skupiny NO_2 ; skupiny CN ; halogenu; skupiny $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^8$ nebo skupiny $=\text{O}$, přičemž počet uvedených sekundárních substituentů je 1 nebo 2 kromě atomu halogenu, který může být použit až do perhalogenové úrovně;

G je substituent zvolený ze skupiny sestávající z halogenu;
skupiny OH ;
skupiny OR^5 ;
skupiny $=\text{O}$, představující dva substituenty G;
alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku;
alkenylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
cykloalkyly se 3 až 7 atomy uhlíku;
heterocykloalkyly se 3 až 5 atomy uhlíku a 1 až 3 heteroatomy zvolenými ze skupiny sestávající z N, O a S;

cykloalkenylu s 5 až 7 atomy uhlíku;
heterocykloalkenylu se 4 až 6 atomy uhlíku a 1 až
3 heteroatomy zvolenými ze skupiny sestávající z
N, O a S;
skupiny CO_2R^5 ;
skupiny $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$;
arylů se 6 až 10 atomy uhlíku;
heteroarylů se 3 až 9 atomy uhlíku a 1 až 3
heteroatomy zvolenými ze skupin sestávající z N,
O a S;
skupiny NO_2 ;
skupiny CN;
skupiny $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^8$;
skupiny SO_3R^8 a
skupiny $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$;

- g je 0 až 4, kromě halogenu, který může být použit
až do perhalogenové úrovně;
za předpokladu když substituent G je alkyl s 1 až
4 atomy uhlíku, alkenyl s 1 až 4 atomy uhlíku,
cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku,
heterocykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku,
cykloalkenyl s 5 až 7 atomy uhlíku nebo
heterocykloalkenyl se 4 až 6 atomy uhlíku, pak G
může případně nést sekundární substituenty
halogenu až do perhalogenové úrovně a když
substituent G je aryl nebo heteroaryl, pak G může
případně nést sekundární substituenty nezávisle
zvolené ze skupiny sestávající z alkylů s 1 až 4
atomy uhlíku a halogenu, přičemž počet uvedených
sekundárních substituentů je až 3 pro alkylové
části a až do perhalogenové úrovně pro halogen;

Q je substituent zvolený ze skupiny sestávající z

- alkylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- halogenalkylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- cykloalkylu se 3 až 8 atomy uhlíku;
- alkoxyskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku;
- alkenylu se 2 až 5 atomy uhlíku;
- cykloalkenylu s 5 až 8 atomy uhlíku;
- arylu se 6 až 10 atomy uhlíku;
- heteroarylu se 3 až 9 atomy uhlíku a obsahujícího 1 až 3 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N, O a S;
- skupiny CO_2R^5 ;
- skupiny $=\text{O}$, představující dva substituenty Q;
- skupiny OH;
- halogenu;
- skupiny $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$;
- skupiny SO_yR^8 ;
- skupiny SO_3R^8 a
- skupiny $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$;

q je 0 až 4 za předpokladu, že když substituent Q je aryl nebo heteroaryl, pak Q může případně nést sekundární substituenty nezávisle zvolené ze skupiny sestávající z alkylu s 1 až 4 atomy uhlíku a halogenu, počet uvedených sekundárních substituentů je až 3 pro alkylové části a až do perhalogenové úrovně pro halogen a za dalších předpokladů, že:

a) dvě ze skupin $(\text{Q})_q\text{R}^1$, $(\text{Q})_q\text{R}^2$, $(\text{Q})_q\text{R}^3$ a $(\text{Q})_q\text{R}^4$ mohou být spojeny a pojaty dohromady spolu s atomem (atomy), na něž jsou připojeny tvoří spiro nebo nespoiro nearomatický kruh se 3 až 8 členy obsahující 0 až 2 heteroatomy zvolené ze

- skupiny sestávající z N, O a S;
- b) když $n = 2$ nebo 3 , alespoň jeden z R^2 , R^3 a R^4 není atom vodíku,
 - c) když $n = 2$ a $X = O$, pokud $t = 1$, pak T je zvolen ze seznamu substituentů T uvedeného výše, kromě alkylu, přičemž poloha 4 1,3-oxazolidinového kruhu musí nést substituent,
 - d) když $n = 3$ a $X = O$, pokud t je rovno nebo větší než 1, pak alespoň jeden T je zvolen ze seznamu substituentů T uvedeného výše, kromě alkylu a alkoxy skupiny;
 - e) když $n = 2$ nebo 3 a $X = O$ nebo S, pak součet nevodíkových atomů v R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je alespoň 5,
 - f) když $n = 2$, $X = O$, poloha 4 1,3-oxazolidinového kruhu nese karbonylovou skupinu a R nese halogen na svých polohách 2 a 4, pak poloha 5 substituentu R nese atom vodíku;
 - g) když $n = 2$ a $X = O$, poloha 4 1,3-oxazolidinového kruhu může nést karbonyl pouze pokud poloha 5 uvedeného kruhu nese alespoň jeden nevodíkový substituent;
 - h) když $n = 2$, $X = S(O)_y$, poloha 4 1,3 thiazolidinového kruhu nese karbonylovou skupinu, R^1 je substituován methylovou skupinou a G je fenylová skupina, pak uvedená fenylová skupina nese sekundární substituent;
 - i) když $n = 4$, $X = S$ a G je skupina CO_2R^5 , pak R^5 obsahuje alespoň dva atomy uhlíku;

a její farmaceuticky přijatelné soli.

Tento vynález se také týká farmaceutických

prostředků, které obsahují sloučeninu obecného vzorce (I) popsanou výše a farmaceuticky přijatelný nosič.

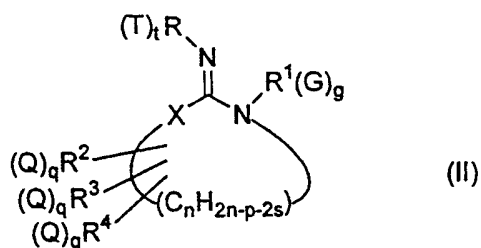
V důsledku své afinity k progeteronovému receptoru a své výsledné schopnosti působit jako getageny a/nebo antigestageny, a tak modulovat procesy zprostředkované progesteronem, jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu, stejně jako jisté příbuzné sloučeniny z dosavadního stavu techniky, považovány za užitečné k účelům uvedeným v části „Dosavadní stav techniky“.

Je třeba poznamenat, že definice souboru sloučenin pro použití v nárokovaném způsobu léčby (sloučeniny obecného vzorce (II)) je širší než soubor sloučenin definovaný obecným vzorcem (I), protože způsob léčby může využívat jisté sloučeniny z dosavadního stavu techniky, které dosud nebyly rozpoznány jako užitečné k tomuto účelu. Tento vynález se tudíž dále týká způsobu léčby savce k dosažení účinku, kterým je:

- A1) usnadnění tvorby kosti při chorobách oslabujících kost k léčbě nebo prevenci osteopenie nebo osteoporosy;
- A2) usnadnění hojení zlomenin;
- B1) aktivita jako ženského kontraceptiva;
- B2) prevence endometriální implantace;
- B3) indukce porodu;
- B4) léčba luteální nedostatečnosti;
- B5) usnadnění rozpoznání a udržení těhotenství;
- B6) zvrácení preeklampsie, eklampsie v těhotenství a předčasného porodu;
- B7) léčba neplodnosti, včetně nápomoci spermatogenesi, indukce akrosomové reakce, dozrávání oocytů nebo in vitro oplodnění oocytů;

- C1) léčba dysmenorrhey;
- C2) léčba dysfunkčního děložního krvácení;
- C3) léčba ovariálního hyperandrogynismu;
- C4) léčba ovariálního hyperaldosteronismu;
- C5) zmírnění premenstruálního syndromu a premenstruálního napětí;
- C6) zmírnění perimenstruálních poruch chování;
- C7) léčba klimakterních poruch, včetně menopausálního přechodu, změn nálady, poruch spánku a vysušování vaginální sliznice;
- C8) usnadnění ženské sexuální vnímavosti;
- C9) léčba postmenopausální inkontinence moči;
- C10) zlepšení sensorických a motorických funkcí;
- C11) zlepšení krátkodobé paměti;
- C12) léčba poporodní deprese;
- C13) léčba genitální atrofie;
- C14) prevence torby postchirurgických srůstů;
- C15) regulace děložní imunitní funkce;
- C16) prevence infarktu myokardu;
- D1) substituční hormonální léčba;
- E1) léčba rakovin, včetně rakoviny prsu, rakoviny dělohy, rakoviny ovárií a rakoviny endometria;
- E2) léčba endometriosy;
- E3) léčba děložních fibroidů;
- F1) léčba hirsutismu;
- F2) inhibice růstu vlasů;
- G1) aktivita jako mužské kontraceptivum;
- G2) aktivita jako abortivum a
- H1) usnadnění obnovy myelinu;

což zahrnuje podávání uvedenému savci účinného množství
sloučeniny obecného vzorce (II)



ve kterém,

R je aryl se 6 až 14 atomy uhlíku nebo heteroaryl se 3 až 10 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N, O a S, za předpokladu, že R není benzofuran nebo benzothiofen;

R¹ je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku; cykloalkyl se 3 až 12 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 kruhy; heterocykloalkyl se 4 až 7 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 kruhy a 1 až 3 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N, O a S; aryl se 6 až 10 atomy uhlíku; heteroaryl se 3 až 9 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 kruhy a 1 až 3 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N, O a S; alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku; cykloalkenyl s 5 až 12 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 kruhy nebo alkynyl se 3 až 10 atomy uhlíku;

R², R³ a R⁴ jsou nezávisle zvolené ze skupiny sestávající z atomu vodíku; alkylu s 1 až 10 atomy uhlíku; cykloalkylu se 3 až 12 atomy uhlíku; alkenylu se 2 až 10 atomy uhlíku; cykloalkenylu s 5 až 12 atomy uhlíku;

- arylu se 6 až 13 atomy uhlíku;
heteroarylu se 3 až 9 atomy uhlíku a obsahujícího
1 až 3 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající
z N, O a S;
skupiny CO_2R^5 ; kde R^5 je alkyl s 1 až 4 atomy
uhlíku, haloalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,
cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku nebo
halogencykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku;
halogenu a
skupiny $=\text{O}$, představující dvě ze skupin R^2 , R^3 a
 R^4 ;
- X je 0 nebo skupina $\text{S}(\text{O})_y$; kde y je 0, 1 nebo 2;
- n je 2, 3, 4 nebo 5;
- p je součet nevodíkových substituentů R^2 , R^3 a R^4 ;
- s představuje počet dvojných vazeb v kruhu a je 0,
1 nebo 2;
- T je substituent zvolený ze skupiny sestávající z
alkylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;
arylu se 6 až 10 atomy uhlíku;
skupiny CO_2H ;
skupiny CO_2R^5 ;
alkenylu se 2 až 4 atomy uhlíku;
alkinylu se 2 až 4 atomy uhlíku;
skupiny $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$;
skupiny $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$; kde R^6 je atom vodíku nebo
alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku a R^7 je atom vodíku
nebo alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku;
skupiny $\text{S}(\text{O})_{y'}\text{R}^8$; kde y' je 1 nebo 2 a

R^8 je alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku;

skupiny SO_2F ;

skupiny CHO ;

skupiny OH ;

skupiny NO_2 ;

skupiny CN ;

halogenu;

skupiny OCF_3 ;

N-oxidu;

skupiny $O-C(R^9)_2-O$, přičemž atomy uhlíku jsou připojeny na R v sousedící polohách a kde R^9 je atom vodíku, halogen nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

skupiny $C(O)NHC(O)$, přičemž atomy uhlíku jsou připojeny na R v sousedících polohách a

skupiny $C(O)C_6H_4$, přičemž karbonylový atom uhlíku atom uhlíku v poloze ortho v kruhu jsou připojeny na R v sousedících polohách;

t je 1 až 5; za předpokladu když substituentová část T je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku; aryl se 6 až 10 atomy uhlíku; skupina CO_2R^5 ; alkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku; alkinyl se 2 až 4 atomy uhlíku; skupina $C(O)C_6H_5$; skupina $C(O)N(R^6)(R^7)$; skupina $S(O)_yR^8$, skupina $O-C(R^9)_2-O$ nebo skupina $C(O)C_6H_4$, pak T může případně nést sekundární substituenty zvolené ze skupiny sestávající z alkylu s 1 až 4 atomy uhlíku; alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; skupiny CO_2R^5 ; skupiny CO_2H ; skupiny $C(O)N(R^6)(R^7)$; skupiny CHO ; skupiny OH ; skupiny NO_2 ; skupiny CN ; halogenu; skupiny $S(O)_yR^8$ nebo skupiny $=O$, přičemž počet uvedených sekundárních

substituentů je 1 nebo 2 kromě halogenu, který může být využit až do perhalogenové úrovně;

G je substituent zvolený ze skupiny sestávající z halogenu;
 skupiny OH;
 skupiny OR^5 ,
 skupiny =O, představující dva substituenty G;
 alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku;
 alkenyly s 1 až 4 atomy uhlíku;
 cykloalkyly se 3 až 7 atomy uhlíku;
 heterocykloalkyly se 3 až 5 atomy uhlíku a 1 až 3 heteroatomy zvolenými ze skupiny sestávající z N, O a S;
 cykloalkenyly s 5 až 7 atomy uhlíku;
 heterocykloalkenyly se 4 až 6 atomy uhlíku a 1 až 3 heteroatomy zvolenými ze skupiny sestávající z N, O a S;
 skupiny CO_2R^5 ;
 skupiny $C(O)N(R^6)(R^7)$;
 arylu se 6 až 10 atomy uhlíku;
 heteroarylu se 3 až 9 atomy uhlíku a 1 až 3 heteroatomy zvolenými ze skupiny sestávající z N, O a S;
 skupiny NO_2 ;
 skupiny CN;
 skupiny $S(O)_yR^8$;
 skupiny SO_3R^8 a
 skupiny $SO_2N(R^6)(R^7)$;

g je 0 až 4, kromě halogenu, který může být použit až do perhalogenové úrovně;
 za předpokladu, že když substituent G je alkyl s

1 až 4 atomy uhlíku, alkenyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku, heterocykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku, cykloalkenyl s 5 až 7 atomy uhlíku nebo heterocykloalkenyl se 4 až 6 atomy uhlíku, pak G může případně nést sekundární substituenty halogenu až do perhalogenové úrovně, a když substituent G je aryl neboheteroaryl, pak G může případně nést sekundární substituenty nezávisle zvolené ze skupiny sestávající z alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku a halogenu, přičemž počet uvedených sekundárních substituentů je až 3 pro alkylové části a až do perhalogenové úrovně pro halogen;

Q je substituent zvolený ze skupiny sestávající z

- alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku;
- haloalkyly s 1 až 4 atomy uhlíku;
- cykloalkyly se 3 až 8 atomy uhlíku;
- alkoxyskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku;
- alkenylu se 2 až 5 atomy uhlíku;
- cykloalkenylu s 5 až 8 atomy uhlíku;
- arylu se 6 až 10 atomy uhlíku;
- heteroaryl se 3 až 9 atomy uhlíku a obsahujícího 1 až 3 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N, O a S;
- skupiny CO_2R^5 ;
- skupiny $=\text{O}$, představující dva substituenty Q;
- skupiny OH;
- halogenu;
- skupiny $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$;
- skupiny $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^8$;
- skupiny SO_3R^8 a
- skupiny $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$;

q je 0 až 4
za předpokladu, že když substituent Q je aryl
nebo heteroaryl, pak Q může případně nést
sekundární substituenty nezávisle zvolené
ze skupiny sestávající z alkyly s 1 až 4 atomy
uhlíku a halogenu, přičemž počet uvedených
sekundárních substituentů je až 3 pro alkylové
části a až do perhalogenové úrovně pro halogen;
a za dalšího předpokladu, že dva $(Q)_qR^1$, $(Q)_qR^2$,
 $(Q)_qR^3$ a $(Q)_qR^4$ mohou být spojeny a pojaty
dohromady spolu s atomem (atomy), na něž jsou
připojeny, tvoří spiro- nebo nespo-
nearomatický kruh se 3 až 8 členy obsahující 0 až
2 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N,
O a S;

a její farmaceuticky přijatelné soli.

Detailní popis vynálezu

Sloučeniny obecného vzorce (I) jsou ve výše
uvedném shrnutí definovány široce. Ve sloučeninách obecného
vzorce (I) se nacházejí následující výhodné skupiny:

R je výhodně fenyl nebo pyridyl.

R^1 je výhodně alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku,
cykloalkyl se 3 až 12 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3
kruhy, alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku, cykloalkenyl s 5 až
12 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 kruhy nebo alkinyl se 3
až 10 atomy uhlíku. R^1 je výhodněji alkyl s 1 až 10 atomy
uhlíku, cykloalkyl se 3 až 12 atomy uhlíku a obsahující 1

až 3 kruhy, alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku nebo cykloalkenyl s 5 až 12 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 kruhy.

R^2 , R^3 a R^4 jsou výhodně atom vodíku, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 12 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku, cykloalkenyl s 5 až 12 atomy uhlíku nebo skupina $=O$, ve které karbonyl představuje dvě ze skupin R^2 , R^3 a R^4 . R^2 , R^3 a R^4 jsou výhodněji atom vodíku, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 12 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku nebo cykloalkenyl s 5 až 12 atomy uhlíku.

X je výhodně 0 nebo skupina $S(O)_y$, kde y je 0, 1, nebo 2.

Dolní index n, představující počet atomů uhlíku v kruhu, je výhodně 2 nebo 3.

Dolní index p, představující součet nevodíkových substituentů R^2 , R^3 a R^4 , je výhodně 1 nebo 2.

T je substituent výhodně zvolený ze skupiny sestávající z alkylu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylu se 2 až 4 atomy uhlíku, skupiny NO_2 , skupiny CN a halogenu. T je výhodněji alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku, skupina NO_2 , skupina CN nebo halogen.

Dolní index t, představující počet substituentů T, je 1 až 5, výhodněji 1 až 3.

Když substituentová část T je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkinyl se 2 až 4 atomy uhlíku, pak T může případně nést sekundární substituenty výhodně zvolené ze skupiny sestávající z alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, skupiny CO_2R^5 , skupiny CO_2H , skupiny $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, skupiny CHO , skupiny OH , skupiny NO_2 , skupiny CN , halogenu, skupiny $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^8$ a skupiny $=\text{O}$, přičemž počet uvedených sekundárních substituentů je 1 nebo 2 kromě halogenu, který může být použit až do perhalogenové úrovně.

Jak je používáno v této přihlášce, pojem "sekundární substituent" znamená substituent na substituentu, nikoli "sekundární" jak se používá při definici stupně substituce na uhlíku.

Jak je používáno v této přihlášce, pojmy "halogenalkyl" a "halogenocykloalkyl" jsou použity k odkazu na skupiny, které mohou obsahovat atomy halogenu v jakémkoli počtu až do perhalogenové úrovně.

G je výhodně zvolen ze skupiny sestávající z halogenu, OR^5 , alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkenyl s 5 až 7 atomy uhlíku, aryl se 6 až 10 atomy uhlíku a skupina CN . G je výhodněji halogen, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkenyl s 5 až 7 atomy uhlíku nebo aryl se 6 až 10 atomy uhlíku.

Dolní index g, představující počet substituentů G, je 0 až 4, výhodněji 0 až 2, kromě halogenu, který může

být použit až do perhalogenové úrovně.

Q je výhodně zvolen ze skupiny sestávající z alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylu se 3 až 8 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylu se 2 až 5 atomy uhlíku, cykloalkenylu s 5 až 8 atomy uhlíku, skupiny CO_2R^5 , skupiny $=\text{O}$, skupiny OH , halogenu, skupiny $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ a skupiny $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^8$. Q je výhodněji alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, haloalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 5 atomy uhlíku, cykloalkenyl s 5 až 8 atomy uhlíku nebo halogen.

Předložený vynález také zahrnuje farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce (I). Vhodné farmaceuticky přijatelné soli jsou odborníkovi v oboru dobře známy a zahrnují základní soli anorganických a organických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina methansulfonová, kyselina trifluormethansulfonová, kyselina sulfonová, kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina mléčná, kyselina oxalová, kyselina jantarová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina fenyloctová a kyselina mandlová. Navíc farmaceuticky přijatelné soli zahrnují soli kyselin s anorganickými bázemi, jako jsou soli obsahující kationty alkalických kovů (např., Li^+ , Na^+ nebo K^+), kationty kovů alkalických zemin (např., Mg^{+2} , Ca^{+2} nebo Ba^{+2}), amoniový kation, stejně jako soli organických bází, včetně alifatických a aromatických substituovaných amoniových a

kvarterních amonných kationtů, jako jsou soli pocházející z protonace nebo peralkylace triethylaminu, N,N-diethylaminu, N,N-dicyklohexylaminu, pyridinu, N,N-dimethylaminopyridinu (DMAP), 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu (DABCO), 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-enu (DBN) a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU).

Četné sloučeniny obecného vzorce (I) mají asymetrické atomy uhlíku a mohou tedy existovat v racemických a opticky aktivních formách. Způsoby štěpení enantiomerních a diastereomerních směsí jsou odborníkovi v oboru dobře známy. Předložený vynález zahrnuje jakékoli racemicky nebo opticky aktivní formy sloučenin popsanych obecným vzorce (I), které mají vazebnou aktivitu na progesteronovém receptoru.

Nejvýhodnější 2-imino-1,3-thiazolidiny a homology 2-imino-1,3-thiazolidinů s rozšířeným kruhem podle tohoto vynálezu jsou následující:

(4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidin,

(4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidin,

(4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazolidin,

(4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-cyklopentyl-4-isobutyl-1,3-thiazolidin,

(4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-4-isopropyl-
-1,3-thiazolidin,

(4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-cyklopentyl-4-iso-
propyl-1,3-thiazolidin,

(4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-4-isopro-
pyltetrahydro-2H-1,3-thiazin,

(4S)-2-(4-nitro-1-naftylimino)-3-cyklopentyl-4-((1R)-1-
-hydroxyethyl)-1,3-thiazolidin;

2-(4-kyan-2-methylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-aza-
spiro[4.4]nonan,

2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-aza-
spiro[4.4]nonan,

2-(4-kyanfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]-
nonan,

2-(4-kyan-2-methylfenylimino)-1-isobutyl-3-thia-1-azaspi-
ro[4.4]nonan,

2-(4-kyan-2,3-dimethylfenylimino)-1-isobutyl-3-thia-1-aza
spiro[4.4]nonan,

2-(4-kyan-2-methylfenylimino)-1-(1-ethyl-1-propyl)-3-thia-
azaspiro[4.4]nonan,

2-(4-kyan-1-naftylimino)-1-isobutyl-3-thia-1-azaspi-
ro[4.4]nonan,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-(prop-2-en-1-yl)-3-thia-1-
-azaspiro[4.4]nonan,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-isopropyl-3-thia-1-azaspi-
ro[4.4]nonan,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-isobutyl-3-thia-1-azaspi-
ro[4.4]nonan,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-aza-
spiro[4.4]nonan,

2-(3-methyl-4-nitrofenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-aza-
spiro[4.4]nonan,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-cyklohexyl-3-thia-1-aza-
spiro[4.4]nonan,

2-(2,3-dimethyl-4-nitrofenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-
-azaspiro[4.4]nonan a

2-(4-kyan-2,3-dimethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-
-azaspiro[4.4]nonan.

Nejvýhodnějšími thiazolidin-4-ony podle tohoto
 vynálezu jsou následující sloučeniny:

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-
-4-on,

2-(3-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-
-4-on,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-on,

2-(3-methyl-4-nitrofenylimino)-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-on,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-methyl-1-butyl)-1,3-thiazolidin-4-on,

2-(3-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-methyl-1-butyl)-1,3-thiazolidin-4-on,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(1-cyklohexyl-1-ethyl)-1,3-thiazolidin-4-on,

2-(3-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(1-cyklohexyl-1-ethyl)-1,3-thiazolidin-4-on,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-ethyl-1-butyl)-1,3-thiazolidin-4-on,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-5-methylen-1,3-thiazolidin-4-on a

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-5-methyl-1,3-thiazolidin-4-on.

Nejvýhodnějšími oxazolidiny podle tohoto vynálezu jsou následující sloučeniny:

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-4,4-dimethyl-1,3-oxazolidin,

1-cyklopentyl-2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonan,

1-cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonan a

1-cyklohexyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonan.

Terapeutická činidla podle tohoto vynálezu se mohou použít samotná nebo souběžně s jinými terapiemi. například pokud se použijí jako v A1 nebo A2, může se činidlo použít v kombinaci se zdrojem vápníku, vitamínem D nebo analogy vitamínu D a/nebo antiresorpčními terapiemi, jako je estrogenová substituční terapie se zdrojem fluoridu, léčba kalcitoninem nebo analogem kalcitoninu nebo léčba bisfosfonáty, jako je alendronát. Pokud se použije jako v B1 až B7, může se činidlo použít s terapiemi jako je estrogenová substituční terapie. Pokud se použije jako v C1 až C16, E1 až E3 nebo F1 nebo F2, může se činidlo použít souběžně s terapiemi jako je estrogenová substituční terapie a/nebo agonsta gonadotropin uvolňujícího hormonu. pokud se použije jako v G1 nebo G2, může se činidlo použít souběžně s terapiemi jako je androgen.

Způsob podle tohoto vynálezu je zamýšlen k využití k léčbě stavů zprostředkovaných progesteronovým receptorem jak u lidí, tak jiných savců.

Sloučeniny se mohou podávat orálně, dermálně, parenterálně, injekčně, inhalačně nebo ve sprayi, nebo sublingválně, rektálně nebo vaginálně ve formulacích

dávkové jednotky. Pojem „podán injekčně“ zahrnuje intravenosní, intraartikulární, intramuskulární, subkutánní a parenterální injekce, stejně jako použití infusních postupů. Dermální podání může zahrnovat topickou aplikaci nebo transdermální podání. Spolu s jedním nebo více netoxickými farmaceuticky přijatelnými nosiči a, pokud je to žádoucí, dalšími aktivními složkami může být přítomna jedna nebo více sloučenin.

Prostředky zamýšlené k orálnímu podání se mohou připravit podle kteréhokoli vhodného postupu známého v oboru pro výrobu farmaceutických prostředků. Takové prostředky mohou obsahovat jedno nebo více činidel zvolených ze skupiny sestávající z ředidel, sladidel, příchutí, barviv a konzervancií k poskytnutí chutných prostředků.

Tablety obsahují aktivní složku ve směsi s netoxickými farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami, které jsou vhodné pro výrobu tablet. Těmito pomocnými látkami mohou být například inertní ředidla, jako je uhličitan vápenatý, uhličitan sodný, laktosa, fosforečnan vápenatý nebo fosforečnan sodný; granulační a desintegrační činidla, například kukuřičný škrob nebo kyselina alginová; a pojiva, například stearat hořečnatý, kyselina stearová nebo mastek. Tablety mohou být nepotahované nebo mohou být potahované známými postupy k oddálení desintegrace a adsorpce v gastrointestinálním traktu a tím poskytnout prodlouženého účinku po delší dobu. Například se může použít materiál oddalující nástup účinku jako je glycerylmonostearat nebo glyceryldistearat. Tyto sloučeniny mohou být také připraveny v tuhé formě s rychlým uvolňováním.

Prostředky pro orální použití mohou být také předloženy jako tuhé želatinové kapsle, ve kterých je aktivní složka smísena s inertním tuhým ředidlem, například uhličitanem vápenatým, fosforečnanem vápenatým nebo kaolinem, nebo jako měkké želatinové kapsle, ve kterých je aktivní složka smísena s vodou nebo olejovým prostředím, například olejem z podzemnice olejné, tekutým parafinem nebo olivovým olejem.

Rovněž mohou být použity vodné suspenze obsahující aktivní materiály ve směsi s pomocnými látkami vhodnými pro výrobu vosných suspenzí. Takovými pomocnými látkami jsou suspenzační činidla, například karboxymethylcelulosa, methylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa, alginat sodný, polyvinylpyrrolidon, tragant a arabská guma; dispergačními nebo zvlhčovacími činidly mohou být přirozeně se vyskytující fosfatidy, například lecithin, nebo odpovídající produkty ethylenoxidu s mastnými kyselinami, například polyoxyethylenstearat, nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s alifatickými alkoholy s dlouhým řetězcem, například heptadekaethylenoxycetanol, nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s částečnými estery odvozenými od mastných kyselin a hexitolu, jako je polyoxyethylensorbitolmonooleat, nebo kondenzační produkty ethylenoxidu s částečnými estery odvozenými od mastných kyselin a anhydridů hexitolu, například polyethylensorbitanmonooleat. Vodné suspence mohou také obsahovat jedno nebo více konzervancí, například ethyl- nebo n-propyl-, p-hydroxybenzoat, jedno nebo více barviv, jednu nebo více příchutí a jedno nebo více sladidel, jako je sacharosa nebo sacharin.

Dispersibilní prášky a granule vhodné pro

přípravu vodných suspenzí přidáním vody poskytují aktivní složku ve směsi s dispergačním nebo zvlhčovacím činidlem, suspenzačním činidlem a jedním nebo více konzervancií. Vhodná dispergační nebo zvlhčovací činidla jsou uvedena v příkladech již uvedených výše. Mohou být přítomny také další pomocné látky, například sladidla, příchutě a barviva.

Sloučeniny mohou být také ve formě nevodných kapalných prostředků, např. olejových suspenzí, které mohou být formulovány suspendováním aktivních složek v rostlinném oleji, například arašídovém oleji, olivovém oleji, sezamovém oleji nebo oleji z podzemnice olejné, nebo v minerálním oleji jako je kapalný parafin. Olejové suspenze mohou obsahovat zahušťovadlo, například včelí vosk, tuhý parafin nebo cetylalkohol. K poskytnutí chutných prostředků mohou být přidána sladidla, jako sladidla uvedená výše, a příchutě. Tyto prostředky mohou být konzervovány přidáním antioxidantů, jako je kyselina askorbová.

Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu mohou být také ve formě emulzí olej ve vodě. Olejovou fází může být rostlinný olej, například olivový olej nebo arašídový olej, nebo minerální olej, například kapalný parafin nebo jejich směsi. Vhodnými emulgačními činidly mohou být přirozeně se vyskytující gummy, například arabská guma tragant, přirozeně se vyskytující fosfatidy, například lecitin ze sójových bobů, a estery nebo částečné estery odvozené od mastných kyselin a anhydridů hexitolu, například sorbitanmonooleat, a kondenzačních produktů uvedených částečných esterů s ethylenoxidem, například polyoxyethylensorbitanmonooleat. Emulze mohou také

obsahovat sladidla a příchutě.

Sirupy a elixíry mohou být formulovány se sladidly, například glycerolem, propylenglykolem, sorbitolem nebo sacharosou. Takové formulace mohou také obsahovat demulgens, konzervans a příchut a barvivo.

Sloučeniny mohou také být podávány ve formě čípků pro rektální nebo vaginální podání léčiva. Prostředky mohou být připraveny mísením léčiva s vhodnou nedráždivou pomocnou látkou, která je při běžných teplotách tuhá, ale kapalná při rektální nebo vaginální teplotě a tudíž v rektu nebo vagině roztaje k uvolnění léčiva. Takové materiály zahrnují kakaové máslo a polyethylenglykoly.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou také být podávány transdermálně za použití postupů odborníkovi v oboru známých (viz například Chien; "Transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp a kol., WO 94/04157 3. březen 1994). Například roztok nebo suspenze sloučeniny obecného vzorce (I) ve vhodném těkavém rozpouštědle případně obsahujícím činidla usnadňující penetraci může být kombinována s dalšími přísadami známými odborníkovi v oboru, jako jsou matricové materiály a baktericida. Po sterilizaci se výsledná směs může formulovat známými postupy do dávkových forem. Navíc zpracováním emulgačním činidlem nebo vodou může být roztok nebo suspenze sloučeniny obecného vzorce (I) formulován do locia nebo balzámu.

Vhodná rozpouštědla pro zpracování transdermálního systému podání jsou odborníkovi v oboru známa a zahrnují nižší alkoholy, jako je ethanol nebo isopropyl-

alkohol, nižší ketonu, jako je aceton, estery nižších karboxylových kyselin, jako je ethylacetat, polární ethery, jako je tetrahydrofuran, nižší uhlovodíky, jako je hexan, cyklohexan nebo benzen, nebo halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, trichlortrifluorethan nebo trichlorfluorethan. Vhodná rozpouštědla mohou také zahrnovat směsi jednoho nebo více materiálů zvolených z nižších alkoholů, nižších ketonů, esterů nižších karboxylových kyselin, polárních etherů, nižších uhlovodíků a halogenovaných uhlovodíků.

Vhodné materiály usnadňující penetraci pro systémy transdermálního podání jsou odborníkovi v oboru známy a zahrnují například monohydroxy- nebo polyhydroxy-alkoholy, jako je ethanol, propylenglykol nebo benzyl-alkohol, nasycené nebo nenasycené alifatické alkoholy s 8 až 18 atomy uhlíku, jako je laurylalkohol nebo cetylalkohol, nasycené nebo nenasycené mastné kyseliny s 8 až 18 atomy hlíku, jako je kyselina stearová, estery nasycených nebo nenasycených mastných kyselin až s 24 atomy uhlíku, jako jsou methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, n-butyl-, sek.-butyl-, isobutyl-, terc.-butyl- nebo monoglycerinestery kyseliny octové, kyseliny kapronové, kyseliny laurové, kyseliny myristinové, kyseliny stearové nebo kyseliny palmitové, nebo diestery nasycených nebo nenasycených dikarboxylových kyselin celkem až s 24 atomy uhlíku, jako je diisopropyladipat, diisobutyladipat, diisopropylsebakat, diisopropylmaleat nebo diisopropyl-fumarat. Další materiály usnadňující penetraci zahrnují deriváty fosfatidylu, jako je lecithin nebo cefalin, terpeny, amidy, ketony, močoviny a jejich deriváty a ethery, jako je dimethylisosorbid- a diethylenglykol-monoethylether. Vhodné prostředky usnadňující penetraci

mohou také zahrnovat směsi jednoho nebo více materiálů zvolených z monohydroxy- nebo polyhydroxyalkoholů, nasycených nebo nenasycených alifatických alkoholů s 8 až 18 atomy uhlíku, nasycených nebo nenasycených mastných kyselin s 8 až 18 atomy uhlíku, esterů nasycených nebo nenasycených mastných kyselin až s 24 atomy uhlíku, diesterů nasycených nebo nenasycených dikarboxylových kyselin celkem až s 24 atomy uhlíku, derivátů fosfatidylu, terpenů, amidů, ketonů, močovin a jejich derivátů a etherů.

Vhodné pojivové materiály pro systémy transdermálního podání jsou odborníkovi v oboru známy a zahrnují polyakrylaty, silikony, polyuretany, blokové polymery, styrenbutadienové kopolymery a přírodní a syntetické pryže. Jako matricové složky mohou být také použity ethery celulosy, derivatizované polyethyleny a křemičitany. Ke zvýšení viskozity matrice mohou být také přidány další přísady, jako jsou viskózní pryskyřice nebo oleje.

Pro všechny režimy použití zde popsané pro sloučeniny obecného vzorce (I) bude denní dávkový režim výhodně od 0,01 do 200 mg/kg celkové tělesné hmotnosti. Denní dávka pro injekční podání, včetně intravenózního, intramuskulárního, subkutánního a parenterálních injekcí a použití při infuzních technikách bude výhodně od 0,01 do 200 mg/kg celkové tělesné hmotnosti. Denní rektální dávkový režim bude výhodně od 0,01 do 200 mg/kg celkové tělesné hmotnosti. Denní vaginální dávkový režim bude výhodně od 0,01 do 200 mg/kg celkové tělesné hmotnosti. Denní topický dávkový režim bude výhodně od 0,1 do 200 mg podávaných jednou až čtyřikrát denně. Transdermální koncentrace bude výhodně taková, jaká se požaduje k udržení denní dávky od

0,01 do 200 mg/kg. Denní inhalační dávkový režim bude výhodně od 0,01 do 10 mg/kg celkové tělesné hmotnosti.

Odborník v oboru zjistí, že jednotlivý způsob podání bude záviset na různých faktorech, které všechny jsou při podávání terapeutik považovány za rutinní. Rovněž se však bude mít za to, že specifická dávková hladina pro daného pacienta bude záviset na různých faktorech včetně aktivity použité specifické sloučeniny, věku pacienta, tělesné hmotnosti pacienta, celkovém zdravotním stavu pacienta, pohlaví pacienta, stravě pacienta, čase podání, cestě podání, rychlosti vylučování, kombinaci léčiv a závažnosti léčeného stavu, výčet tím však není omezen. Odborník v oboru dále zjistí, že optimální průběh léčby, tj. způsob léčby a počet denních dávek sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli podaný za definovaný počet dní může být odborníkem v oboru určen pomocí obvyklých léčebných testů.

Veškeré obsahy všech přihlášek vynálezů, patentů a publikací citovaných zde výše a dále je zde zahrnut formou odkazu.

Sloučeniny obecného vzorce (I) se mohou připravit použitím známých chemických reakcí a postupů ze známých sloučenin (nebo z výchozích materiálů, které naopak jsou vytvořitelné ze známých sloučenin) pomocí postupů přípravy uvedených dále stejně jako pomocí dalších reakcí a postupů známých odborníkovi v oboru. Následující obecné postupy přípravy jsou však předloženy k usnadnění syntézy sloučenin podle tohoto vynálezu s tím, že detailnější příklady jsou předloženy v experimentální části. Příklady jsou pouze pro ilustraci a nejsou zamýšleny, ani nemají být vykládány,

žádnýmukoli omezení vynálezu.

Seznam zkratek a akronym

Jak je zde použito, mají následující termíny uvedené významy.

AcOH kyselina octová

anh bezvodý

BOC terc.-butoxykarbonyl

DBU 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en

DIBAL diisobutylaluminumhydrid

DME 1,2-dimethoxyethan

DMF N,N-dimethylformamid

DMSO dimethylsulfoxid

EtOAc ethylacetat

EtOH ethanol (100%)

Et₂O diethylether

Et₃N triethylamin

KMnO₄ manganistan draselný

Magnosil[®] MgSiO₃ .x H₂O

m-CPBA kyselina 3-chlorperoxybenzoová

MeOH methanol

pet. ether petrolether (teplota varu 30 až 60 °C)

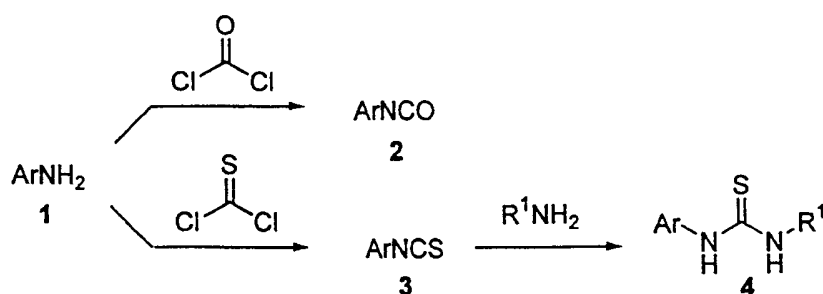
THF tetrahydrofuran

TFA kyselina trifluoroctová

Obecné způsoby přípravy

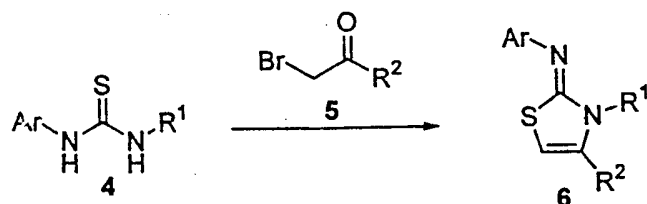
Arylaminy, arylisokyanaty, arylisothiokyanaty, nesymetrické arylthiomočoviny, dichloridy arylisokyanatů a 2-arylimino-1,3-heterocykly se mohou syntetizovat za použití známé metodologie (Katritzky, a kol., Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Pergamon Press: Oxford, UK (1984). March. Advanced Organic Chemistry, 3. vydání; John Wiley: New York (1985)). Například arylisokyanaty (2) jsou dostupné z reakce fosgenu nebo ekvivalentu fosgenu, jako je karbonyldiimidazol, difosgen nebo trifosgen, a arylisothiokyanaty (3) jsou dostupné z reakce arylaminu s thiofosgenem nebo ekvivalentem thiofosgenu, jako je thiokarbonyldiimidazol (schéma I). Rovněž mnohé arylisokyanaty a arylisothiokyanaty jsou komerčně dostupné. Reakce arylisothiokyanatu s primárním aminem poté poskytne thiomočovinu 4 (Hahn a kol., Han'guk Nonghwa Hakhoechi, 40, 139 (1997); Dürr, US patent č. 4 079 144; Enders, US patent č. 4 148 799).

Schéma I



Jak je ukázáno ve schématu II, reagují thiomochoviny s α -haloketony, např. α -bromoketonem 5, k získání, po dehydrataci, thiazolinu 6 (Hahn a kol., Han'guk Nonghwa Hakhoechi, 40, 139 (1997); Dürr, US patent č. 4 079 144; Enders, US patent č. 4 148 799).

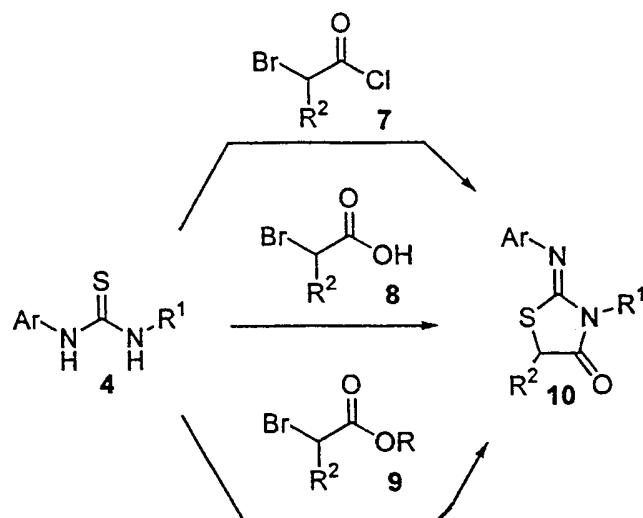
Schéma II



Podobně reagují thiomochoviny s halogenidy α -halogenových kyselin (Giri a kol., Asian J. Chem., 4, 785 (1992); Lakhan a kol., Agric. Biol. Chem., 46, 557 (1982)), α -halogenovými kyselinami (Dogam a kol., Spectrosc. Lett. 16, 499 (1983); Seada a kol., Indian J. Heterocycl. Chem., 3, 81 (1993)) a α -halogenestery (Seada a kol., Indian J. Heterocycl. Chem., 3, 81 (1993)) k získání 4-thiazolidinonů 10.

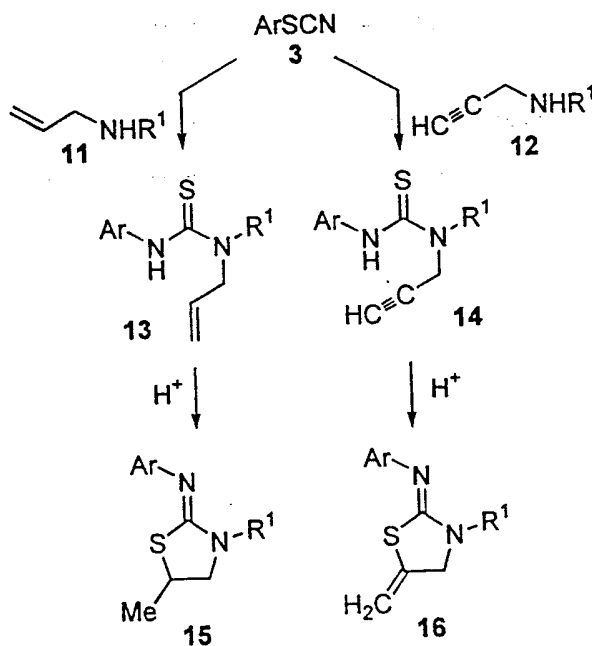
Schéma III

- 40 -



Arylisothiokyanaty 3 také reagují s allylaminy (Tsoi a kol., Zh. Org. Khim., 19, 2605 (1983)) a propargylaminy (Azerbaev a kol., Khim. Geterotsikl. Soedin: 471 (1972)) k vytvoření odpovídajících thiomocovin, které po zpracování kyselinou poskytnou thiazolidiny substituované v poloze 5 (Schéma IV).

Schéma IV



Arylisothiokyanaty se také mohou nechat reagovat

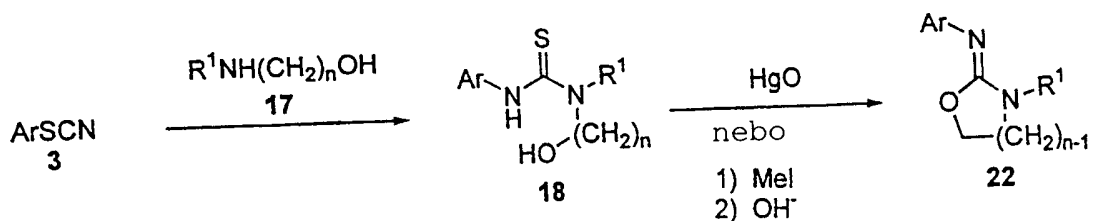
s hydroxylaminy 17 k vytvoření N-hydroxyalkylthiomočoviny 18 (Schéma V). Zpracování thiomočoviny kyselinou pak poskytne 2-imino-1,3-heterocyklus 19 (Jen a kol., J. Med. Chem., 18, 90 (1975); Tyukhteneva a kol., Khim. Geterotsikl. Soedin., 12, 1629 (1985); Olszenko-Piontkowa a kol., Org. Prep. Proced. Int., 3, 27 (1971)). Reakce hydroxyalkylthiomočoviny 18 s SOCl_2 poskytne chloralkylový analog 20, který po zpracování bází cyklizuje k získání heterocyklu 19 (Cherbuliez a kol., Helv. Chim. Acta, 50, 331 (1967); Felix a kol., US patent č. 4 806 653).

Schéma V

báze

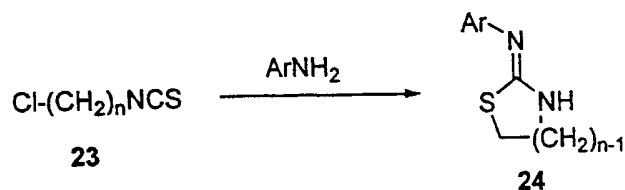
Alternativně, jak je uvedeno ve schématu VI, se zpracováním N-hydroxyalkylthiomočoviny 18 buď HgO nebo alkylačním činidlem, jako je methyljodid, následovaným bází, získá odpovídající heterocyklus obsahující kyslík (Jen a kol., J. Med. Chem., 18, 90 (1975); Ignatova a kol., Khim. Geterotsikl. Soedin., 354 (1974)).

Schéma VI



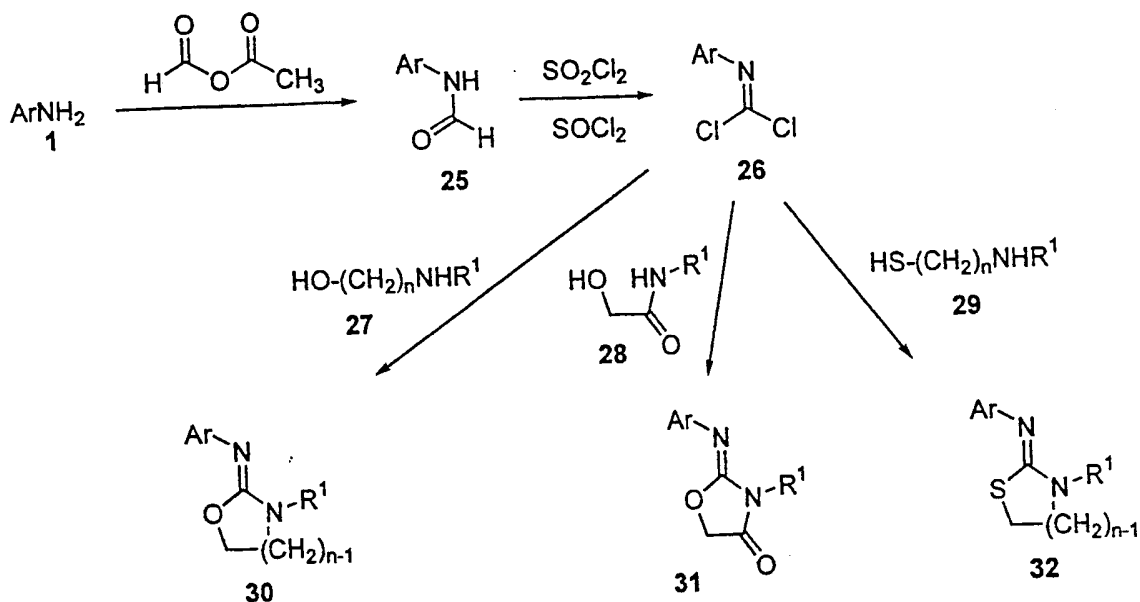
O chloralkylisothiokyanatech existují zprávy, že reagují s arylaminy k poskytnutí odpovídajících 2-fenylimino-1,3-heterocyklů obsahujících síru (Sagner a kol., US patent č. 3 651 053; ibid. US patent č. 3 737 536).

Schéma VII



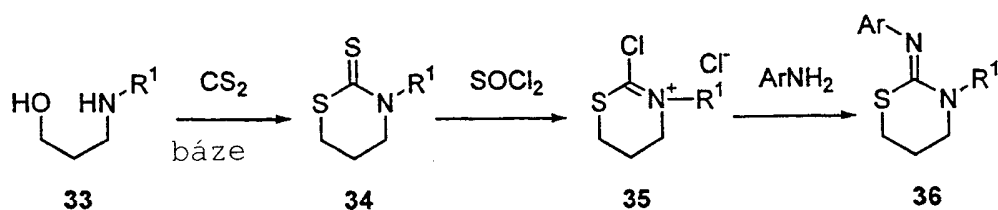
Arylaminy reagují se zdrojem formylace, jako je anhydrid kyseliny mravnčí, k vytvoření formanilidu 25, který poté může být oxidativně převeden na dichlorid arylisokyanidu (Ferchland a kol., DE 3 134 134; k přehledu viz: Kuehle a kol., Angew. Chem., 79, 663 (1967)). Dichloridy arylisokyanidů 26 reagují s hydroxylaminy 27 k poskytnutí 2-fenylimino-1,3-heterocyklů obsahujících kyslík 30 (Wollweber US patent č. 3 787 575; ibid. US patent č. 3 686 199) a s hydroxylamidem 28 k poskytnutí thiazolidinu 31. Navíc u dichloridů arylisokyanidů bylo ukázáno, že reagují s aminomerkaptany 29 k získání 2-fenylimino-1,3-heterocyklů obsahujících síru 32 (Thibault francouzský patent č. 1 510 015).

Schéma VIII



Zpracování hydroxylaminů s CS₂ za přítomnosti báze povede ke vzniku 1,3-thiaza-2-thionu (Schéma IX). Existují zprávy, že thion **34** reaguje s SOCl₂ k poskytnutí hydroskopicky labilního meziprojektu **35**, který při zpracování arylaminem poskytne 2-imino-1,3-heterocyklus obsahující síru (Hanefeld a kol., Arch. Pharm., 318, 60 (1985); ibid 321, 199 (1988)).

Schéma IX



2-Imino-1,3-heterocykly obsahující jak kyslík, tak síru mohou být dále zpracovány. Například tedy jak je ukázáno ve schématu X, zpracování 2-fenylimino-1,3-hete-

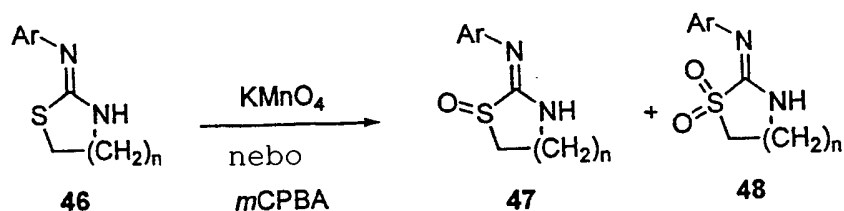
rocyklů nesubstituovaných na N3 elektrofilu, typicky za přítomnosti báze, poskytne produkt substituovaný na N3 (Ambartsumova a kol., Chem. Heterocykl. Compd., 33, 475 (1197); Mizrakh a kol., Khim. Geterotsikl. Soedin., 563 (1190); Olszenko-Piontkowa a kol., Org. Prep. Proced. Int., 3, 27 (1971)).

Schéma X

X = O nebo S

Navíc, jak je ukázáno ve schématu XI, 2-imino-1,3-heterocykly obsahující síru se mohou oxidovat na sulfoxid nebo sulfon (Chizhevskaya a kol., Khim. Geterotsikl. Soedin., 96 (1971); Pandey a kol., J. Indian Chem. Soc., 49, 171 (1972)).

Schéma XI



Detailní experimentální postupy

Detailní postupy přípravy sloučenin podle tohoto vynálezu jsou poskytnuty v následujících detailních syntetických postupech. V tabulkách sloučenin, které budou následovat, se syntéza každé sloučeniny provede podle odkazu na tyto příkladné kroky přípravy.

Příklady provedení vynálezu

Všechny reakce se provádějí ve skelném nádobí vysušeném plamenem nebo v peci za přetlaku suchého argonu nebo suchého dusíku a míchají se magneticky, pokud není uvedeno jinak. Citlivé kapaliny a roztoky se přenesou stříkačnou nebo kanylou a zavedou se do reakčních nádob přes pryžové přepážky. Reagencia komerční jakosti a rozpouštědla se použijí bez dalšího čištění.

Pokud není uvedeno jinak, odkazuje pojem „odpaření za sníženého tlaku“ na použití Buchiho rotačního odpařovače při tlaku přibližně 2 kPa. Odpaření z baňky do baňky se provedou pomocí límcové baňky firmy Aldrich a v těchto případech teploty odkazují na teploty v sušárně. Všechny teploty jsou uvedeny ve stupních celsia ($^{\circ}C$). Pokud není uvedeno jinak, jsou všechny díly a procenta uváděna objemově.

Chromatografie na tenké vrstvě (TLC) se provádí na 250 μ m deskách silikagelu 60A F-254 na skle předem potažených prostředkem Whatman®. Visualizace desek se provede jedním nebo více z následujících postupů: (a) ultrafialové ozáření, (b) expozice jodovým parám, (c) ponoření desky do 10% roztoku kyseliny fosfomolybdenové v ethanolu následované zahřátím, (d) ponoření desky do roztoku síranu cernatého následované zahřátím a/nebo (e) ponoření desky do kyselého ethanolového roztoku 2,4-di-nitrofenylhydrazinu následované zahřátím. Sloupcová chromatografie (blesková chromatografie) se provádí za použití silikagelu o velikosti částic 0,038 až 0,065 mm EM Science®. Rotační chromatografie se provádí za použití předem odlitých desek oxidu křemičitého (Alltech®) od firmy Harrison Research Chromatotron.

Teploty tání (t.t.) se stanoví za použití přístroje pro stanovení teploty tání Thomas-Hoover nebo automatického přístroje pro stanovení teploty tání Mettler FP66 a jsou neupraveny. Fourierova transformační infra-červená spektra se získají za použití spektrofotometru Mattson 4020 Galaxy Series.

Protonová (^1H) nukleární magnetická resonanční (NMR) spektra se měří pomocí spektrometru General Electric GN-Omega 300 (300 MHz) buď s pomocí Me_4Si (δ 0,00) nebo residuálního protonovaného rozpouštědla (CHCl_3 δ 7,26; MeOH δ 3,30; DMSO δ 2,49) jako standardu. Uhlíková (^{13}C) NMR spektra se měří pomocí spektrometru General Electric GN-Omega 300 (75 MHz) s rozpouštědlem (CDCl_3 δ 77,0; MeOD-d_3 ; δ 49,0; DMSO-d_6 δ 39,5) jako standardu.

Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením (MS) a hmotnostní spektra s vysokým rozlišením (HRMS) se získají jako hmotnostní spektra elektronového dopadu (EI), chemické ionizace (CI) nebo jako hmotnostní spektra bombardování atomy (FAB). Hmotnostní spektra elektronového dopadu (EI-MS) se získají pomocí hmotnostního spektrometru Hewlett Packard 5989A vybaveného sondou Vacumetrics Desorption Chemical Ionization Probe pro zavádění vzorku. Zdroj iontů se udržuje při teplotě 250 °C. Ionizace dopadem elektronu se provádí elektronovou energií 70 eV a zachytávacím proudem 300 μ A. Sekundární iontová hmotnostní spektra (FAB-MS) kapalného cesia, což je novější verze bombardování rychlými atomy, se získají za použití spektrometru Kratos Concept 1-H. Chemická ionizační hmotnostní spektra (CI-MS) se získají za použití přístroje Hewlett Packard MS-Engine (5989A) s methanem nebo amoniakem jako reagenčním plynem ($1,33 \times 10^{-4}$ až $3,33 \times 10^{-4}$ Pa). Sonda pro přímou inzerční desorpční chemickou ionizaci (DCI) (Vacumetrics, Inc.) se aktivuje 0 až 1,5 ampéry po dobu 10 sekund a udržuje se při 10 ampérách dokud se všechny stopy vzorku neodpaří (přibližně 1 až 2 minuty). Spektra se skanují od 50 do 800 amu za 2 sekundy na skan. HPLC – elektroprayová hmotnostní spektra (HPLC ES-MS) se získají za použití HPLC Hewlett Packard 1100 vybaveného kvartení pumpou, detektorem variabilních vlnových délek, sloupce C-18 a iontového zachytávacího hmotnostního spektrometru Finnigan LCQ s elektroprayovou ionizací. Spektra se skanují od 120 až 800 amu za použití proměnného iontového času podle počtu iontů ve zdroji. Plynová chromatografická – iontově selektivní hmotnostní spektra (GC-MS) se získají pomocí plynového chromatografu Hewlett Packard 5890 vybaveného HP-1 methylsilikonovým sloupcem (0,33 mM potah; 25 m x 0,2 mm) a přístrojem

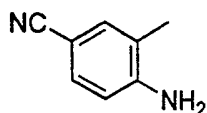
Hewlett Packard 5971 Mass Selective Detector (ionizační energie 70 eV).

Elementární analýzy prováděla firma Robertson Microlit Labs, Madison NJ. NMR spectra, LRMS, elementární analýzy a HRMS sloučenin byly konsistentní s přiřazenými strukturami.

Příklady příprav sloučenin podle tohoto vynálezu jsou poskytnuty v následujících detailních syntetických postupech. V tabulkách sloučenin, které budou následovat, se syntéza každé sloučeniny provede podle odkazu na tyto příkladné kroky přípravy.

A. Syntéza iminových prekurzorů

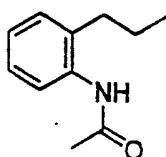
A1a. Obecný způsob syntézy anilinů z nitrobenzenů. Syntéza 4-kyan-2-methylanilinu.



4-Kyan-2-methylanilin se syntetizuje jak bylo popsáno výše (J. Med. Chem., 34, 3295 (1991)): K roztoku 3-methyl-4-nitrobenzonitril (2,0 g, 12,34 mmol) v kyselině octové (20 litrů) se po kapkách přidá roztok SnCl_2 (9,6 g, 49,38 mmol) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (20 ml). Po 3 hodinách míchání se směs opatrně přidá k nasycenému roztoku hydroxidu amonného (120 ml) při teplotě 0 °C. Výsledná směs se extrahuje ethylacetatem (4 x 30 ml). Spojené organické vrstvy se postupně promyjí vodou (30 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (30 ml), vysuší (síran sodný) a

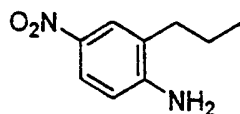
odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí bleskovou chromatografií (10% EtOAc/hex) k získání 4-kyan-2-methyl-anilinu jako bílé tuhé látky (1,48 g, 92 %): TLC (30% EtOAc v hexanu) R_f 0,23. Tento materiál se použije bez dalšího čištění.

A2a. Obecný způsob syntézy isothiokyanatů. Syntéza 4-nitro-2-n-propylisothiokyanatu.



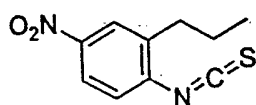
Krok 1

K roztoku 2-n-propylanilinu (8,91 g, 66 mmol) a triethylaminu (14 ml, 106 mmol) v dichlormethanu (60 ml) se po kapkách přidá anhydrid kyseliny octové (10,9 ml, 99 mmol). Výsledná směs se nechá přes noc míchat při teplotě místnosti a poté se zpracuje 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové (40 ml). Kyselá směs se extrahuje dichlormethanem (2 x 30 ml). Spojené organické vrstvy se postupně promyjí vodou (40 ml), 1N roztokem hydroxidu sodného (40 ml), vodou (40 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (40 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku. Výsledný prášek se vyčistí krystalizací (EtOAc) k získání 2-n-propylacetanilidu jako bílých jehliček (7,85 g, 67 %). TLC (30% EtOAc/hex) R_f 0,37.



Krok 2

K roztoku 2-n-propylacetanilidu (1,15 g, 6,50 mmol) v kyselině trifluoroctové (20 ml) se při teplotě -5°C přidá dusitan sodný (0,55 g, 6,50 mmol). Směs se nechá míchat při teplotě -5°C 3 hodiny, poté se zpracuje vodou (30 ml). Výsledný vodný roztok extrahuje ethylacetatem (3 x 20 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí 1N roztokem hydroxidu sodného (30 ml), vodou (30 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (40 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v koncentrovaném roztoku kyseliny chlorovodíkové (30 ml) a přes noc se zahřívá na teplotu 100°C . Výsledná směs se ochladí na teplotu 0°C pomocí ledové lázně, poté se hodnota pH opatrně upraví na 10 pomocí 50% roztoku hydroxidu sodného. Bázická směs se extrahuje ethylacetatem (4 x 30 ml). Spojené organické vrstvy se postupně promyjí vodou (30 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (40 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí bleskovou chromatografií (5% EtOAc/hex) k získání 2-n-propyl-4-nitroacetanilidu jako žluté tuhé látky (0,56 g, 48 %): TLC (20% EtOAc/hex) R_f 0,47.

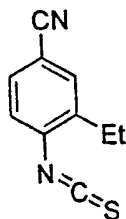


Krok 3

K roztoku 2-propyl-4-nitroacetanilidu (0,56 g, 0,31 mmol) v toluenu (30 ml) se po kapkách přidá thiofosgen (0,24 ml, 0,31 mmol). Směs se přes noc zahřívá na teplotu zpětného toku, poté se ochladí na teplotu místnosti a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí bleskovou chromatografií (1% EtOAc/hex) k získání 2-propyl-4-nitro-fenylisothiokyanatu jako žlutého oleje (0,65 g, 95 %): TLC

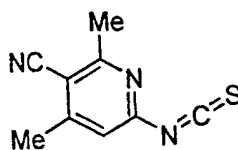
(20% EtOAc/hex) R_f 0,82.

A2b. Obecný způsob syntézy isothiokyanatů. Syntéza 4-kyan-2-ethylfenylisothiokyanatu.



K roztoku 4-amino-3-ethylbenzonitrilu (75 g, 0,51 mol) v toluenu (1 litr) se přidá thiofosgen, (43 ml, 0,56 mol, 1,1 ekviv.) pomalu pomocí stříkačky. Během 5 minut se vytvoří viskózní suspenze. Reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku a viskozita se zmenší. Reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku 5 hodin, poté se nechá ochladit na teplotu místnosti. Výsledná směs se odpaří za sníženého tlaku a odparek se zpracuje dichlormethanem (600 ml) a odpaří za sníženého tlaku k získání 4-kyan-2-ethylfenylisothiokyanatu jako světle hnědé krystalické látky (98 g, 100 %): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,18 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,69 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H); MS (CI-MS) m/z 189 ($(\text{M}+\text{H}^+)$).

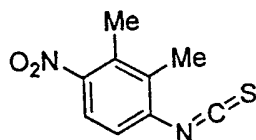
A2c. Obecný způsob syntézy isothiokyanatů. Syntéza 2,4-dimethyl-3-kyan-5-pyridylisothiokyanatu.



Suspenze 6-amino-3-kyan-2,4-dimethylpyridinu (0,1

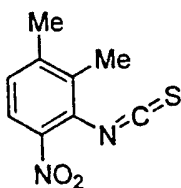
g, 0,68 mmol) v dichlormethanu (1 ml) se přidá k silně míchané směsi uhličitanu vápenatého (0,41 g, 4,11 mmol) ve směsi 1:2 voda:dichlormethan (9 ml celkem) při teplotě místnosti. Reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C a po kapkách se přidá thiofosgen (0,09 g, 0,78 mmol). Výsledná směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Výsledná vodná vrstva se zpětně extrahuje dichlormethanem (3 x 10 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (10 ml), vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií (oxid křemičitý, 10% EtOAc/hex) k získání 2,4-dimethyl-3-kyan-6-pyridylisothiokyanatu (0,12 g, 91 %): CI-MS m/z 190 ((M+H)⁺).

A2d. Obecný způsob syntézy isothiokyanatů. Syntéza 2,3-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanatu.



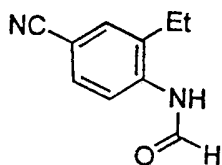
K roztoku 2,3-dimethyl-4-nitroanilinu (0,5 g, 1,0 ekviv.) v toluenu (50 ml) se přidá thiofosgen (0,3 ml, 1,3 ekviv.) a reakční směs se přes noc zahřívá na teplotu zpětného toku. Výsledná směs se odpaří za sníženého tlaku a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií (25% CH₂Cl₂/hex) k poskytnutí 2,3-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanatu jako světle žluté tuhé látky (0,30 g, 48 %): ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,39 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H); CI-MS m/z 200 ((M+H)⁺).

A2e. Obecný způsob syntézy isothiokyanatů. Syntéza 2,3-dimethyl-6-nitrofenylisothiokyanatu.



K roztoku 2,3-dimethyl-6-nitroanilinu (3,0 g, 1,0 ekviv.) v toluenu (150 25 ml) se přidá thiofosgen (2,5 ml, 1,8 ekviv.) a reakční směs se přes noc zahřívá na teplotu zpětného toku. Výsledná směs se odpaří za sníženého tlaku a odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií (10% CH₂Cl₂/hex) k poskytnutí 2,3-dimethyl-6-nitrofenylisothiokyanatu jako světle žluté tuhé látky (3,63 g, 95 %):
¹H NMR (CDCl₃) δ 2,39 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

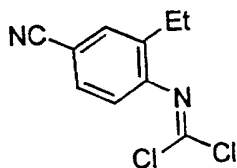
A3a. Obecný způsob syntézy dichloridů arylisonitrilu.
 Syntéza dichloridu 4-kyan-2-ethylfenylisokyanidu.



Krok 1

Anhydrid kyseliny octové (235 ml, 2,5 mol, 2,6 ekviv.) se přidá ke kyselině mravenčí (118 ml 3,1 mol, 3,2 ekviv.) a výsledný roztok se zahřívá na teplotu 60 °C 2 hodiny. Poté, co se reakční směs ochladí na teplotu místnosti se přidává roztok 4-amino-3-ethylbenzonitrilu (140 g, 0,96 mol) v bezvodém tetrahydrofuranu (700 ml) takovou rychlostí, aby reakční teplota nepřesáhla 45 °C (přibližně 20 minut). Když se výsledný roztok ochladí na teplotu místnosti, odpaří se za sníženého tlaku, zpracuje se 100%

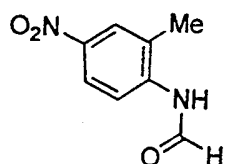
ethanolem (600 ml) a znovu se odpaří za sníženého tlaku k poskytnutí 4-kyan-2-ethylformanilidu jako světle hnědé tuhé látky (167 g, 100%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,13 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 2,48 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,89 (široký s, 1H).



Krok 2

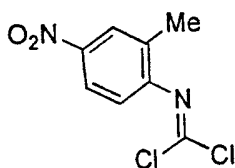
K roztoku 4-kyan-2-ethylformanilidu (167 g, 0,96 mol, 1,0 ekviv.) v SOCl_2 (525 ml, 6,05 mol, 6,3 ekviv.), který se ochladí na teplotu 0°C pomocí ledové lázně se stříkačkou přidá sulfurylchlorid (112 ml, 1,4 mol, 1,4 ekviv.). Chladicí lázeň se odstraní a reakční směs se přes noc zahřívá na teplotu 50°C . Výsledná směs se odpaří za sníženého tlaku, zpracuje se dichlormethanem (600 ml) a znovu odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v diethyletheru (800 ml) a zfiltruje se přes podložku z prostředku Magnosil® k získání dichloridu 4-kyan-2-ethylfenylisokyanidu jako oleje (210 g, 96 %): ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,13 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 2,49 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 7,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,35-8,40 (m, 2H).

A3b. Obecný způsob syntézy dichloridů arylisonitrilu.
 Syntéza dichloridu 2-methyl-4-nitrofenylisokyanidu.



Krok 1

Anhydrid kyseliny octové (400 ml, 4,26 mol, 2,6 ekviv.) se přidá ke kyselině mravenčí (200 ml, 5,25 mol, 3,2 ekviv.) a výsledný roztok se zahřívá na teplotu 60 °C 5 2,25 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidává roztok 2-methyl-4-nitroanilinu (152 g, 1,64 mol, 1,0 ekviv.) v bezvodém tetrahydrofuranu (1,2 litru) takovou rychlostí, aby reakční teplota nepřesáhla 45 °C (přibližně 30 minut). Když výsledný roztok vychladne na teplotu místnosti odpaří se za sníženého tlaku na polovinu svého objemu a reakční produkt se odstraní filtrací, čímž se získá 2-methyl-4-nitroformanilid jako světle hnědá tuhá látka (295 g, 100 %): ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,31 (s, 3H) 8,03 (m, 2H), 8,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,39 (široký s, 1H), 9,94 (široký s, 1H).

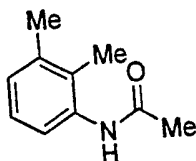


Krok 2

SOCl_2 (525 ml, 6,05 mol, 6,3 ekviv.) se přidá k 2-methyl-4-nitroformanilidu (167 g, 0,96 mol) a výsledný roztok se ochladí na teplotu 0 °C. Stříkačkou se přidá sulfurylchlorid (112 ml, 1,4 mol, 1,4 ekviv.), chladicí lázeň se odstraní a reakční směs se zahřívá na teplotu 60 °C 4 hodiny, poté se přes noc nechá vychladnout na teplotu

místnosti. Reakční směs se odpaří na poloviční objem za sníženého tlaku a výsledná suspenze se odfiltruje. Tuhé látky se promyjí roztokem 50% Et₂O/hex k získání dichloridu 2-methyl-4-nitrofenylisokyanidu jako žluté tuhé látky (323 g, 85 %): ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,19 (s, 3H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,2 (s, 1H).

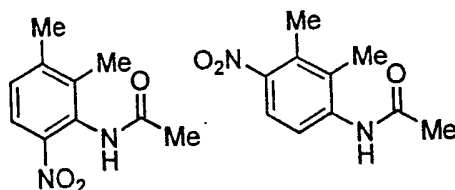
A4a. Obecný způsob syntézy nitroanilinů z anilinů. Syntéza 2,3-dimethyl-6-nitroanilinu a 2,3-dimethyl-4-nitroanilinu.



Krok 1

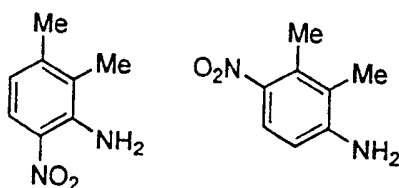
K roztoku 2,3-dimethylanilinu (1,1 ml, 1,00 ekviv.) a triethylaminu (1,5 ml, 1,30 ekviv.) v dichlormethanu (15 ml) při teplotě 0 °C se během 30 minut přidá acetylchlorid (0,73 ml, 1,25 ekviv.). Reakční směs se nechá míchat přes noc při teplotě místnosti, poté se zpracuje 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové (10 ml) a dichlormethanu (25 ml). Výsledná směs se extrahuje ethylacetatem (3 x 25 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové (2 x 25 ml), vodou (2 x 25 ml), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 25 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (2x25 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku k získání 2,3-dimethylacetanilidu jako bílé tuhé látky (1,25 g, 93 %):

¹H NMR (CDCl₃) δ 2,05 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,02 (zřejmý t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H).



Krok 2

K roztoku 2,3-dimethylacetanilidu (14,0 g, 1,0 ekviv.) v koncentrované kyselině sírové (35 ml) při teplotě 0 °C se během 30 minut přidá kyselina dusičná (5,1 ml, 1,25 ekviv.). Výsledná směs se nechá míchat při teplotě místnosti 15 minut, poté se zpracuje ledovou vodou (500 ml) k vytvoření žluté sraženiny. Tuhé látky se odstraní a promyje vodou k poskytnutí směsi v poměru 1:1 2,3-dimethyl-6-nitroacetanilidu a 2,3-dimethyl-4-nitroacetanilidu (16,0 g, 90 %): ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,15 (s, 1,5H), 2,22 (s, 1,5H), 2,37 (s, 1,5H), 2,38 (s, 1,5H), 2,41 (s, 1,5H), 5,93 (široký s, 1H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 0,5H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 0,5H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H). Tato směs se použije v příštím kroku bez dalšího čištění.



Krok 3

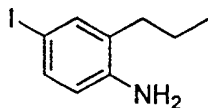
K roztoku směsi nitroacetanilidů (16,0 g, 1,0 ekviv.) se přidá 60% roztok kyseliny sírové (150 ml). Roztok se zahřívá na teplotu zpětného toku 1 hodinu, poté se ochladí na teplotu místnosti a zpracuje se 2N roztokem hydroxidu sodného v ledové vodě (100 ml). Výsledná směs se

extrahuje ethylacetatem (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (2 x 50 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (2 x 50 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií (10% CH₂Cl₂/hex) k poskytnutí 2,3-dimethyl-6-nitroanilinu (5,5 g, 43 %), následovaným 2,3-dimethyl-4-nitroanilinem (1,5 g, 12 %).

2,3-Dimethyl-6-nitroanilin (5,5 g, 43 %): ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,05 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 6,15 (široký s, 2H), 6,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,10 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 6,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,15 (široký s, 2H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

2,3-Dimethyl-4-nitroanilin: ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,10 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,05 (široký s, 2H), 6,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,00 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 6,12 (široký s, 2H), 6,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

A5a. Obecný způsob syntézy jodanilinů. Syntéza 4-jod-2-n-propylanilinu.

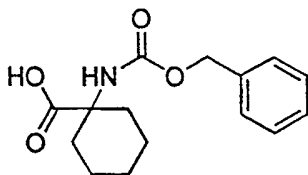


K roztoku 2-n-propylanilinu v methanolu (25 ml) se přidá roztok hydrogenuhlíčitanu sodného (5,0 g, 59,5 mmol) ve vodě (25 ml). Během 70 minut se po částech přidá jod (8,4 g, 33,3 mmol), přičemž se teplota udržuje na 10 °C, pak se

směs nechá míchat při teplotě 10 °C 30 minut. Výsledná směs se naředí vodou (30 ml), a extrahuje ethylacetatem (4 x 40 ml). Spojené organické vrstvy se sekvenčně promyjí 5% roztokem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 ml) a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (30 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku k získání 4-jod-2-n-propylanilinu (9,4 g, 98 %): TLC (20% EtOAc/hex) R_f 0,43. Tento materiál se použije v příštím kroku bez dalšího čištění.

B. Způsoby přípravy prekurzorů 2-iminoheterocyklů

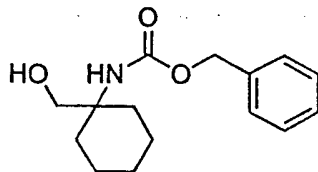
Bla. Obecný způsob syntézy ethanolaminů cestou redukce derivátů aminokyselin. Syntéza 1-amino-1-(hydroxymethyl)-cyklohexanu.



Krok 1

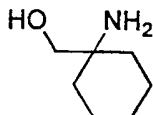
K roztoku kyseliny 1-aminocyklohexan-1-karboxylové (10,0 g, 70,0 mmol) v 1M roztoku hydroxidu sodného (100 ml) se přidá benzylochloformiat (12,0 ml, 84,0 mmol). Reakční směs se míchá 2 hodiny přičemž hodnota pH se udržuje na 9 přidáním 1M roztoku hydroxidu sodného podle potřeby. Výsledný roztok se promyje diethyletherem (2 x 100 ml), poté se hodnota pH vodné vrstvy upraví na 0 pomocí roztoku koncentrované kyseliny chlorovodíkové a roztok se extrahuje ethylacetatem (3 x 150 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku k získání kyseliny (benzyloxykarbonyl-

amino)cyklohexan-1-karboxylové (17,3 g, 89 %): TLC (25% EtOAc/hex) R_f 0,07.



Krok 2

K roztoku kyseliny 1-(benzyloxycarbonylamino)-cyklohexan-1-karboxylové (4,16 g, 15,0 mmol) a N-methyl-morfolin (1,81 ml, 16,5 mmol) v 1,2-dimethoxyethanu (15 ml) při teplotě 4 °C se pomalu přidá isobutylchloroformiat (2,14 ml, 16,5 mmol) a reakční směs se 5 minut míchá, poté se zfiltruje do předem vyhclazené (4 °C) nádoby. Přidá se borohydrid sodný (0,85 g, 22,5 mmol) ve vodě (7 ml) následovaný bezprostředně vodou (500 ml). Reakční směs se poté ohřeje na teplotu 20 °C a 30 minut se míchá. Reakční směs se extrahuje dichlormethanem a odpaří za sníženého tlaku k získání 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(hydroxymethyl)cyklohexanu (4,0 g, 100 %): TLC (25% EtOAc/hex) R_f 0,11.

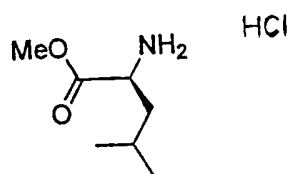


Krok 3

Suspenze 1-(benzyloxycarbonylamino)-1-(hydroxymethyl)cyklohexanu (4,0 g, 15 mmol) a 10% Pd/C (0,40 g) v methanolu (75 ml) se míchá pod atmosférou vodíku (101,3

kPa) 1 hodinu, poté se zpracuje rozsivkovou zeminou. Výsledná směs se zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku k získání 1-amino-1-(hydroxymethyl)cyklohexanu.

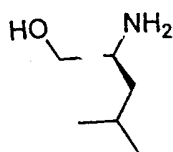
B1b. Obecný způsob syntézy ethanolaminů cestou redukce derivátů aminokyselin. Syntéza (1S)-1-(hydroxymethyl)-3-methylbutylaminu.



Krok 1

K suspenzi (L)-leucinu, (315 g, 2,4 mol) v methanolu (3,2 litru) při teplotě $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ se po kapkách přidává SOCl_2 (315 ml, 4,32 mol, 1,8 ekviv.) takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi nepřesáhla $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. po dokončení přidávání se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. výsledná směs se odpaří za sníženého tlaku k odparku se pomalu přidá diethylether (3 litry) k vytvoření sraženiny. Směs se ochladí pomocí ledové lázně, poté se reaktivně rychle zpracuje dalším methanolem (3 litry). Po 1 hodině při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se krystaly shromáždí a vysuší k získání hydrochloridové soli methyl-esteru (L)-leucinu jako bílé krystalické tuhé látky (394 g, 86 %): t.t. $147\text{ až }149\text{ }^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 0,78-0,98 (m, 6H), 1,58-1,72 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,92 (t, $J = 7,3\text{ Hz}$, 1H).

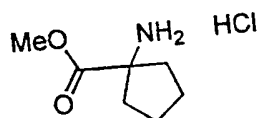
- 62 -



Krok 2

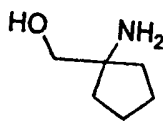
Ke směsi hydrochloridové soli methylestru (L)-leucinu (254 g, 1,4 mol), hydrogenuhličitanu sodného (118 g, 1,4 mol, 1,0 ekviv.) a vody (1,8 litru) v ethanolu (1,8 litru) při teplotě 5 °C se po částech přidává NaBH_4 (159 g, 4,2 mol, 3,0 ekviv.) takovou rychlostí, aby reakční teplota nepřesáhla 15 °C (přibližně 70 minut). Po dokončení přidávání NaBH_4 se ledová lázeň odstraní a reakční směs se přes noc zahřívá teplotu zpětného toku. Výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti za pomoci ledové lázně. Výsledná suspenze se zfiltruje a tuhé látky se promyjí ethanolom (750 ml). Spojené organické filtráty se odpaří na objem přibližně 950 ml za sníženého tlaku. Odparek se naředí ethylacetatem (2,5 litru) a extrahuje se 1N roztokem hydroxidu sodného (2 x 1 litr). Vodná vrstva se reextrahuje ethylacetatem (2 x 750 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku k získání (1S)-1-(hydroxymethyl)-3-methylbutylaminu jako světle žlutého oleje (112 g, 65 %): ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88-0,93 (m, 6H), 1,17 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,68-1,80 (m, 2H), 1,82 (široký s, 2H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,22 (dd, $J = 10,7, 8,1$ Hz, 1H), 3,56, (dd, $J = 10,3, 3,6$ Hz, 1H).

Blc. Obecný způsob syntézy ethanolaminů cestou redukce derivátů aminokyselin. Syntéza 1-hydroxymethylcyklopentanaminu



Krok 1

K suspenzi kyseliny 1-aminocyklopentankarboxylové, (675 g, 5,23 mol, 1,0 ekviv.) v methanolu (6,5 litru) udržované při teplotě $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ pomocí lázně se směsí led/methanol se po kapkách přidává SOCl_2 (687 ml, 9,4 mol, 1,8 ekviv.) takovou rychlostí, aby teplota reakce nepřesáhla $7\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po dokončení přidávání se chlazení odstraní, reakční směs se nechá míchat přes noc při teplotě místnosti, poté se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se zpracuje dichlormethanem (1 litr) a odpaří za sníženého tlaku k poskytnutí hydrochloridové soli methyl-[1-aminocyklopentankarboxylatu] jako bílé tuhé látky (938 g, 100 %): ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,87-1,94 (m, 8H), 3,83 (s, 3H); NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,67-1,71 (m, 2H), 1,83-1,98 (m, 4H), 2,06-2,14 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 8,81 (široký s, 3H). Tento materiál se použije v příštím kroku bez dalšího čištění.

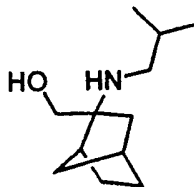


Krok 2

Roztok hydrochloridové soli methyl-[1-aminocyklopentankarboxylatu] (310 g, 1,73 mol) v roztoku ethanolu (12,5 litru) a vody (2,5 litru) se zpracuje hydrogenuhličitánem sodným (145 g, 1,73 mol, 1,0 ekviv.).

Výsledná směs se poté ochladí na teplotu 5 °C pomocí ledové lázně a po částech se přidává NaBH₄ (196 g, 5,2 mol, 3,0 ekviv.) takovou rychlostí, aby reakční teplota nepřesáhla 15 °C (přibližně 75 min). Po dokončení přidávání NaBH₄ se ledová lázeň odstraní a reakční směs se přes noc zahřívá na teplotu zpětného toku, ochladí na teplotu místnosti za pomoci ledové lázně a zfiltruje. Výsledné tuhé látky se promyjí ethanolem (750 ml) a spojené filtráty se odpaří za sníženého tlaku. Výsledná suspenze se poté zpracuje ethylacetatem (2,5 litru). Organická vrstva se promyje 1N roztokem hydroxidu sodného (2 x 750 ml) a vodná vrstva se zpětně extrahuje ethylacetatem (2 x 500 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku k poskytnutí 1-hydroxymethylcyklopentan-aminu jako vosku s nízkou teplotou tání (169 g, 85 %):
¹H NMR (CDCl₃) δ 1,38-1,44 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 4H), 1,70-1,84 (m, 2H), 2,11 (široký s, 3H), 3,36 (s, 2H).
 CI-MS m/z 116 ((M+H)⁺).

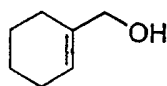
B2a. Obecný způsob alkylace ethanolaminů substitučními reakcemi. Syntéza 2-(isobutylamino)-2-(hydroxymethyl)norbomanu.



Kyselina 2-aminonorboman-2-karboxylová se převede na 2-amino-2(hydroxymethyl)norboman jako diastereomerní směs způsobem analogickým způsobu B1a. Roztok aminoalkoholu (0,31 g, 2,16 mmol) a isobutylbromidu (0,23 ml, 2,16 ml) v N,N-dimethylformamidu (3 ml) se

zahřívá na teplotu 90 °C 92 hodin, poté se ochladí na teplotu místnosti a rozdělí mezi ethylacetat (100 ml) a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (100 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku k získání (isobutylamino)-2-(hydroxymethyl)norbornanu jako diastereomerní směsi (0,24 g, 55 %): GC-MS m/z, 197 (M^+).

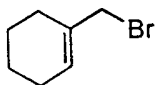
B2b. Obecný způsob N-alkylace ethanolaminů substitučními reakcemi. Syntéza N-hydroxyethyl-N-cyklohex-1-enylmethylaminu.



Krok 1

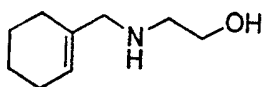
K míchanému roztoku methyl[cyklohex-1-enkarboxylatu] (4,56 g, 32 mmol) v tetrahydrofuranu (100 ml) při teplotě -78 °C se po kapkách přidá DIBAL (1M v tetrahydrofuranu, 130 mmol, 130 ml). Směs se nechá míchat při teplotě -78 °C 4 hodiny a poté se zpracuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (40 ml). Vodná vrstva se extrahuje ethylacetatem (4 x 20 ml) a spojené organické vrstvy se promyjí vodou (40 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (40 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku. Zbytkový cyklohex-1-enylmethanol se použije přímo v příštím kroku bez čištění: TLC (30% EtOAc/hex) R_f 0,44.

- 66 -



Krok 2

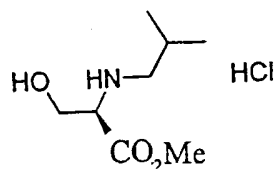
K roztoku cyklohex-1-enylmethanolu (3,58 g, 32 mmol) v dichlormethanu (40 ml) při teplotě 0 °C se přidá Pph_3 (36 mmol, 9,39 g) a CBr_4 (39 mmol, 12,96 g). Směs se nechá míchat přes noc při teplotě místnosti a poté se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se naředí pentanem (60 ml) a zfiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a vyčistí sloupcovou chromatografií (5% EtOAc/hex) k získání 1-bromomethyl-1-cyklohexenu jako oleje (3,25 g, 57 % během dvou kroků): TLC (30% EtOAc/hex) R_f 0,91.



Krok 3

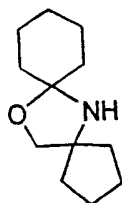
Roztok 1-bromomethyl-1-cyklohexenu (3,25 g) a 2-aminoethanolu (6 ml) v trichlorethylenu (40 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku 3 dny, ochladí se na teplotu místnosti a naředí 1N roztokem hydroxidu sodného (30 ml). Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (4 x 20 ml) a spojené organické vrstvy se promyjí vodou (30 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (30 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí vakuovou destilací k získání N-hydroxyethyl-N-cyklohex-1-enylmethanaminu jako bezbarvého oleje (1,78 g, 62 %): teplota varu 92 až 94 °C (799,8 Pa).

B3a. Obecný způsob N-alkylace ethanolaminů redukční alkylací. Syntéza hydrochloridové soli methylesteru (R)-N-isobutylserinu.

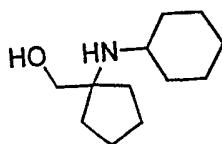


K suspenzi hydrochlorodové soli methylesteru (D)-serinu (2,13 g, 13,7 mmol) v 1,2-dichlorethanu se přidá isobutyraldehyd (1,5 ml, 16,4 mmol) a triacetoxyborohydrid sodný (4,3 g, 20,5 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 24 hodin, poté se rozdělí mezi diethylether (100 ml) a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (100 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (3 x 100 ml), vysuší (síran hořečnatý) a zpracuje se 1M roztokem kyseliny chlorovodíkové v etheru (25 ml). Výsledná směs se odpaří za sníženého tlaku k získání hydrochloridové soli methylesteru (R)-N-isobutylserinu (2,27 g, 79 %): NMR (DMSO- d_6) δ 0,94 (dd, J = 6,7, 3,0 Hz, 6H); 1,97-2,11 (m, 1H); 2,76-2,91 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,86 (dd, J = 12,1, 4,1 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 12,4, 3,2 Hz, 1H), 4,13-4,21 (m, 1H).

B4a. Obecný způsob N-alkylace ethanolaminů tvorbou 2-alkyl-1,3-oxazolidinu následovanou redukcí. Syntéza 1-(cyklohexylamino)-1-(hydroxymethyl)cyklopentanu.



K roztoku 1-amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentanu (způsob B1c; 1,44 g, 12,54 mmol) v dichlormethanu (10 ml) při teplotě 4 °C se přidá kyselina trifluoroctová (0,097 ml, 1,25 mmol), cyklohexanon (1,30 ml, 12,54 mmol) a síran sodný (2 g) a reakční směs se ohřeje na teplotu 20 °C. Reakční směs se míchá 72 hodin a postupně se promyje vodou (10 ml) a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (20 ml), vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku k získání 14-aza-7-oxadispiro[4.2.5.1]tetradekanu (2,38 g, 97%): GC-MS m/z 195 (M^+).

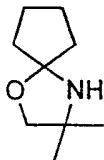


Krok 2

K roztoku LiAlH_4 (0,93 g, 24,4 mmol) a AlCl_3 (3,24 g, 24,4 mmol) v tetrahydrofuranu při teplotě 4 °C se po kapkách přidá roztok 14-aza-7-oxadispiro[4,2,5,1]-tetradekanu (2,38 g, 12,2 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml). Výsledná směs se ohřeje na teplotu 20 °C a míchá 45 minut, poté ochladí na teplotu 4 °C. pomalu se přidá voda (5 ml) k uhašení reakce a přidá se 1N roztok hydroxidu sodného (85 ml) k rozpuštění výsledných tuhých látek. Výsledný roztok se extrahuje diethyletherem (200 ml). Organická vrstva se vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku k získání 1-(cyklohexylamino)-1-(hydroxymethyl)cyklopentanu 1,89 g (79%): GC-MS m/z 197 (M^+).

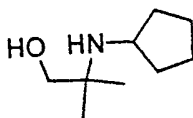
B4b. Obecný způsob N-alkylace ethanolaminů tvorbou 2-alkyl-1,3-oxazolidinu následovanou redukcí. Syntéza N-

cyklopentyl-(1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl)aminu.



Krok 1

Směs 2-amino-2-methyl-1-propanolu (15,0 g, 0,168 mol), cyklopentanonu (14,9 ml, 0,168 mol, 1,0 ekviv.) a monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové (1,6 g, 8,4 mmol, 0,05 ekviv.) v toluenu (300 ml) se míchá přes noc při teplotě zpětného toku. Reakční směs se poté ochladí na teplotu místnosti, naředí ethylacetatem (500 ml), poté promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (250 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku k získání 4-aza-3,3-dimethyl-1-oxaspiro[4.4]nonanu jako světle žlutého oleje (15,5 g, 60 %): ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,12 (s, 6H), 1,65 (m, 5H), 1,80 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 3,45 (s, 2H).

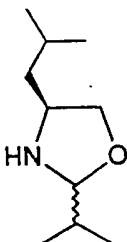


Krok 2

K roztoku 4-aza-3,3-dimethyl-1-oxaspiro[4.4]nonanu (15,5 g, 0,10 mol) v ethanolu (85 ml) při teplotě 0 °C se poté přidává NaBH_4 (5,47 g, 0,145 mol, 1,45 ekviv.) takovou rychlostí, aby reakční teplota nepřesáhla 10 °C (přibližně 1 hodinu). Reakční směs se poté nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 18 hodin. Výsledná směs se zpracuje vodou (100 ml) a odpaří na pastu za sníženého

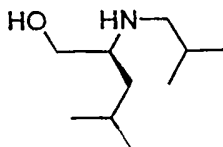
tlaku. Přidá se methanol (100 ml) a směs se znovuodpaří za sníženého tlaku. Odparek se zpracuje ethylacetatem (300 ml) a vodou (150 ml). Organická vrstva se vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku k získání N-cyklopentyl-(1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl)aminu jako světle žlutého oleje (13,0 g, 83 %): ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,07 (s, 6H), 1,24 (m, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 3,22 (s, 2H); CI-MS m/z 158 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

B4c. Obecný způsob N-alkylace ethanolaminů tvorbou 2-alkyl-1,3-oxazolidinu následovanou redukcí. Syntéza (2S)-4-methyl-2-(isobutylamino)pentan-1-olu.



Krok 1

Roztok (1S)-1-(hydroxymethyl)-3-methylbutylaminu (způsob B1b; 152 g, 1,3 mol) a isobutyraldehyd (118 ml, 1,3 mol, 1,0 ekviv.) v toluenu (1,5 litru) se zahřívá na teplotu zpětného toku dokud se v Dean-Starkově nástavci neshromáždí teoretické množství vody (23,4 ml). Reakční směs se odpaří destilací na objem přibližně 700 ml. Výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti a odpaří se za sníženého tlaku na konstantní hmotnost k získání (4S)-2-isopropyl-4-isobutyl-1,3-oxazolidinu jako světle žlutého oleje (223 g, 100%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,88-0,99 (m, 12H), 1,18-1,35 (m, 1H), 1,42-1,56 (m, 1H), 1,61-1,79 (m, 4H), 3,08 (t, $J = 7,4$ Hz 1H), 3,20-3,34 (m, 1H), 3,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 7,3, 3,4$ Hz, 1H).

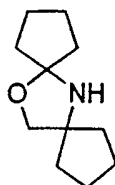


Krok 2

K roztoku (4S)-2-isopropyl-4-isobutyl-1,3-oxazolidinu (223g, 1,3 mol) v ethanolu (1,1 litru) ochlazenému na teplotu $-13\text{ }^{\circ}\text{C}$ pomocí lázně se směsí led/methanol se po částech přidává NaBH_4 (70,3 g, 1,82 mol) takovou rychlostí, aby reakční teplota nepřesáhla $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (přibližně 2 hodiny). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, míchá se přes noc, poté se zfiltruje přes nálevku z hrubě slinutého skla. Výsledné tuhé látky se promyjí ethanolem. Spojený organický filtrát se odpaří za sníženého tlaku a odparek se zpracuje ethylacetatem (2 litry) a vodou (1 litr).

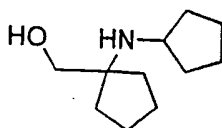
Organická vrstva se vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku k získání (2S)-4-methyl-2-(isobutylamino)-pentan-1-olu jako viskózního vřetle žlutého oleje (192 g, 85 %): ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,90-0,96 (m, 12H), 1,18-1,24 (m, 1H), 1,32-1,39 (m, 1H), 1,58-1,72 (m, 2H), 2,33 (dd, $J = 11,1, 7,0\text{ Hz}$, 1H), 2,49 (dd, $J = 11,1, 7,0\text{ Hz}$, 1H), 2,63-2,67 (m, 1H), 3,19 (dd, $J = 10,3, 6,2\text{ Hz}$, 1H), 3,60 (dd, $J = 10,3, 6,2\text{ Hz}$, 1H).

B4d. Obecný způsob N-alkylace ethanolaminů tvorbou 2-alkyl-1,3-oxazolidinu následovanou redukcí. Syntéza 1-(cyklopentylamino)-1-(hydroxymethyl)cyklopentanu.



Krok 1.

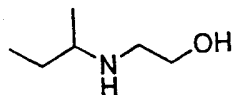
Roztok 1-hydroxymethylcyklopentanaminu (způsob Blc; 263 g, 2,3 mol) a cyklopentanonu (220 ml, 1,3 mol, 1,1 ekviv.) v toluenu (2,7 litru) se zahřívá na teplotu zpětného toku s azeotropním odnímáním vody dokud se neshromáždí teoretické množství vody (41,4 ml). Reakční směs se odpaří na objem 700 ml prostou destilací, poté se ochladí na teplotu místnosti a odpaří na konstantní hmotnost za sníženého tlaku k získání 6-aza-12-oxadispiro[4,1,4,2]tridekanu (414 g, 100 %) jako světle žlutého oleje: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,55–1,89 (m, 17H), 3,60 (s, 2H).



Krok 2

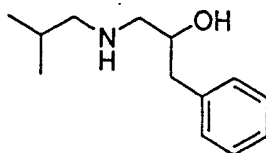
K roztoku 6-aza-12-oxadispiro[4,1,4,2]tridekanu (124 g, 0,69 mol) rozpuštěnému v ethanolu (600 ml) a udržovanému při teplotě $-13\text{ }^{\circ}\text{C}$ pomocí lázně se směsí led/methanol se po částech přidává NaBH_4 (38 g, 1,0 mol, 1,45 ekviv.) takovou rychlostí, aby teplota nepřesáhla $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (přibližně 30 minut). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Reakční směs se naředí vodou (500 ml) a odpaří za sníženého tlaku. Výsledná pasta se rozdělí mezi ethylacetat (1 litr) a vodu (600 ml). Organická vrstva se vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku k získání 1-(cyklopentylamino)-1-(hydroxymethyl)cyklopentanu jako bílého prášku (107 g, 85 %): ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,23–1,28 (m, 2H), 1,46–1,57 (m, 8H), 1,58–1,69 (m, 4H), 1,82–1,86 (m, 2H), 2,94–3,06 (m, 1H), 3,30 (s, 2H).

B5a. Obecný způsob syntézy ethanolaminů reakcí aminů s epoxidy. Syntéza N-(hydroxyethyl)-N-(2-butyl)aminu.



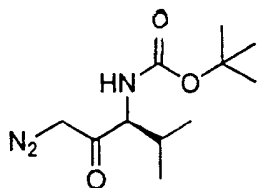
K roztoku sek.-butylaminu (60 ml, 0,60 mmol) v methanolu (40 ml) při teplotě místnosti se po kapkách kanylou přidá ethylenoxid (10 ml, 0,20 mmol). Směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti a poté se odpaří za sníženého tlaku. Odpařek se vyčistí vakuovou destilací k získání N-(hydroxyethyl)-N-(2-butyl)aminu jako bezbarvého oleje (16,4 g, 70 %): teplota varu 109 až 112 °C (799,8 Pa).

B5b. Obecný způsob syntézy ethanolaminů reakcí aminů s epoxidy. Syntéza N-(3-fenyl-2-hydroxypropyl)-N-isobutylaminu.



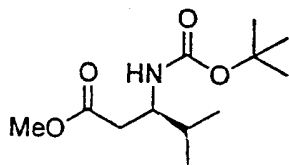
2,3-Epoxypropylbenzen (10 g, 74,5 mmol) a isobutylamin (5,4 g, 74,5 mmol) se smísí a poté zpracují vodou (2 ml). Směs se míchá přes noc při teplotě 110 °C, poté se destiluje k získání N-(3-fenyl-2-hydroxypropyl)-N-isobutylaminu (6,5 g): teplota varu 115 až 117 °C (133,3 Pa).

B6a. Obecný způsob syntézy propanolaminů Arndtovou Eisertovou homologací aminokyselin následovanou redukcí. Syntéza (R)-3-(terc.-butylamino)-4-methylpentanolu.



Krok 1

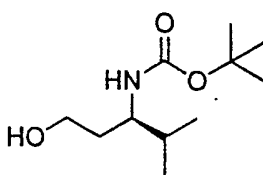
K roztoku N-(terc.-butoxykarbonyl)-(L)-valinu (4,32 g, 19,9 mmol) a N-methylmorfolinu (2,3 ml, 20,9 mmol) v 1,2-dimethoxyethanu (30 ml) při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ se přidá isobutylchloroformiat (2,27 ml, 21,0 mmol). Výsledná směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti, poté se zfiltruje a tuhé látky se promyjí studeným 1,2-dimethoxyethanem. Filtrát se ochladí na teplotu $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, poté se zpracovává roztokem CH_2N_2 v diethyletheru dokud přetrvává žluté zbarvení, výsledná směs se ohřeje na teplotu $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a míchá se při této teplotě 45 minut a poté se směs odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií (oxid křemičitý, gradient od hexanu do 30% EtOAc/hex) k získání (S)-3-(terc.-butoxykarbonylamino)-1-diazo-4-methylpentan-2-onu (1,82 g, 38 %): TLC (10% EtOAc/hex) R_f 0,11.



Krok 2

Roztok (S)-3-(terc.-butoxykarbonylamino)-1-diazo-4-methylpentan-2-onu (1,83 g, 7,6 mmol) v methanolu (100 ml) se zahřívá na teplotu zpětného toku a přidá se zfiltrovaný roztok benzoátu stříbrného v triethylaminu

(0,50 g benzoátu stříbrného v 5 ml triethylaminu, 0,5 ml). Poté, co se zastaví počáteční tvorba plynu (asi 0,5 minuty) přidá se další stříbrný roztok (0,5 ml). Tento proces se opakuje do té doby, kdy přidávání stříbrné soli nevede k dalšímu vývoji plynu. Výsledná směs se ochladí na teplotu 20 °C, zpracuje se rozsivkovou zeminou a zfiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v diethyletheru (100 ml) a postupně se promyje 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové (100 ml) a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku k získání methyl-[(R)-3-(terc.-butoxykarbonylamino)-4-methylpentanoatu] (1,63 g, 87 %): TLC (10% EtOAc/hex) R_f 0,29.

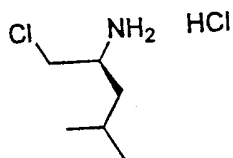


Krok 3

Methyl-[(R)-3-(terc.-butoxykarbonylamino)-4-methylpentanoat] (1,62 g, 6,6 mmol) se zpracuje borohydridem lithným způsobem analogickým způsobu B8a, krok 2 k poskytnutí (R)-3-(terc.-butoxykarbonylamino)-4-methylpentanolu (93 %).

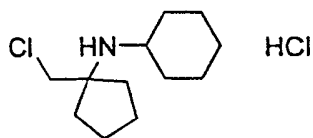
B7a. Obecný způsob syntézy chlorethylaminů. Syntéza (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridu.

- 76 -



Roztok (1S)-1-(hydroxymethyl)-3-methylbutylaminu (způsob B1b; 5,40g, 46,1 mmol) v dichlormethanu (200 ml) se ochladí na ledové lázni a nasytí se plynným chlorovodíkem. Přidá se SOCl_2 (4,0 ml, 55,3 mmol), reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku 2,5 hodiny, poté se ochladí na teplotu místnosti a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se trituruje diethyletherem k získání (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridu (5,67 g, 71 %): EI-MS m/z 136 ($(M+H)^+$).

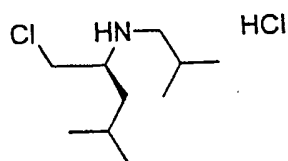
B7b. Obecný způsob syntézy chlorethylaminů. Syntéza hydrochloridové soli 1-(chlormethyl)-1-(cyklohexylamino)-cyklopentanu.



4M roztok kyseliny chlorovodíkové (p-dioxan, 40 ml) obsahující 1-(cyklohexylamino)-1-(hydroxymethyl)-cyklopentan (způsob B4a; 1,9 g, 9,6 mmol) a SOCl_2 (0,84 ml, 11,5 mmol) se zahřívá na teplotu 70 °C 18 hodin. Výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti a odpaří za sníženého tlaku k získání surové hydrochloridové soli 1-(chlormethyl)-1-(cyklohexylamino)cyclopentanu (2,84 g), která se použije v příštím kroku bez dalšího čištění.

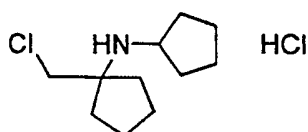
B7c. Obecný způsob syntézy chlorethylaminů. Syntéza hydrochloridové soli N-(1S)-(1-(chlormethyl)-3-methyl-

butyl)-N-(isobutyl)aminu.



K roztoku (2S)-4-methyl-2-(isobutylamino)pentan-1-olu (způsob B4c; 256 g, 1,5 mol) a toluenu (2,5 litru) se během 15 minut přidá SOCl_2 (167 ml). Po dokončení přidávání SOCl_2 se reakční směs zahřívá přes noc na teplotu 90°C . Reakční roztok se poté se ochladí na teplotu místnosti a odpaří za sníženého tlaku. Tmavý olejový odparek se rozpustí v dichlormethanu (2 litry) a odpaří za sníženého tlaku. Červenohnědý odparek se rozpustí v diethyletheru (1 litr) a během 8 hodin se po kapkách přidá hexan (750 ml). Výsledná suspenze se míchá přes noc, zfiltruje a promyje 40% roztokem EtOAc/hex k získání hydrochloridové soli N-(1S)-(1-(chloromethyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)aminu jako tmavě hnědé tuhé látky (276 g): ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,93-1,00 (m, 6H), 1,10-1,12 (m, 6H), 1,85 (m, 4H), 2,24-2,34 (m, 2H), 2,80-2,88 (m, 1H), 2,90-3,02 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 3,96 (dd, $J = 12,9, 5,6$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 13,2, 3,6$ Hz, 1H).

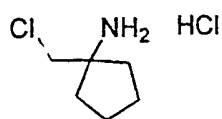
B7d. Obecný způsob syntézy chlorethylaminů. Syntéza hydrochloridové soli 1-(chloromethyl)-1-(cyklopentylamino)cyklopentanu.



K roztoku 1-(cyklopentylamino)-1-(hydroxymethyl)cyklopen-

tanu (způsob B1c; 140 g, 0,76 mol, 1,0 ekviv.) v toluenu (1,4 litru) se přidá SOCl_2 (84 ml) během 15 minut. Poté, co se přidávání SOCl_2 dokončí se reakční směs, která se již ohřeje na teplotu 40°C , zahřívá přes noc na teplotu 60°C . Výsledný roztok se ochladí na teplotu místnosti a zpracuje se kyselinou chlorovodíkovou (4N v p-dioxanu, 100 ml) a reakční směs se zahřívá na teplotu 60°C 3 hodiny, poté se míchá při teplotě místnosti přes noc. Výsledná směs se odpaří na polovinu původního objemu za sníženého tlaku, v kteréžto době se začne vytvářet sraženina. Výsledná suspenze se naředí diethyletherem a nechá se 4 hodiny míchat. Výsledná sraženina se zfiltruje a promyje se diethyletherem (2 x 50 ml) k získání hydrochloridové soli 1-(chlormethyl)-1-(cyklopentylamino)cyklopentanu jako bělavého prášku (125 g, 70 %): ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,53-1,66 (m, 4H), 1,76-1,94 (m, 2H) 1,95-2,22 (m, 10H), 2,28-2,34 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,63-3,73 (m, 1H).

B7e. Obecný způsob syntézy chlorethylaminů. Syntéza hydrochloridové soli 1-chlormethylcyklopentanaminu.

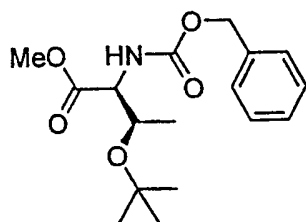


K roztoku hydrochloridové soli 1-hydroxymethylcyklopentanaminu (způsob B1c; 20 g, 0,17 mol) v bezvodém p-dioxanu (65 ml) se přidá kyselina chlorovodíková (4M v p-dioxanu; 65 ml, 0,26 mol). Výsledný roztok se 20 minut míchá při teplotě místnosti, poté se po kapkách přidá SOCl_2 (22,7 g, 0,19 mol). Reakční směs se zahřívá na teplotu 80°C 2 dny, ochladí se na teplotu místnosti a odpaří za sníženého tlaku k získání hydrochloridové soli 1-chlormethylcyklopentanaminu (29 g, 100 %): CI-MS m/z 171

$((M+H)^+)$.

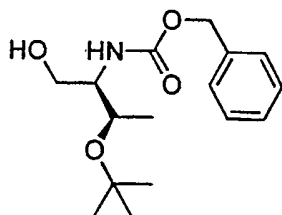
B8a. Obecný způsob syntézy esterů 2-aminoethylsulfonatu.

Syntéza (1R,2R)-1-(methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchloridu.



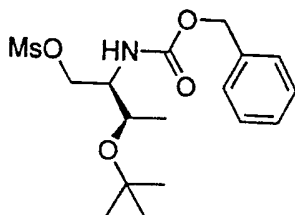
Krok 1

Roztok dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-4-terc.-butylthreoninu (2,15 g, 4,4 mmol) v dichlormethanu (50 ml) se zpracovává roztokem CH_2N_2 v diethyletheru dokud přetrvává žluté zbarvení. Výsledný roztok se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v ethylacetatu (100 ml) a postupně se promyje 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové (2 x 100 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku k získání methylesteru (1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu (1,44 g, 100 %):
TLC (25% EtOAc/hex) R_f 0,54.



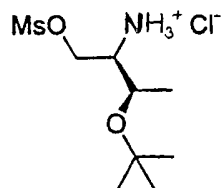
Krok 2

K roztoku methylesteru (1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu (1,4 g, 4,4 mmol) v diethyletheru (20 ml) se přidá nasycený roztok LiBH_4 v diethyletheru (9 ml) a reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku 2 hodiny, poté se ochladí na teplotu 20 °C. K výsledné směsi se přidá voda (5 ml), poté se přidává 1N roztok kyseliny chlorovodíkové až se nevytváří žádný plyn. Etherová vrstva se promyje a nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku k získání (1R,2R)-N (benzyloxykarbonyl)-1-(hydroxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanaminu (1,69 g, 99 %): TLC (25% EtOAc/hex) R_f 0,20.



Krok 3

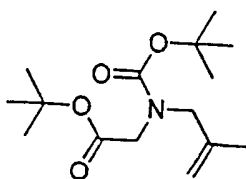
K roztoku (1R,2R)-N (benzyloxykarbonyl)-1-(hydroxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanaminu (1,6 g, 5,4 mmol) v bezvodém pyridinu (30 ml) při teplotě 4 °C se po kapkách přidá methansulfonylchlorid (0,75 ml, 9,7 mmol). Reakční směs se míchá 5,5 hodiny, poté se naředí ethylacetatem (200 ml) a promyje 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové (4 x 200 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku k získání (1R,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-1-(methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanaminu jako oleje (2,03 g, 100 %): 25 TLC (25% EtOAc/hex) R_f 0,31.



Krok 4

K roztoku (1R,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-1-(methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanaminu (2,03 g, 5,5 mmol) v methanolu (50 ml) se přidá 4M roztok kyseliny chlorovodíkové (dioxan; 1,5 ml, 6,0 mmol) a 10% Pd/C (0,20 g). Výsledná suspenze se míchá pod atmosférou vodíku (101,3 kPa) 2 hodiny, poté se zpracuje rozsivkovou zeminou, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku k získání (1R,2R)-1-(methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamonium-chloridu (1,6 g, 100 %).

B8b. Obecný způsob syntézy esterů 2-aminoethylsulfonatu. Syntéza N-(2-tosyloxyethyl)-2-methylprop-2-en-1-amonium-trifluoracetatu.

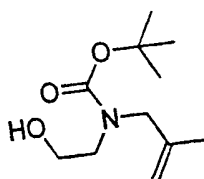


Krok 1

K roztoku terc.-butylesteru N-(terc.-butoxykarbonyl)glycinu (3,97 g, 17,2 mmol) v N,N-dimethylformamidu (70 ml) při teplotě 0 °C se přidá hexamethyldisilazid sodný (3,78 g, 20,6 mmol) a výsledná směs se míchá 25 minut a poté se nechá ohřát na teplotu místnosti. Výsledný roztok se zpracuje 3-brom-2-methylpropenem

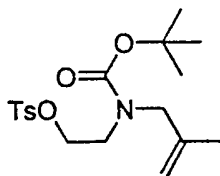
- 82 -

(2,60 ml, 25,7 mmol), míchá se při teplotě místnosti 10 minut a naředí se ethylacetatem (300 ml). Ethylacetatový roztok se postupně promyje vodou (4 x 500 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (4 x 500 ml), vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku k poskytnutí terc.-butylesteru N-(terc.-butoxykarbonyl)-N-(2-methylprop-2-en-yl)glycinu (4,03 g, 82 %): TLC (10% EtOAc/hex) R_f 0,51.



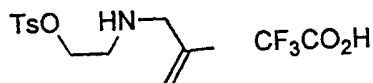
Krok 2

Roztok terc.-butylesteru N-(terc.-butoxykarbonyl)-N-(2-methylprop-2-en-yl)glycinu (0,26 g, 0,93 mmol) v diethyletheru (3 ml) se zpracuje borohydridem lithným (0,011 g) a poté se míchá při teplotě místnosti přes noc. K výsledné směsi se přidá voda (2 ml), poté se po kapkách přidává 1N kyselinachlorovodíková dokud neustane vývoj plynu. Organická fáze se promyje a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (20 ml), vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií (oxid křemičitý, gradient od 10% EtOAc/hex do 50% EtOAc/hex) k získání N-(terc.-butoxykarbonyl)-N-(2-hydroxyethyl)-1-amino-2-methylprop-2-enu (0,113 g, 57 %): TLC (10% EtOAc/hex) R_f 0,66.



Krok 3

K roztoku N-(terc.-butoxykarbonyl)-N-(2-hydroxyethyl)-1-amino-2-methylprop-2-enu (21,1 g, 98 mmol) v diethyletheru (800 ml) při teplotě -78°C se pomalu přidává terc.-butoxid raselný (1M v terc.-butanolu, 103 ml, 103 mmol). Reakční směs se nechá ohřát krátce na teplotu -45°C , poté se ochladí na teplotu -78°C a zpracuje se roztokem p-toluensulfonylchloridu (18,7 g, 98,0 mmol) v diethyletheru (100 ml). Výsledná směs se poté ohřeje na teplotu -45°C a zpracuje se vodou (500 ml). Organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného (800 ml), vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku k získání N-(terc.-butoxykarbonyl)-N-(2-tosyloxyethyl)-1-amino-2-methylprop-2-enu (36,4 g, 101 %): TLC (25% EtOAc/hex) R_f 0,56.

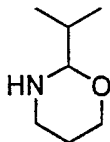


Krok 4

Tuhý N-(terc.-butoxykarbonyl)-N-(2-tosyloxyethyl)-1-amino-2-methylprop-2-en (15 g, 55,7 mmol) se ochladí na teplotu 0°C a rozpustí v kyselině trifluoroctové (200 ml). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a poté se odpaří za sníženého tlaku. Výsledný olej se krystaluje za použití diethyletheru (500 ml) k poskytnutí N-(2-tosyloxyethyl)-2-methylprop-2-en-1-amoniumtrifluoracetátu (16,7 g, 78 %).

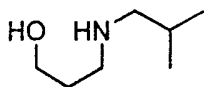
B9a. Obecný způsob syntézy 3-chloropropyl- a 4-chlorbutylaminů. Syntéza hydrochloridové soli N-isobutyl-3-

-chlorpropylaminu.



Krok 1

K roztoku 3-aminopropanolu (91 g, 65,4 mmol) v toluenu (100 ml) se přidá isobutraldehyd (9,0 ml, 99,1 mmol, 1,5 ekviv.) a síran hořečnatý (7,5 g) k vytvoření exothermie. Suspenze se míchá 30 minut a přidá se další díl síranu hořečnatého (7,5 g) a suspenze se míchá přes noc. Výsledná směs se zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Kondenzát se znovu odpaří za sníženého tlaku a tyto dva odparky se spojí k poskytnutí 2-isopropyltetrahydro-1,3-oxazinu jako bezbarvého oleje (5,18 g, 61 %): ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,84-0,88 (m, 6H), 1,24-1,29 (m, 1H), 1,51-1,66 (m, 3H), 2,77-2,87 (m, 1H), 3,07-3,13 (m, 1H), 3,60-3,76 (m, 2H), 4,00-4,05 (m, 1H).



Krok 2

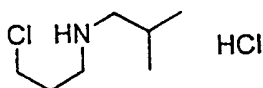
K roztoku 2-isopropyltetrahydro-1,3-oxazolu (4,94 g, 38,2 mmol) v absolutním ethanolu (100 ml) při teplotě 0 °C se přidá NaBH_4 (2,17 g (57,4 mmol, 1,5 ekviv.) během 15 minut po malých částech a výsledná směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Výsledná směs se odpaří za sníženého tlaku, poté se zpracuje ethylacetatem (150 ml) a

vodou (100 ml) (upozornění: vývin plynu) a míchá při teplotě místnosti 30 minut. Výsledná organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného. Spojené organické vodné vrstvy se zpětně extrahují ethylacetatem (150 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku k poskytnutí N-isobutyl-3-hydroxypropylaminu jako bezbarvého oleje (5,04 g, 100 %):

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,84 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,60-1,71 (m, 3H), 2,36 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,80 (dd, $J = 5,9, 5,9$ Hz, 2H), 3,10-3,30 (široký s, 2H), 3,74 (dd, $J = 5,5, 5,5$ Hz, 2H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 20,5, 28,1, 30,6, 50,0, 57,8, 64,1.

Krok 3



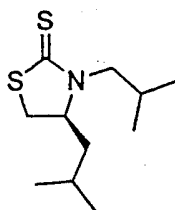
K roztoku N-isobutyl-3-hydroxypropylaminu (1,01 g, 7,70 mmol) v toluenu (100 ml) se přidá SOCl_2 (1,37 g, 11,6 mmol, 1,5 ekviv.) a výsledná směs se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny. Výsledná suspenze se odpaří za sníženého tlaku k poskytnutí hydrochloridové soli N-isobutyl-3-chlorpropylaminu: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,12 (s, 9H), 1,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,24 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,55 (s, 1H), 5,00 (s, 2H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13,9, 27,8, 38,2, 61,5, 67,1, 67,3, 117,0, 167,1, 180,7;

CI-LRMS m/z (relativní přebytek) 150 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 100 %).

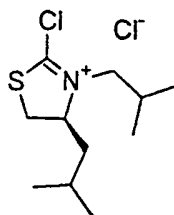
B10a. Obecný způsob syntézy 2-chlorthiazolidiniových solí. Syntéza (4S)-2-chlor-3,4-diisobutyl-4,5-dihydro-1,3-thiazoliniumchloridu.

- 86 -



Krok 1

Ke směsi hydrochloridové soli (2S)-4-methyl-2-(isobutylamino)pentan-1-olu (způsob B4c; 0,21 g, 1,0 mmol) a CS₂ (0,30 ml, 5,0 mmol, 5,0 ekviv.) ve 2-butanonu (20 ml) se přidá Cs₂CO₃ (0,72 g, 2,20 mmol, 2,2 ekviv.) a výsledná směs se přes noc zahřívá na teplotu zpětného toku. Výsledný oranžový roztok se odpaří za sníženého tlaku a odparek se trituruje ethylacetatem (25 ml). Zbývající tuhé látky se promyjí ethylacetatem (25 ml) a spojené ethylacetatové fáze se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se absorbuje na oxid křemičitý a vyčistí MPLC (silikagelový sloupec Biotage 40 S; 5% EtOAc/hex) k získání (4S)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidin-2-thionu jako žlutého oleje (0,11 g, 52 %).



Krok 2

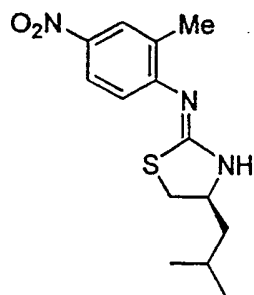
Roztok (4S)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidin-2-thionu (5,0 g, 21,6 mmol) v SOCl₂ (31 ml, 0,43 mol) se zahřívá na teplotu 70 °C 2,5 hodiny, poté se ochladí na teplotu místnosti a odpaří za sníženého tlaku k poskytnutí (4S)-2-chlor-3,4-diisobutyl-4,5-dihydro-1,3-thiazolinium-chloridu jako polotuhé látky: ¹H NMR δ 0,99-1,10 (m, 12H), 1,59-1,67 (m, 1H), 1,72-1,84 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,17-2,29 (široký m, 1H), 3,61-3,68 (m, 1H), 3,86-3,95

- 87 -

(široký m, 2H), 4,50-4,57 (m, 1H), 4,97-5,06 (široký m, 1H). Tento materiál se rozpustí v dichlorethanu (180 ml) k přípravě 0,12M zásobního roztoku (předpokládá se kvantitativní konverze na thiazolidiniumchlorid).

C. Způsoby syntézy iminoheterocyklů

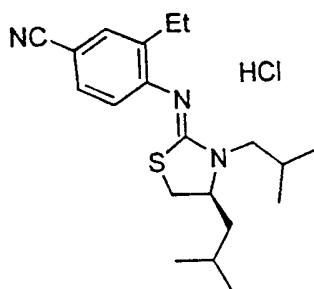
Cl a. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-thiazolidinů reakcí 2-chlorethylaminů s isothiokyanaty. Syntéza (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu.



Ke směsi (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoni-umchloridu (způsob B7a; 1,14 g, 3,71 mmol) a 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatu (0,72 g, 3,71 mmol) suspen-
vaného v dichlormethanu (15 ml) se stříkačkou přidá triethylamin (1,08 ml, 7,78 mmol). Výsledný roztok se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií (oxid křemičitý, gradient od 10% EtOAc/hex do 30% EtOAc/hex) k poskytnutí (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu (0,91 g, 47 %): TLC (25% EtOAc/hex) R_f 0,46.

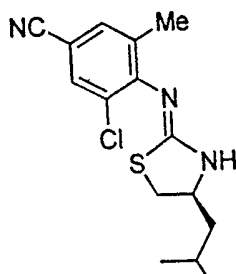
Cl b. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-thiazolidinů reakcí 2-chlorethylaminů s isothiokyanaty. Syntéza hydrochloridové soli (4S)-2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

- 88 -



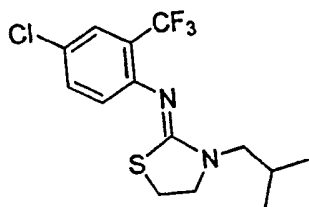
K roztoku hydrochloridové soli N-(1-S)-(1-(chlor-methyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)aminu (způsob B7c; 95 g, 0,41 mol, 1,08 ekviv.) v dichlormethanu (1,1 litru) při teplotě 15 °C se přidá 4-kyan-2-ethylfenylisothiokyanat (způsob A2b; 72 g, 0,38 mol) následovaný diisopropyl-ethylaminem, (200 ml, 1,15 mol, 3,0 ekviv.) čímž se navodí mírná exothermie. Když se reakční směs ochladí zpátky na teplotu místnosti, ledová lázeň se odstraní a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny. Reakční směs se poté naředí dichlormethanem (500 ml), promyje 1N roztokem hydroxidu sodného (3 x 500 ml), vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku. Výsledný tmavý olej (132 g) se rozpustí v dichlormethanu (50 ml) a zfiltruje přes zátku silikagelu (5 g oxidu křemičitého na gram surového produktu) za pomoci 5% roztoku EtOAc/hexan k získání oleje (120 g), který se rozpustí v ethylacetatu (400 ml) a pomalu se zpracuje roztokem kyseliny chlorovodíkové (1M v diethyletheru, 500 ml) k získání hydrochloridové soli (4S)-2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu jako bílé tuhé látky (95 g, 66 %): ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,96 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,12 (m, 6H), 1,23 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 1,461,76 (m, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,82 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 3,06-3,14 (m, 2H), 3,55 (dd, J = 11,4, 7,7 Hz, 1H), 4,18-4,25 (m, 1H), 5,02 (dd, J = 14,3, 8,1 Hz, 1H), 7,32 (d, 5 J = 8,1 Hz 1H), 7,51 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

C1c. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-thiazolidinů reakcí 2-chlorethylaminů s isothiokyanaty. Syntéza (4S)-2-(2-chlor-4-kyan-6-methylfenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu.



K suspenzi 2-chlor-4-kyan-6-methylfenylisothiokyanatu (0,10 g, 0,50 mmol) a poly(4-vinylpyridinu) (0,030 g) v dichlormethanu se přidá roztok (1S)-1-(chlor-methyl)-3-methylbutanamoniumchloridu (způsob B7a; 0,086 g, 0,50 mol, 1,0 ekviv.) v N,N-dimethylformamidu (2 ml) a výsledná směs se míchá při teplotě 55 °C 16 hodin a poté se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí sloupcovou chromatografií (30 g, gradient od 10% EtOAc/hex do 20% EtOAc/hex) k získání (4S)-2-(2-chlor-4-kyan-6-methylfenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu (0,052 g, 34 %).

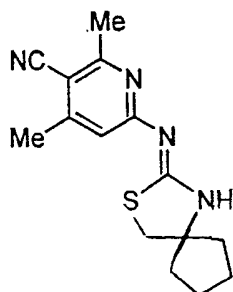
C1d. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-thiazolidinů reakcí 2-chlorethylaminů s isothiokyanaty. Syntéza (4S)-2-(4-chlor-2-(tritluoromethyl)fenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.



N-(Hydroxyethyl)-N-isobutylamin se převede na N-(chlorethyl)-N-isobutylamoniumchlorid způsobem analogickým způsobu B7c. K suspenzi N-(chlorethyl)-N-isobutylamoniumchloridu (0,10 mmol, 0,10 M) a poly(4-vinyl-

pyridinu) (0,030 g) v N,N-dimethylformamidu (1,0 ml) se přidá roztok 4-chlor-2-(trifluormethyl)fenylisothiokyanatu (0,25 M v tetrahydrofuranu, 0,40 ml, 0,10 mmol) a výsledná směs se zahřívá na teplotu 55 °C 16 hodin v pískové lázni. Výsledná suspenze se zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí preparativní HPLC se zpětnou fází (sloupec C-18, gradient od 0,1 % kyselina trifluoroctová/20% CH₃CN/79,9 % voda do 0,1 % kyselina trifluoroctová/99,9 % CH₃CN) k získání (4S)-2-(4-chlor-2-(trifluormethyl)fenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu (0,020 g, 59 %).

C1e. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-thiazolidinů reakcí 2-chlorethylaminů s isothiokyanaty. Syntéza 2-(2,4-dimethyl-3-kyan-6-pyridylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

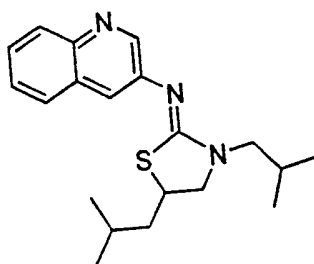


K roztoku hydrochloridové soli 1-chlormethylcyklopentanaminu (způsob B7e; 0,25 g, 1,32 mmol) a 2,4-dimethyl-3-kyan-5-pyridylisothiokyanatu (způsob A2c; 0,23 g, 1,32 mmol) v bezvodém 1,2-dichlorethanu (10 ml) se stříkačkou po kapkách přidá triethylamin (1 ml). Výsledná směs se přes noc zahřívá na teplotu 50 °C, poté se ochladí na teplotu místnosti a zpracuje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Výsledná směs se extrahuje dichlormethanem (3 x 25 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií (oxid křemičitý, 40% EtOAc/hex) k získání 2-(2,4-dimethyl-3-kyan-6-pyridylimino)-3-thia-1-

- 91 -

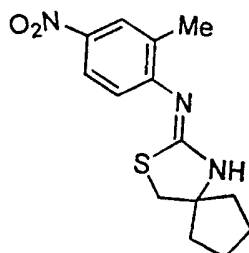
-azaspiro[4.4]nonanu (0,192 g, 51 %): CI-MS m/z 287
 $((M+H)^+)$.

C1f . Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-thiazolidinů reakcí
 2-chlorethylaminů s isothiokyanaty. Syntéza 2-(3-chinolyl-
 imino)-3,5-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.



3-Chinolinisothiokyanat se připraví způsobem
 analogickým způsobu A2c. K roztoku 3-chinolinisothi-
 kyanatu (0,1 g, 0,54 mmol) a hydrochloridové soli N-(1-S)--
 -(1-(chlormethyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)aminu (způsob
 B7c; 0,113g, 0,54 mmol) v bezvodém dichlormethanu (2 ml) se
 po kapkách přidá diisopropylethylamin (0,208 g, 1,61 mmol).
 Výsledná směs se nechá přes noc míchat při teplotě
 místnosti a poté se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se
 vyčistí chromatografií (oxid křemičitý, 30% EtOAc/hex) k
 získání 2-(3-chinolylimino)-3,5-diisobutyl-1,3-thiazolidinu
 (0,02 g, 0,9 %): ES-MS m/z 342 $((M+H)^+)$.

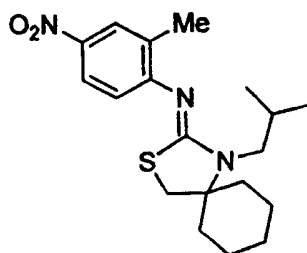
C2a. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-thiazolidinů
 konverzí ethanolaminů na 2-chlorethylaminy následovanu
 reakcí s isothiokyanaty. Syntéza 2-(2-methyl-4-nitrofenyl-
 imino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.



K roztoku 1-amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentanu

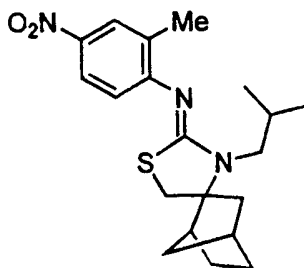
(způsob B1c; 20,7 g, 180 mmol) a kyseliny chlorovodíkové (4M v p-dioxanu, 400 ml) se přidá SOCl_2 (15,7 ml, 216 mmol) a výsledný roztok se zahřívá na teplotu 100 °C 18 hodin. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku, poté se zpracuje 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem (31,4 g, 162 mmol) a 1,2-dichlorethanem (400 ml), následovanými N-methyl-morfolinem (49 ml, 449 mmol). Výsledná směs se zahřívá na teplotu 70 °C 18 hodin, ochladí na teplotu místnosti a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se zpracuje horkým ethylacetatem, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rekrystaluje (methanol) k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (38,3 g, 81 %): TLC (25% EtOAc/hex) R_f 0,27.

C2b. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-thiazolidinů konverzí ethanolaminů na 2-chlorethylaminy následovanou reakcí s isothiokyanaty. Syntéza 1-isobutyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.5]dekanu.



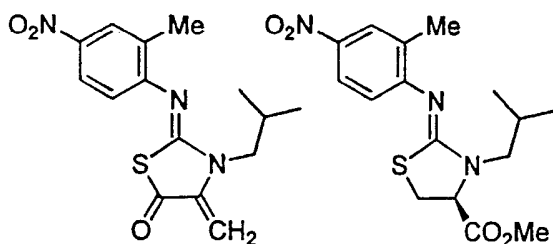
1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklohexan (způsob B1a) se rozpustí v p-dioxanu (80 ml) a poté se zpracuje SOCl_2 , následovně 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanat způsobem analogickým způsobu C2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4,5]dekanu (20%), který se nechá reagovat s isobutylbromidem způsobem analogickým způsobu D2a k získání 1-isobutyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4,5]dekanu (0,026 g, 2 %): TLC (20% EtOAc/hex) R_f 0,69.

C2c. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-thiazolidinů konverzí ethanolaminů na 2-chlorethylaminy následovaný reakcí s isothiokyanaty. Syntéza 2-(2-methyl-4-nitrofenyl-imino)-3-isobutylspiro[1,3-thiazolidin-4,2'-bicyklo-[2,2,1]heptanu].



2-(Isobutylamino)-2-(hydroxymethyl)norbornan (způsob B2a; 0,24 g, 1,2 mmol) se zpracuje SOCl_2 , následovně 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanat způsobem analogickým způsobu C2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenyl-imino)-3-(2-isobutylspiro[1,3-thiazolidin-4,2'-bicyklo-[2,2,1]heptanu] jako oleje (0,022 g, 5 %): 20 TLC (25% EtOAc/hex) R_f 0,72.

C2d. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-thiazolidinů konverzí ethanolaminů na 2-chlorethylaminy následovanou reakcí s isothiokyanaty. Syntéza 3-isobutyl-4-methylen-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1,3-thiazolidin-5-onu a hydrochloridové soli (4S)-3-isobutyl-4-karbomethoxy-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1,3-thiazolidinu.

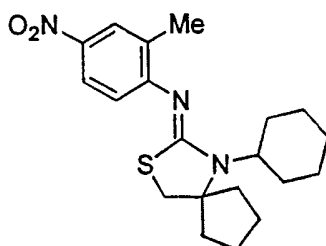


Hydrochloridová sůl methylesteru (R)-N-isobutyl-

- 94 -

serinu (způsob B3a; 2,28 g, 10,8 mmol) se zpracuje SOCl_2 , následovně 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem způsobem analogickým způsobu C2a. Výsledný materiál se vyčistí sloupcovou chromatografií (oxid křemičitý, gradient od hexanu do 10% EtOAc/hex) k získání 3-isobutyl-4-methylen-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1,3-thiazolidin-5-onu (0,028 g, 10%) následovanému hydrochloridovou solí (S)-3-isobutyl-4-karbonlethoxy-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1,3-thiazolidinu (0,192 g, 56 %). 3-Isobutyl-4-methylen-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1,3-thiazolidin-5-on: TLC (25% EtOAc/hex) R_f 0,40. Hydrochloridová sůl (S)-3-isobutyl-4-karbomethoxy-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1,3-thiazolidinu: TLC (volná báze, 25% EtOAc/hex) R_f 0,50.

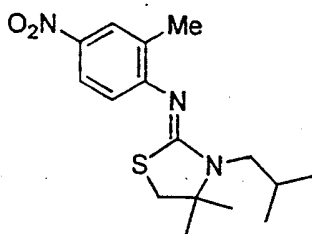
C2e. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-thiazolidinů konverzí ethanolaminů na 2-chlorethylaminy následovaný reakcí s isothiokyanaty. Syntéza 1-cyklohexyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.



1-(Cyklohexylamino)-1-(hydroxymethyl)-cyklopentan (způsob B4a; 1,89 g, 9,59 mmol) se nechá reagovat s SOCl_2 následovaným 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem způsobem analogickým způsobu C2a k získání 1-cyklohexyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (0,44 g, 17 %): CI-MS m/z 374 ($(M+H)^+$).

C2f. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-thiazolidinů konverzí ethanolaminů na 2-chlorethylaminy následovanou

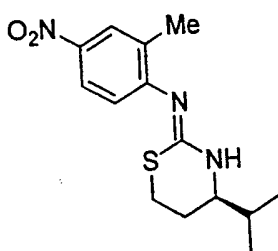
reakcí s isothiokyanat. Syntéza 2-(2-methyl-4-nitrofenyl-imino)-3-isobutyl-4,4-dimethyl-1,3-thiazolidinu.



N-Isobutyl-1,1-dimethyl-2-hydroxyethanamin se připraví způsobem analogickým způsobu B4a. Roztokem N-isobutyl-1,1-dimethyl-2-hydroxyethanaminu (1,45 g, 10 mmol) v toluenu (20 ml) se probublává chlorovodík do nasycení. Do roztoku se po kapkách při teplotě místnosti přidá SOCl_2 (10 mmol), míchá se při teplotě místnosti 1 hodinu a při teplotě 50 °C 1 hodinu. Výsledná směs se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí v chloroformu (20 ml). K výslednému roztoku se přidá 2-methyl-4-nitro-fenylisothiokyanat (1,94 g, 10 mmol), poté se po kapkách přidá roztok triethylaminu (10 mmol) v chloroformu (10 ml) při teplotě místnosti. Výsledná směs se zahřívá na teplotu zpětného toku 3 hodiny a poté se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v ethylacetatu (100 ml) a výsledný roztok se postupně promyje 10% vodným roztokem hydroxidu sodného (50 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií (9% EtOAc/petrolether) a výsledné tuhé látky se rekrystalují (petrolether) k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-4,4-dimethyl-1,3-thiazolidinu (0,6 g, 63 %): t.t. 97 °C. Kde je to příhodné se produkt převede na hydrochloridovou sůl rozpuštěním volné báze (5 mmol) v diethyletheru (50 ml) a zpracováváním tohoto roztoku 2N etherovým roztokem kyseliny chlorovodíkové až se nesráží žádná sraženina. Výsledná

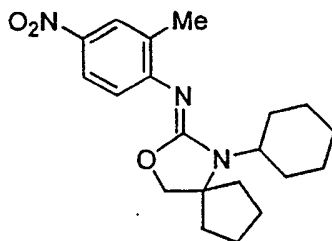
suspenze se zfiltruje a výsledné tuhé látky se promyje diethyletherem (25 ml) následovaným ethylacetatem (25 ml).

C3a. Obecný způsob syntézy homologů 2-imino-1,3-thiazolidinu homologues konverzí hydroxyalkylaminů na chloralkylaminy následovanou reakcí s isothiokyanaty. Syntéza (R)-4-isopropyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-thiazinu.



(R)-3-(terc.-Butoxykarbonylamino)-4-methylpentanol (způsob B6a) se nechá reagovat s SOCl_2 následovaným 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem způsobem analogickým způsobu C2a k poskytnutí (R)-4-isopropyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-thiazinu (100 %).

C4a. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-oxazolidinů reakcí 2-chlorethylaminů s isokyanaty. Syntéza 1-cyklohexyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonanu.

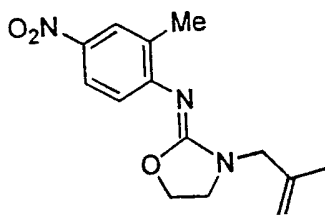


K roztoku hydrochloridové soli 1-(chlormethyl)-1-(cyklohexylamino)cyklopentanu (způsob B7b; 1,06 g, 4,2 mmol) a 2-methyl-4-nitrofenylisokyanatu (0,75 g, 4,2 mmol) v 1,2-dichlorethanu (10 ml) se přidá N-methylmorfolin (0,92 ml, 8,4 mmol). Výsledná směs se zahřívá na

- 97 -

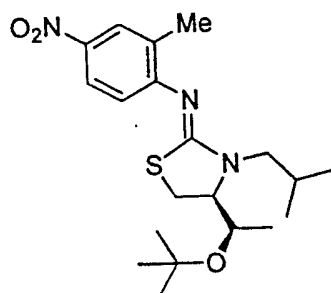
teplotu 50 °C 18 hodin, poté se ochladí na teplotu 20 °C a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií (oxid křemičitý, gradient od hexan do 10% EtOAc/hex) k získání 1-cyklohexyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonanu (0,021 g, 1,4 %): CI-MS m/z 358 ($(M+H)^+$).

C5a. Obecný způsob syntézy 2-iminoheterocyklů reakcí esterů aminoethylsulfonátu s isokyanaty isothiokyanaty. Syntéza 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-methylprop-2-enyl)-1,3-oxazolidinu.



K roztoku N-(2-tosyloxyethyl)-2-methylprop-2-en-1-amoniumtrifluoracetátu (způsob B8b, krok 4; 0,21 g, 0,548 mmol) v p-dioxanu (5 ml) se přidá 2-methyl-4-nitrofenylisokyanat (0,0955 g, 0,536 mmol), následovaný triethylaminem (0,080 ml, 1,15 mmol). Výsledná směs se míchá přes noc při teplotě 37 °C, ochladí se na teplotu místnosti a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v dichlormethanu (50 ml) a promyje vodou (50 ml). Organická vrstva se extrahuje 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vodná vrstva se alkalizuje 1N roztokem hydroxidu sodného a extrahuje dichlormethanem (50 ml). Organická fáze se vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-methylprop-2-enyl)-1,3-oxazolidinu jako žlutého oleje (0,020 g, 14 %) CI-MS m/z 276 ($(M+H)^+$).

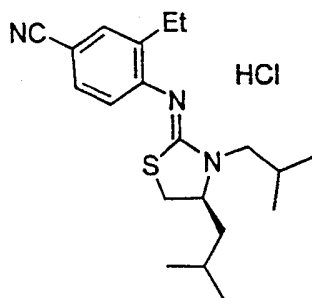
C5b. Obecný způsob syntézy 2-iminoheterocyklů reakcí esterů aminoethylsulfonatu isokyanaty nebo isothiokyanaty. Syntéza (4S)-4-(1(R)-terc.-butoxyethyl)-3-isobutyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1,3-thiazolidinu.



(1R,2R)-1-(Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid (způsob B8a; 1,5 g, 5,5 mmol) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem způsobem analogickým způsobu popsanému ve způsobu C1a k poskytnutí 4(S)-(1(R)-terc.-butoxyethyl)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1,3-thiazolidinu (1,2 g, 67 %). (4S)-2-(2-Methyl-4-nitrofenylimino)-4-(1(R)-terc.-butoxyethyl)-1,3-thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem způsobem analogickým způsobu D2a k získání (4,S)-4-(1(R)-terc.-butoxyethyl)-3-isobutyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1,3-thiazolidinu (0,26 g, 56 %): TLC (25% EtOAc/hex) R_f 0,67.

C6a. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-thiazolidinů konverzí chlorethylaminů na 2-thioethylaminy následovanou reakcí s dichloridy isokyanidu. Syntéza hydrochloridové soli (4S)-2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

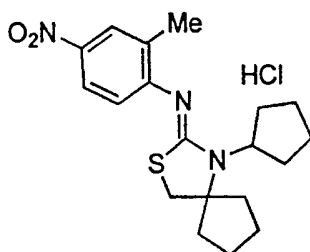
- 99 -



K roztoku hydrogensířičitanu sodného (69 g, 1,2 mol, 2,2 ekviv.) ve vodě (500 ml) se přidá hydrochloridová sůl N-(1S)-(1-(chlormethyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)-aminu (způsob B7c; 126 g, 0,55 mol, 1,0 ekviv.). Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti 8 hodin, poté se přidá dichlorid 4-kyan-2-ethylfenylisokyanidu (způsob A3a; 125 g, 0,5 mol, 1,0 ekviv.) následovaný isopropylalkoholem (500 ml). Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu, poté se přidá 3,6M roztok uhličitanu draselného (305 ml, 2,0 ekviv., 1,1 mol) a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Výsledná organická vrstva se odpaří za sníženého tlaku a odparek se zpracuje ethylacetatem (2 litry). Organická vrstva se promyje vodou (2 x 500 ml), vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku k získání tmavého oleje (160 g). Olej se rozpustí v dichlormethanu (150 ml) a protlačí se přes zátku ze silikagelu (3 g oxidu křemičitého na 1 g surového produktu) za pomoci 5% roztoku EtOAc/hex k poskytnutí oleje obsahujícího požadovaný prosukt a trochu zbytkového dichloridu isokyanidu (134 g). Olej se rozpustí v ethylacetatu (500 ml) a zpracuje se kyselinou chlorovodíkovou (1N v diethyletheru, 500 ml). Výsledná hydrochloridová sůl (4S)-2-(4-kyan-2-ethylfenyl-imino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu se odstraní filtrací (147 g, 70 %): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0,96 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,12 (m, 6H), 1,23 (t, $J = 7,7$ Hz, 3H), 1,46-1,76 (m, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,82 (q, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,06-3,14 (m, 2H), 3,55 (dd, $J = 11,4, 7,7$ Hz, 1H), 4,18-4,25 (m, 1H), 5,02 (dd, $J = 14,3, 8,1$ Hz, 1H),

7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H),
7,58 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

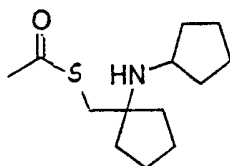
C6b. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-thiazolidinů konverzí chlorethylaminů na 2-thioethylaminy následovanou reakcí s dichloridy isokyanidu. Syntéza hydrochloridové soli 1-cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.



K roztoku hydrogensířičitanu sodného (31 g, 0,55 mol, 2,2 ekviv.) ve vodě (250 ml) se přidá hydrochloridová sůl 1-(chlormethyl)-1-(cyklopentylamino)cyklopentanu (způsob B7d; 60 g, 0,25 mol, 1,0 ekviv.) Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 8 hodin, poté se přidá dichlorid 2-methyl-4-nitrofenylisokyanidu (způsob A3b; 125 g, 0,25 mol, 1,0 ekviv.), následovaný isopropylalkoholem (300 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu a poté se přidá 3,6M roztok uhličitanu draselného (305 ml, 2,0 ekviv., 0,5 mol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Výsledná horní organická vrstva se oddělí a odpaří za sníženého tlaku a odparek se zpracuje ethylacetatem (1 litr). Výsledná organická vrstva se promyje vodou (2 x 200 ml), vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku. Výsledný olej (86 g) se rozpustí v dichlormethanu (50 ml) a zfiltruje přes zátku silikagelu (3 g oxidu křemičitého na 1 g surového produktu) pomocí 5% roztoku EtOAc/hex k poskytnutí oleje (34 g) obsahujícího

požadovaný produkt a trochu zbytkového dichloridu isokyanidu. Tento olej se rozpustí v ethylacetatu (300 ml) a s kyselinou chlorovodíkovou (1N v diethyletheru, 1,5 litru). Výsledné tuhé látky se odstraní filtrací k získání hydrochloridové soli 1-cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitro-fenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu jako bílého prášku (36,8 g): ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,40-1,55 (m, 2H), 1,55-1,68 (m, 2H) 1,68-1,80 (m, 8H), 1,80-2,00 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 3,16 (s, 2H), 3,60-3,70 (m, 1H) 6,70 (široký s, 1H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,96-8,04 (m, 1H), 8,03 (d, $J = 3$ Hz, 1H).

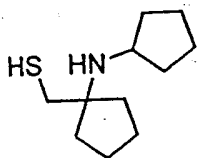
C6c. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-thiazolidinů konverzí hydroxyethylaminů na 2-thioethylaminy následovanou reakcí s dichloridy isokyanidů. Syntéza 1-cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.



Krok 1

K roztoku Ph_3P (27,9 g, 0,107 mol, 1,3 ekviv.) o teplotě 0 °C v bezvodém tetrahydrofuranu (400 ml) se postupně přidá diisopropylazodikarboxylat (21,5 g, 0,107 mol, 1,3 ekviv.) a 1-cyklopentylamino-1-(hydroxymethyl)-cyklopentán (způsob B4d; 15,0 g, 0,082 mol). Výsledná suspenze se míchá 30 minut a poté se zpracuje kyselinou thioloctovou (7,6 ml, 0,107 mol, 1,3 ekviv.). Výsledný žlutý roztok se míchá 15 minut a odpaří za sníženého tlaku na objem asi 100 ml. Odparek se rozpustí v ethylacetatu

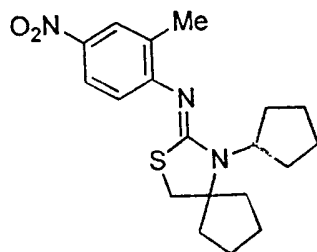
(200 ml) a výsledný roztok se extrahuje 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové (5 x 125 ml). Spojené organické vodné vrstvy se promyjí ethylacetatem (2x200 ml), neutralizují uhličitánem draselným na hodnotu pH 7,0 až 7,5, poté se extrahuje ethylacetatem (5 x 200 ml). Organické vrstvy se spojí, vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vysuší ve vakuu k poskytnutí 1-cyklopentylamino-1-(thioacetylmethyl)cyklopentanu jako žlutého oleje (19,1 g): TLC (10% ethylacetat/hexany) R_f 0,16; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,20-1,87 (m, 16H), 2,34 (s, 3H), 2,92-3,02 (m, 1H), 3,15 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 23,9, 25,2, 29,3, 36,4, 40,1, 55,8, 73,0, 169,8; CI-LRMS m/z (relativní přebytek) 242 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 100 %).



Krok 2

Roztok 1-cyklopentylamino-1-(thioacetylmethyl)-cyklopentanu (19,1 g) v 0,33M roztok hydroxidu draselného ve směsi 9:1 methanol:voda (273 ml, 0,090 mol, 1,1 ekviv.) se míchá 30 minut. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku a odparek se vysuší ve vakuu k poskytnutí surového 1-cyklopentylamino-1-(thiomethyl)cyklopentanu jako žlutého oleje: TLC (10% ethylacetat/hexany) R_f 0,18 (šmouha); ^1H NMR (CD_3OD) δ 1,32-1,71 (m, 14H), 1,87-1,94 (m, 2H), 2,67 (s, 2H), 3,07-3,14 (m, 1H); FAB-LRMS m/z (relativní přebytek) 200 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 19 %). Tento materiál se použije bezprostředně

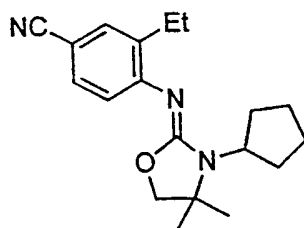
v příštím kroku bez dalšího čištění.



Krok 3

Roztok surového 1-cyklopentylamino-1-(thiomethyl)cyklopentanu v bezvodém dichlormethanu (100 ml) při teplotě 0 °C a se zpracuje suspenzí surového dichloridu 2-methyl-4-nitrofenylisokyanidu (způsob A3b; 19,1 g, 0,082 mol, 1,0 ekviv. vztaženo na 1-cyklopentylamino-1-(thioacetylmethyl)cyklopentan) v dichlormethanu (200 ml) následovaným triethylaminem (30 ml, 0,215 mol, 2,6 ekviv.) a reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 2 dny. Přidá se N,N-dimethylethylendiamin (92 g, 0,023 mol, 0,3 ekviv.) a reakční směs se míchá 1 hodinu. Přidá se silikagel (50 g) a výsledná směs se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se přes noc vysuší ve vakuu a vyčistí sebleskovou chromatografií (11 x 10 cm oxid křemičitý, 5% ethylacetat/hex) k poskytnutí 1-cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu jako žluté granulární tuhé látky (17,8 g, 60 % celkem): t.t. 120 až 121 °C; TLC (10% ethylacetat/hexany) R_f 0,45; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,47-1,91 (m, 14H), 2,22 (s, 3H), 2,46-2,55 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 3,66 (pent, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,95-8,03 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 18,3, 24,3, 25,6, 28,5, 36,0, 40,6, 56,7, 75,3, 120,6, 122,3, 125,3, 132,0, 142,3, 155,1, 157,4; LC-LRMS m/z (relativní přebytek) 360 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 100 %). Analyticky vypočítáno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 63,48; H, 7,01; N, 11,69. Nalezeno: C, 63,48; H, 6,89; N, 11,76.

C7a. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-oxazolidinů reakcí hydroxyethylaminů s dichloridy arylisokyanatů. Syntéza 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-cyklopentyl-4,4-dimethyl-1,3-oxazolidinu.

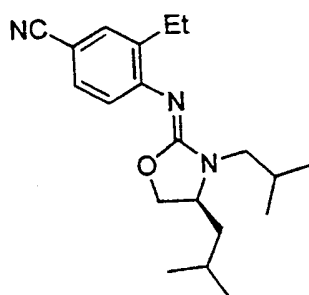


Roztok N-cyklopentyl-(1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl)aminu (způsob B4b; 0,12 g, 0,69 mmol) v tetrahydrofuranu (2,5 ml) se po kapkách stříkačkou přidá k suspenzi NaH (95%, 0,05 g, 1,2 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) při teplotě místnosti. Reakční směs se míchá 15 minut a poté se stříkačkou po kapkách přidá roztok dichloridu 4-kyan-2-ethylfenylisokyanatu (způsob A3a; 0,15 g, 0,63 mmol) v tetrahydrofuranu (2,5 ml). Výsledná směs se míchá přes noc, poté se zpracuje 5% roztokem kyseliny citrónové (10 ml), následovaným ethylacetatem (25 ml). Organická fáze se sekvenčně promyje 5% roztokem kyseliny citrónové (20 ml), vodou (20 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (20 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií (oxid křemičitý, 5% Ethylacetat/hex) k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-cyklopentyl-4,4-dimethyl-1,3-oxazolidinu jako žluté tuhé látky (0,09 g, 43 %): t.t. 112 až 114 °C; TLC (15% ethylacetat/hex) R_f 0,60; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,49-1,61 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 2H), 2,38-2,50 (m, 2H), 2,61 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 7,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,8$

- 105 -

Hz, 1H); CI-MS m/z (relativní přebytek) 312 ($(M+H)^+$, 100
%). HRMS vypočítáno pro $C_{17}H_{23}N_3O_3$: 311,1998. Nalezeno:
311,1991.

C7b. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-oxazolidinů reakcí
hydroxyethylaminů s dichloridy arylisokyanatů. Syntéza
(4S)-2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-
-oxazolidinu.

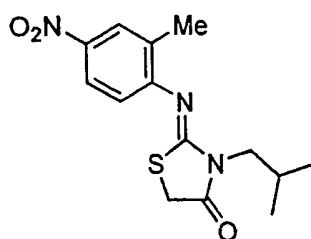


K roztoku dichloridu 4-kyan-2-ethylfenylisokya-
nidu (způsob A3a; 0,42 g, 1,83 mmol, 1,2 ekviv.) a (2S)-4-
methyl-2-(isobutylamino)pentan-1-olu (způsob B4c; 0,26 g,
1,52 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se přidá triethylamin
(0,5 ml). Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti 1
hodinu a poté se zpracuje 2-(dimethylamino)ethylaminem (0,5
ml). Tato směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu a
poté se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí
sloupcovou chromatografií (gradient od 5% ethylacetat/hex
do 10% ethylacetat/hex) k získání (4S)-2(4-kyan-2-ethyl-
fenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-oxazolidinu jako žlutého
oleje (0,15 g): TLC (10% ethylacetat/hex) R_f 0,35; 1H NMR
($CDCl_3$) δ 0,81-1,00 (m, 12H), 1,14 (t, J = 4,8 Hz, 3H),
1,25-1,43 (m, 2H), 1,53-1,70 (m, 2H), 2,57 (sept, J = 7,5
Hz, 1H), 2,58 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,01 (dd, J = 14,0, 6,3
Hz, 1H), 3,33 (dd, J = 13,6, 8,8 Hz, 1H), 3,73-3,83 (m,
1H), 3,94 (zřejmý t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,37 (zřejmý t, J =
7,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,1,
1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H);

- 106 -

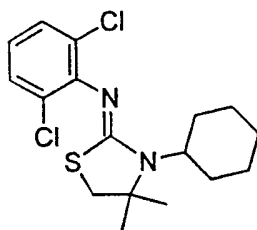
^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13,8, 19,9, 20,3, 21,8, 23,6, 24,7, 24,9, 26,7, 40,6, 50,1, 55,3, 70,1, 104,1, 120,2, 15 123,4, 129,9, 131,8, 138,4, 151,4, 152,9; HPLC ES-MS m/z 328 ($(\text{M}+\text{H})^+$, 100 %).

C8a. Obecný způsob syntézy 2-inimo-4-oxoheterocyklu reakcí isothiokyanatu s aminem, následovanou reakcí s halgenidem halogenové kyseliny. Syntéza 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-onu.



K roztoku 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatu (0,190 g, 1,0 mmol) v N,N-dimethylformamidu (5,3 ml) se přidá isobutylamin (0,4M roztok v N,N-dimethylformamidu, 5,3 ml) a reakční směs se nechá míchat 4 hodiny, za kteroužto dobu TLC analýza (hexan:ethylacetat 3:1) indikuje spotřebování isothiokyanatu. K výsledné směsi se přidá kyselina chloroctová (0,8M roztok v N,N-dimethylformamidu, 4,0 ml) následovaná N-methylmorfolinem (0,7 ml, 6,4 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě 80 °C 18 hodin a poté se rozdělí mezi vodu (10 ml) a ethylacetat (25 ml). Vodná fáze se zpětně extrahuje ethylacetatem (2 x 10 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (25 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku. Výsledný odparek se vyčistí MPLC (sloupec silikagelu Biotage 40 S, gradient od 5% ethylacetat/hex do 33% ethylacetat/hex) k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-onu jako světle žlutého oleje (0,52 g, 85 %).

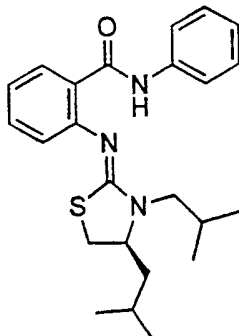
C9a. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-thiazolidinů reakcí hydroxyethylaminů s isothiokyanaty následovanou uzavřením kruhu katalyzovaným kyselinou. Syntéza 2-(2,6-dichlor-fenylimino)-3-cyklohexyl-4,4-dimethyl-1,3-thiazolidinu.



N-Cyklohexyl-1,1-dimethyl-2-hydroxyethanamin se připraví způsobem analogickým způsobu B4a. Roztok 2,6-dichlorfenylisothiokyanatu (1,2 g, 6,0 mmol) a N-cyklohexyl-1,1-dimethyl-2-hydroxyethanaminu (1,0g, 6,0 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se míchá 20 hodin při teplotě místnosti. Výsledná směs se odpaří za sníženého tlaku a poté se zpracuje 33% roztokem kyseliny chlorovodíkové (15 ml). Výsledná směs se zahřívá na teplotu zpětného toku 1 hodinu, ochladí se na teplotu místnosti a neutralizuje 45% roztokem hydroxidu sodného. Výsledná suspenze se zfiltruje a výsledné tuhé látky se promyjí vodou (20 ml) a poté rekrytalují (ethanol) k získání 2-(2,6-dichlorfenylimino)-3-cyklohexyl-4,4-dimethyl-1,3-thiazolidinu (0,70 g, 33 %): t.t. 134 °C. Kde je to příhodné se produkt převede na hydrochloridovou sůl rozpuštěním volné báze (5 mmol) v diethyletheru (50 ml) a zpracováváním tohoto roztoku 2N etherovým roztokem kyseliny chlorovodíkové dokud se nesráží žádná sraženina. Výsledná suspenze se zfiltruje a výsledné tuhé látky se promyjí diethyletherem (25 ml) následovaným ethylacetatem (25 ml).

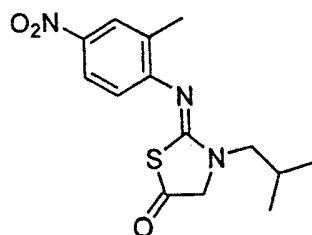
C10a. Obecný způsob reakce 2-chlorthiazoliniových solí

s aniliny. Syntéza 2-(2-(N-fenylkarbamoyl)fenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.



Roztok 2-(N-fenylkarbamoyl)anilinu (0,097 g, 0,36 mmol, 1,0 ekviv.) a triethylaminu (0,5 ml, 3,6 mmol, 10 ekviv.) v p-dioxanu (5 ml) se přidá k roztoku (4S)-2-chlor-3,4-diisobutyl-4,5-dihydro-1,3-thiazoliniumchloridu v dichlorethanu (způsob B10a; 0,12 M, 0,5 ml, 0,36 mmol). Výsledná směs se zahřívá přes noc na teplotu 70 °C, poté se ochladí na teplotu místnosti a naředí ethylacetatem (25 ml). Ethylacetatová směs se postupně promyje vodou (2 x 25 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (25 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se absorbuje na oxid křemičitý a vyčistí MPLC (sloupec silikagelu Biotage 40 S; 5% ethylacetat/hex) k získání 2-(2-(N-fenylkarbamoyl)fenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu (0,090 g, 61 %).

C11a. Obecný způsob syntézy 2-imino-1,3-thiazolidin-5-onů reakcí esterů aminokyselin s isothiokyanaty. Syntéza 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-5-onu.



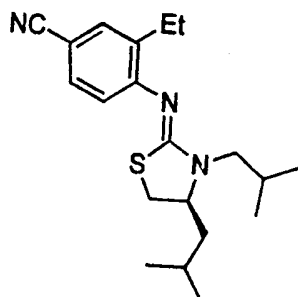
Roztok ethylesteru N-isobutyglycinu (0,41 g,

2,57 mmol) ve vodě (15 ml) se zpracuje triethylaminem (0,71 ml, 5,15 mmol), následovaným roztokem 2-methyl-4-nitro-fenylisothiokyanatem (0,50 g, 2,57 mmol) v acetonu (5 ml). Výsledná směs se zahřívá na teplotu 40 °C 2 hodiny, poté ochladí na teplotu místnosti a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozdělí mezi vodu (25 ml) a ethylacetat (25 ml). Organická fáze se vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenyl-imino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-5-onu (0,16 g, 88 %): t.t. 152 °C.

D. Obecné způsoby interkonverzí iminoheterocyklů

D1a. Obecný způsob neutralizace solí iminoheterocyklů.

Syntéza (4S)-2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

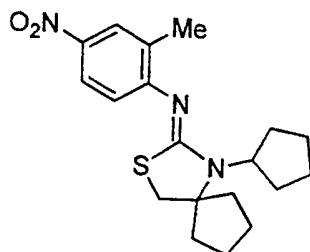


Ke směsi hydrochloridové soli (4S)-2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu (způsob C6a; 304 g, 0,8 mol), vody (1 litr) a ethylacetatu (1,4 litru) se přidá hydrogenuhlíčitan sodný (150 g, 1,78 mol, 2,2 ekviv.). Výsledná směs se míchá 1 hodinu. Organická vrstva se vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku. Výsledný viskózní olej se zpracuje 100% ethanolem a dvakrát odpaří za sníženého tlaku k poskytnutí (4S)-2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu jako tuhé látky s nízkou teplotou tání (264 g, 96 %): t.t. 50 °C; $[\alpha]_D = +2,4$, (c 1,0, CH₃OH); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,92-

- 110 -

0,99 (m, 12H), 1,13 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,47-1,52 (m, 1H), 1,58-1,67 (m, 2H), 2,07-2,11 (m, 1H), 2,54 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,84-2,90 (m, 2H), 3,28 (dd, $J = 10,6, 6,6$ Hz, 1H), 3,68 (dd, $J = 13,6, 8,1$ Hz, 1H), 3,81-3,87 (m, 1H), 6,85 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H); CI-MS m/z 344 ($(M+H)^+$)

D1b. Obecný způsob neutralizace solí iminoheterocyklů.
 Syntéza 1-cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

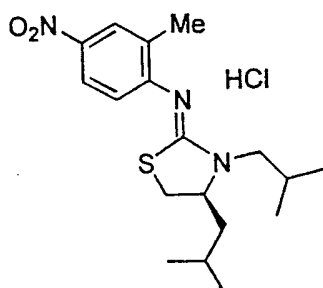


K hydrochloridové soli 1-cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (způsob C6b; 52,4 g, 0,132 mol) rozpuštěné ve směsi vody (300 ml) a ethylacetatu (500 ml) se přidá hydrogenuhličitan sodný (15 g, 0,178 mol, 1,3 ekviv.). Směs se míchá 1 hodinu a výsledná organická vrstva se vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku. Výsledná světle žlutá tuhá látka se zpracuje 100% ethanolem (100 ml) a dvakrát odpaří za sníženého tlaku k poskytnutí 1-cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (46 g, 97 %): t.t. 111 až 112 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,49-1,53 (m, 2H), 1,63-1,80 (m, 8H), 1,81-1,91 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 3,60-3,70 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,02 (m, 2H); CI-MS m/z 360 ($(M+H)^+$).

D2a. Obecný způsob alkylace dusíku v kruhu 2-iminoheterocyklů. Syntéza hydrochloridové soli (4S)-2-(2-methyl-4-

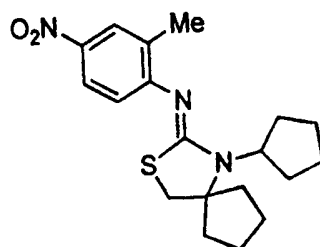
- 111 -

nitrofenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3thiazolidinu.



Suspenze (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu (způsob Cla; 0,10 g, 0,34 mmol), isobutylbromidu (0,11 ml, 1,03 mmol) a Cs_2CO_3 (0,12 g, 0,38 mmol) v N,N-dimethylformamidu (2 ml) se zahřívá na teplotu 90 °C 18 hodin, poté se ochladí na teplotu 20 °C, naředí ethylacetatem (50 ml) a promyje vodou (2 x 200 ml). Organická fáze se vysuší (síran hořečnatý), odpaří za sníženého tlaku a odparek se vyčistí chromatografií (oxid křemičitý, gradient od 100% hex do 10% ethylacetat/hex). Výsledná materiál se rozpustí v dichlormethanu (10 ml), zpracuje se roztokem kyseliny chlorovodíkové (1M v diethyletheru, 2 ml) a poté se odpaří za sníženého tlaku k získání hydrochloridové soli (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu (0,088 g, 68 %): TLC (volná báze, 20% ethylacetat/hex) R_f 0,74.

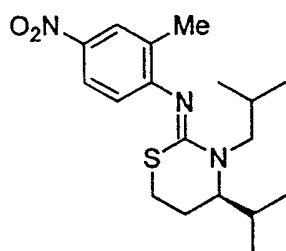
D2b. Obecný způsob alkylace dusíku v kruhu 2-iminoheterocyklů. Syntéza 1-cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.



Roztok 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-

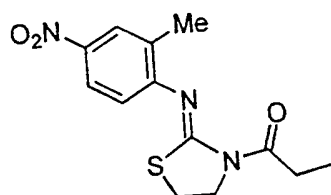
-azaspiro[4.4]nonanu (způsob C2a; 33,2 g, 114 mmol) v N,N-dimethylformamidu (1 litr) se zpracuje hydroxidem sodným (690 g, 17,3 mol) a cyklopentylbromidem (865 ml, 6,3 mol) a výsledná směs se míchá při teplotě 20 až 40 °C 18 hodin, poté se ochladí na teplotu 4 °C a zpracuje se vodou (1,5 litru). Přidá se koncentrovaný roztok kyseliny chlorovodíkové k úpravě hodnoty pH na 0 a směs se extrahuje ethylacetatem (80 ml). Organická fáze se promyje 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové (1 litr), vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v dichlormethanu (500 ml) a zfiltruje se přes podložku silikagelu (9 x 4 cm). K výslednému roztoku se přidá hexan a těkavé látky se odpaří v částečném vakuu až se vytvoří krystaly. Tuhé látky se shromáždí k získání 1-cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]-nonanu jako žlutých krystalů (10,9 g, 26 %): t.t. 118 až 119 °C; TLC (5% ethylacetat/hex) R_f 0,34.

D2c. Obecný způsob alkylace dusíku v kruhu 2-iminoheterocyklů. Syntéza (4R)-3-isobutyl-4-isopropyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)tetrahydro-2H-1,3-thiazinu.



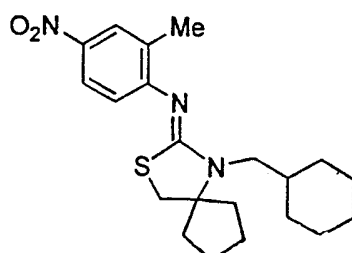
(R)-4-Isopropyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-thiazin (způsob C3a) se nechá reagovat s isobutylbromidem způsobem analogickým způsobu D2a k získání (4R)-3-isobutyl-4-isopropyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)tetrahydro-2H-1,3-thiazinu (0,081 g, 32 %). TLC (33% ethylacetat/hex) R_f 0,76.

D2d. Obecný způsob alkylace dusíku v kruhu 2-iminoheterocyklů. 2-(2-Methyl-4-nitrofenylimino)-3-propanoyl-1,3-thiazolidinu.



K roztoku 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1,3-thiazolidinu (připraveného způsobem analogickým způsobu popsanému ve způsobu C1a; 0,084 g, 0,35 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se přidá propionylchlorid (0,033 g, 0,35 mmol) a triethylamin (0,049 ml, 0,35 mmol). Směs se nechá míchat při teplotě místnosti 1 hodinu a poté se naředí dichlormethanem (40 ml). Výsledný roztok se postupně promyje vodou (10 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (10 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí preparativní TLC (40% ethylacetat/hex) k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-propanoyl-1,3-thiazolidinu (0,036 g, 35 %): FAB-MS m/z 294 ($(M+H)^+$).

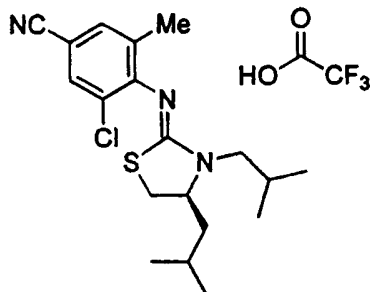
D2e. Obecný způsob alkylace dusíku v kruhu 2-iminoheterocyklů. Syntéza 1-(cyklohexylmethyl)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.



K roztoku 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-

-1-azaspiro[4.4]nonanu (způsob C2a; 0,10 g, 0,3432 mmol) a brommethylcyklohexanu (1,00 ml) v N,N-dimethylformamidu (1,00 ml) se přidá hydroxid sodný (přibližně 0,13 g). Výsledná směs se míchá při teplotě 45 °C 2 dny, během kteréžto doby se zbarví z purpurově červené na jasně oranžovou. Reakční směs se poté ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Zbytkový olej se vyčistí chromatografií (oxid křemičitý; 5% ethylacetat/hex) k poskytnutí 1-(cyklohexylmethyl)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (0,042 g, 32 %): t.t. 85 až 87 °C.

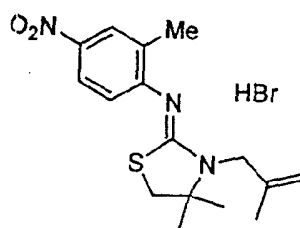
D2f. Obecný způsob alkylace dusíku v kruhu 2-iminoheterocyklů. Syntéza trifluoroacetatové soli (4S)-2-(2-chlor-4-kyan-6-methylfenylimino)-3,4diisobutyl-1,3-thiazolidinu.



K roztoku (4S)-2-(2-chlor-4-kyan-6-methylfenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu (způsob C1c; 0,050 g, 0,16 mmol) v N,N-dimethylformamidu (1,0 ml) se přidá NaH (0,0045 g, 1,1 ekviv.) a výsledná směs se míchá při teplotě místnosti 5 minut. Poté se přidá isobutylbromid (0,053 ml, 3 ekviv.) a výsledná směs se míchá při teplotě 98 °C 4 hodiny. Reakční směs se zfiltruje a poté odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí preparativní HPLC se zpětnou fází (sloupec C-18, gradient od 0,1 % kyselina trifluorooctová/20 % CH₃CN/79,9 % voda do 0,1 % kyselina trifluorooctová/99,9 % CH₃CN) k získání trifluoroacetatové soli (4S)-2-(2-chlor-4-kyan-6-methylfenylimino)-3,4-diiso-

butyl-1,3-thiazolidinu (0,030 g, 52% výtěžek).

D2g. Obecný způsob alkylace dusíku v kruhu 2-iminoheterocyklů. Syntéza hydrobromidové soli 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-methylprop-2-enyl)-4,4-dimethyl-1,3-thiazolidinu.



2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4,4-dimethyl-1,3-thiazolidin se připraví způsobem analogickým způsobu popsanému ve způsobu C1a. K suspenzi 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4,4-dimethyl-1,3-thiazolidinu (1,5 mmol) v toluenu (10 ml) se přidá 2-methylprop-2-en-1-ylbromid (4,5 mmol) a reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku 3 hodiny, za kteroužto dobu se reakční směs považuje podle TLC za hotovou. Výsledná sraženina se zfiltruje při teplotě 50 °C. Shromážděné tuhé látky se promyjí toluenem (20 ml) a dichlormethanem (20 ml) k získání hydrobromidové soli 2-(2-methyl-4-nitrofe-nylimino)-3-(2-methylprop-2-enyl)-4,4-dimethyl-1,3-thiazolidinu (1,14 g, 77 %): t.t. 229 °C.

D2h. Obecný způsob alkylace dusíku v kruhu 2-iminoheterocyklů. Syntéza 2-(2,4-dimethyl-3-kyan-6-pyridylimino)-1-isobutyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

K roztoku 2-(2,4-dimethyl-3-kyan-6-pyridylimino)-

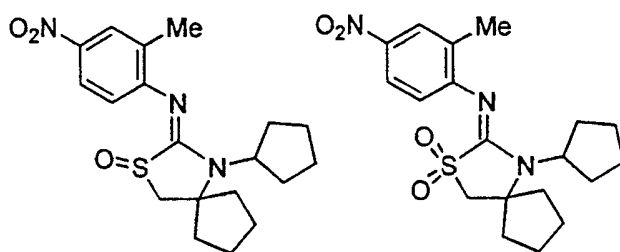
-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (způsob C1e; 0,192 g, 0,669 mmol) a isobutylbromidu (0,5 ml) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (0,5 ml) se po částech přidá NaH (95%; 0,62 g, 6,69 mmol). Výsledná směs se zahřívá na teplotu 50 °C 3 hodiny, poté se zpracuje methanolem (přibližně 0,5 ml) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií (oxid křemičitý, gradient od 20 % ethylacetat/hex do 100 % dichlormethanu) k získání 2-(2,4-dimethyl-3-kyan-6-pyridylimino)-1-isobutyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (0,04 g, 17 %): CI-MS m/z 343 ((M+H)⁺).

D3a. Obecný způsob odstranění chránicí skupiny z alkoholů chráněných terc.-butoxykarbamoylem. Syntéza (4S)-4-(1(R)-hydroxyethyl)-3-isobutyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1,3-thiazolidinu.

Roztok kyseliny trifluoroctové (8 ml) se ochladí na teplotu 4 °C a kanylou se přidá tuhý (4S)-4-(1(R)-terc.-butoxyethyl)-3-isobutyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1,3-thiazolidin (způsob C5b; 0,16 g, 0,42 mmol). Výsledný roztok se ohřeje na teplotu 20 °C a při této teplotě se míchá 1,5 hodiny. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozdělí mezi diethylether (100 ml) a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (100 ml). Etherová vrstva se vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií (oxid křemičitý; gradient od hexanu do 10% ethylacetat/hex) k získání (4S)-4-(1(R)-hydroxyethyl)-3-isobutyl-2-(2-methyl-

-4-nitrofenylimino)-1,3-thiazolidinu (0,13 g, 90%): TLC (25% ethylacetat/hex) R_f 0,13.

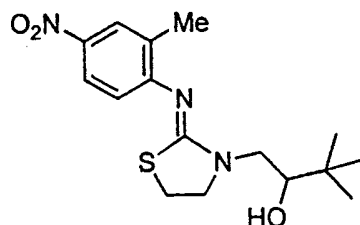
D4a. Obecný způsob syntézy [2-imino-1,3-thiazolidin]-3-oxidů a [2-imino-1,3-thiazolidin]-3,3-dioxidů oxidací 2-imino-1,3-thiazolidinů. Syntéza [1-cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitro-fenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan]-3-oxidu a [1-cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan]-3,3-dioxidu.



Roztok 1-cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (způsob D2b; 0,041 g, 0,11 mmol) a kyseliny m-chlorperbenzoové (přibližně 80%, 0,040 g, 0,19 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se míchá 30 minut, poté promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší (síran hořečnatý) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí chromatografií (oxid křemičitý, gradient od hexan do 30% ethylacetat/hex) k získání [1-cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan]-3,3-dioxidu (0,030 g, 67 %) následovaného [1-cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan]-3-oxidem (0,011 g, 26 %).

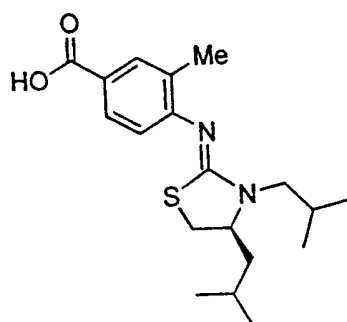
[1-Cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan]-3,3-dioxid: TLC (25% ethylacetat/hex) R_f 0,27. [1-Cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan]-3-oxid: TLC (25% ethylacetat/hex) R_f 0,10.

D5a. Obecný způsob redukce ketonů nebo aldehydů obsahujících heterocykly. Syntéza 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(3,3-dimethyl-2-hydroxybutyl)-1,3-thiazolidinu.



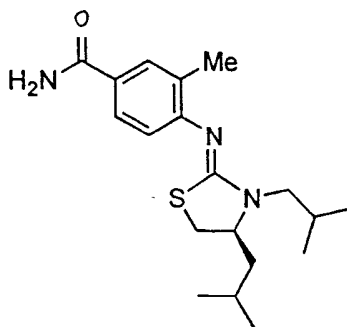
2-(2-Methyl-4-nitrofenylimino)-1,3-thiazolidin se připraví způsobem analogickým způsobu popsanému ve způsobu C2a a alkyluje se 1-brom-3,3-dimethyl-2-butanonem způsobem analogickým způsobu popsanému ve způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-1,3-thiazolidinu. K roztoku 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-1,3-thiazolidinu (0,022 g, 0,065 mmol) v methanolu (2 ml) se po částech přidá NaBH_4 (0,0096 g, 0,26 mmol). Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny, poté se rozdělí mezi ethylacetat (10 ml) a vodu (5 ml) a vodná vrstva se extrahuje ethylacetatem (3 x 10 ml). Spojené organické vrstvy se postupně promyjí vodou (15 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (15 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí preparativní TLC (20% ethylacetat/hexane) k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(3,3-dimethyl-2-hydroxybutyl)-1,3-thiazolidinu (0,024 g, 92 %): FAB-MS m/z 338 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

D6a. Obecný způsob interkonverzí karboxylových derivátů. Syntéza (4S)-2-(4-karbamoyl-2-methylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.



Krok 1

K roztoku (4S)-2-(4-methoxykarbonyl-2-methylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu (připraveného způsobem analogickým způsobu popsanému ve způsobu D2a; 0,035 g, 0,097 mmol) ve směsi methanolu (1,5 ml) a vody (1,5 ml) se přidá hydroxid lithný (0,016 g, 0,39 mmol). Výsledná směs se míchá 2 dny při teplotě místnosti a poté se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se upraví na hodnotu pH 1 pomocí 1% roztoku kyseliny chlorovodíkové a poté se extrahuje ethylacetatem (4 x 10 ml). Spojené organické vrstvy se postupně promyjí vodou (15 ml), nasyceným roztokem chloridu sodného (15 ml) a vysuší (síran sodný). Odpařením za sníženého tlaku se získá (4S)-2-(4-karboxy-2-methylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidin (0,034 g, 100 %): TLC (40% ethylacetat/hex) R_f 0,08. Tento materiál se použije v příštím kroku bez dalšího čištění.

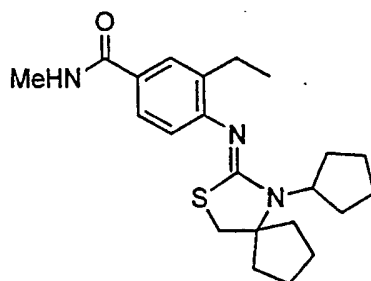


Krok 2

K roztoku (4S)-2-(4-karboxy-2-methylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu (0,035 g, 0,10 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se přidá karbonyldiimidazol (0,047 g,

0,29 mmol). Směs se nechá míchat při teplotě místnosti 2 hodiny, poté se do roztoku vysráží bezvodý amoniak (přibližně 30 kapek) při teplotě -78°C . Výsledná směs se přes noc ohřeje na teplotu místnosti a poté se zpracuje vodou (20 ml). Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (3 x 20 ml), postupně promyje vodou (20 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (20 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí bleskovou chromatografií (40% ethylacetat/hexan) k získání (4S)-2-(4-karbamoyl-2-methylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu jako bílé tuhé látky (0,027 g, 73 %): t.t. 130 až 131°C .

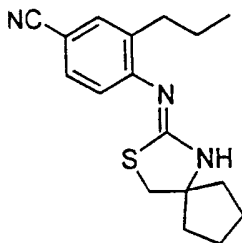
D6b. Obecný způsob interkonverzí karboxylových derivátů.
 Syntéza 2-(2-ethyl-4-(N-methylkarbamoyl)fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.



K roztoku 2-(4-karboxy-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (způsob D9a; 0,58 g, 0,167 mmol) v chloroformu (5 ml) se přidá SOCl_2 (0,06 ml, 0,83 mmol). Reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku 3 hodiny a poté se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v dichlormethanu (3 ml) a zpracuje se ethylaminem (2,0M v tetrahydrofuranu, 4 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny a poté se zpracuje 1N roztokem hydroxidu sodného (10 ml). Výsledná směs se extrahuje dichlormethanem (3 x 20 ml) a spojené organické

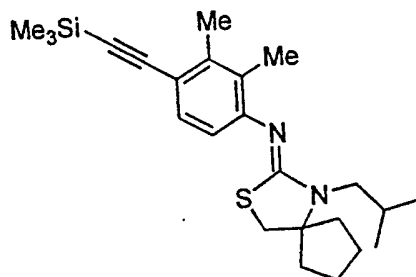
vrstvy se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (20 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí preparativní TLC (50% ethylacetat/hexan) k získání 2-(2-ethyl-4-(N methylkarbamoyl)fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (36 g, 56 %): TLC (30% ethylacetat/hex) R_f 0,44.

D7a. Obecný způsob syntézy kyanaryliminů z jodaryliminů. Syntéza 2-(4-kyan-2-propylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.



4-Jod-2-n-propylanilin se převede na 4-jod-2-n-propylfenylisothiokyanat způsobem analogickým způsobu A2b. Souběžně se 1-amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentan převede na chlormethylový analog a poté se nechá reagovat s isothiokyanatem způsobem analogickým způsobu C2a k získání 2-(4-jod-2-propylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Suspenze 2-(4-jod-2-propylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (0,54 g, 1,35 mmol) a CuCN (0,24 g, 2,70 mmol) v N,N-dimethylformamidu (4 ml) se přes noc zahřívá na teplotu 140 °C. Výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti, odpaří za sníženého tlaku a vyčistí bleskovou chromatografií (10% ethylacetat/hex) k získání 2-(4-kyan-2-propylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu jako bílé tuhé látky (0,26 g, 65 %): TLC (30% ethylacetat/hex) R_f 0,37.

D8a. Obecný způsob syntézy fenylacetylenů. Syntéza 2-(2,3-dimethyl-4-ethynylfenylimino)-1-isobutyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.



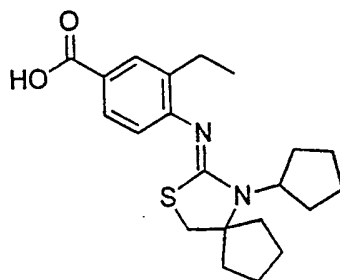
Krok 1

4-Jod-2,3-dimethylanilin se převede na 4-jod-2,3-dimethylfenylisothiokyanat způsobem analogickým způsobu A2b. 2-(2,3-Dimethyl-4-jodfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan se připraví způsobem analogickým způsobu popsanému ve způsobu C2a, poté se alkyluje isobutylbromidem způsobem analogickým způsobu popsanému ve způsobu D2a. Směs jodfenylové sloučeniny (0,009 g, 0,021 mmol), (trimethylsilyl)acetylen (30 ml, 0,21 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,005 g) a CuI (0,012 g, 0,063 mmol) v triethylaminu (2 ml) se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Výsledná suspenze se zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí preparativní TLC (2% ethylacetat/hex) k získání 2-(2,3-dimethyl-4-(2-trimethylsilyl-1-ethynyl)fenylimino)-1-isobutyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (0,005 g, 59 %).

Krok 2

Směs 2-(2,3-dimethyl-4-(2-trimethylsilyl-1-ethynyl)fenylimino)-1-isobutyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (0,005 g, 0,0125 mmol) a hydroxidu sodného (0,006 g, 0,15 mmol) v methanolu (2 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se naředí dichlormethanem (20 ml), zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí preparativní TLC (2% ethylacetat/hex) k získání 2-(2,3-dimethyl-4-ethynylfenylimino)-1-isobutyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (0,0032 g, 78 %): TLC (20% ethylacetat/hex) R_f 0,70.

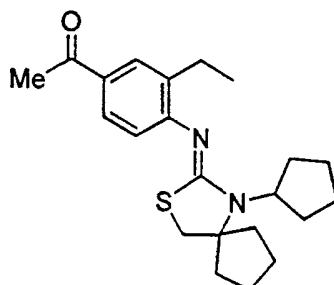
D9a. Obecný způsob syntézy benzoových kyselin hydrolyzou benzonitrilů. Syntéza 2-(4-karboxy-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.



2-(4-Kyan-2-ethylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan se připraví způsobem analogickým způsobu C2a a thiazolidin se alkyluje způsobem analogickým způsobu D2b k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Roztok 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (0,32 g, 9,42 mmol) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (15 ml) se přes noc zahřívá na teplotu 100 °C a poté se ochladí na teplotu místnosti k získání bílé sraženiny. Výsledná směs se upraví na pH 6,5 1N roztokem hydroxidu sodného a poté se extrahuje dichlormethanem (4 x 40 ml). Spojené organické

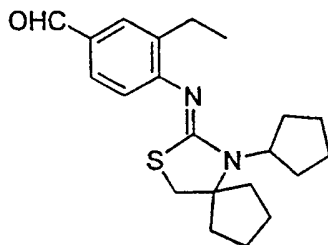
vrstvy se postupně promyjí vodou (30 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (30 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku k získání 2-(4-karboxy-2-ethyl-fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu jako bílé tuhé látky (0,34 g, 100 %): t.t. 208 až 209 °C.

D10a. Obecný způsob konverze karboxylových kyselin na ketony. Syntéza 2-(4-acetyl-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.



K roztoku 2-(4-karboxy-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (způsob D9a; 0,046 g, 0,128 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) při teplotě -78 °C se přidá methyllithium (1,4M v diethyletheru, 0,91 ml, 1,28 mmol). Reakční směs se zatím nechá postupně ohřát na teplotu místnosti a poté se míchá přes noc. Přidá se trimethylsilylchlorid (0,5 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny, poté se přidá 1N roztok kyseliny chlorovodíkové (2 ml). Směs se míchá 0,5 hodiny a poté se zpracuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml). Výsledná směs se extrahuje ethylacetatem (4 x 20 ml) a spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (30 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí preparativní TLC (10% ethylacetat/hex) k získání 2-(4-acetyl-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu jako bílé tuhé látky (0,032 g, 73 %): t.t. 114 až 115 °C.

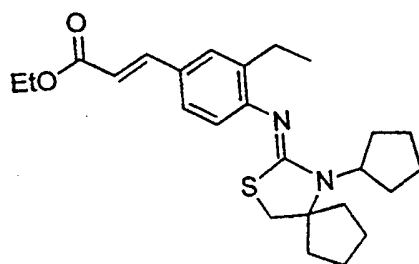
D11a. Obecný způsob konverze nitrilů na aldehydy. Syntéza 2-(2-ethyl-4-formylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.



2-(4-Kyan-2-ethylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan se připraví způsobem analogickým způsobu C2a a thiazolidin se alkyluje způsobem analogickým způsobu D2b k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. K roztoku 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (0,21 g, 0,60 mmol) v bezvodém toluenu (20 ml) při teplotě -78°C se přidá DIBAL (1,0M v toluenu, 1,20 ml, 1,20 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě -78°C 3 hodiny, poté se přidá ethylacetat (3 ml) při teplotě -78°C , v míchání se pokračuje 0,5 hodiny a přidá se vlhký silikagel. (5 % vody, 2 g). Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti, míchá 3 hodiny a poté se zfiltruje přes podložku z rozsivkové zeminy. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a odparek se vyčistí preparativní TLC (30% ethylacetat/hex) k získání 2-(2-ethyl-4-formylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu jako bílé tuhé látky (0,16 g, 75 %): t.t. 104 až 105°C .

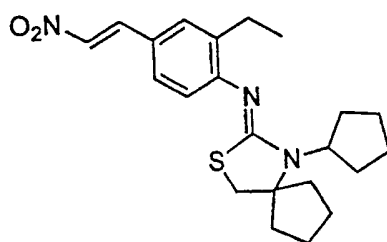
D12a. Obecné způsoby řetězcové homologace aldehydů nebo ketonů. Syntéza 2-(2-ethyl-4-((1E)-2-ethoxykarbonyl-vinyl)fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

- 126 -



K roztoku 2-(2-ethyl-4-formylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (způsob D11a; 0,053 g, 0,149 mmol) v CH_3CN se přidá chlorid lithný (0,0076 g, 0,182 mmol) následovaný DBU (0,025 g, 0,167 mmol) a triethylfosfonoacetatem (0,041 g, 0,182 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin a poté se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí bleskovou chromatografií (3% ethylacetat/hex) k získání 2-(2-ethyl-4-((1E)-2-ethoxykarbonylviny)fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu jako bezbarvého oleje (0,029 g, 48 %): TLC (30% ethylacetat/hex) R_f 0,68.

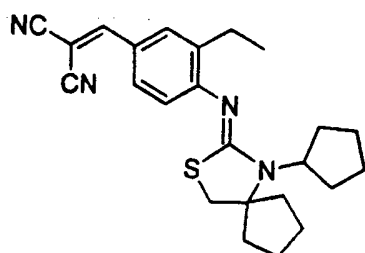
D12b. Obecné způsoby řetězcové homologace aldehydů nebo ketonů. Syntéza 2-(2-ethyl-4-((1E)-2-nitroviny)fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.



K roztoku 2-(2-ethyl-4-formylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (způsob D11a; 0,041 g, 0,115 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se přidá MeNO_2 (2 kapky) a piperidin (4 kapky). Reakční směs se zahřívá přes noc na teplotu zpětného toku, poté se ochladí na teplotu místnosti a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí bleskovou chromatografií (3% ethylacetat/hex) k

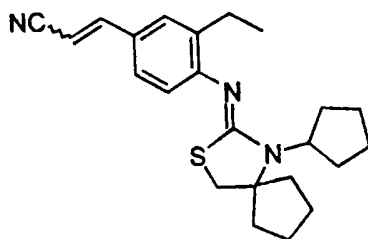
získání 2-(2-ethyl-4-((1E)-2-nitrovinyl)fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu jako červené tuhé látky (0,022 g, 48 %): t.t. 141 až 142 °C.

D12c. Obecné způsoby řetězcové homologace aldehydů nebo ketonů. Syntéza 2-(2-ethyl-4-(2,2-dikyanvinyl)fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.



K roztoku 2-(2-ethyl-4-formylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu (způsob D11a; 0,037 g, 0,104 mmol) v ethanolu (10 ml) se přidá malononitril (0,007 g, 0,104 mmol) a piperidin (4 kapky). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny a poté se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vyčistí preparativní TLC (20% ethylacetat/hex) k získání 2-(2-ethyl-4-(2,2-dikyanvinyl)fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu jako žluté tuhé látky (0,012 g, 28 %): t.t. 135 až 136 °C.

D12d. Obecné způsoby řetězcové homologace aldehydů nebo ketonů. Syntéza 2-(2-ethyl-4-(2-kyanvinyl)fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

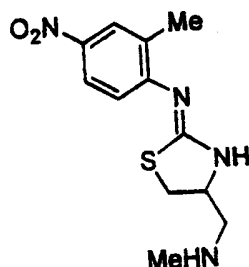


K roztoku hydroxidu draselného (0,024 g, 0,36

mmol) v CH_3CN (20 ml) při teplotě zpětného toku se přidá 2-(2-ethyl-4-formylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-aza-spiro[4.4]nonan (způsob D11a; 0,127 g, 0,36 mmol). Reakční směs se 4 hodiny zahřívá na teplotu zpětného toku, ochladí se na teplotu místnosti a odpaří za sníženého tlaku.

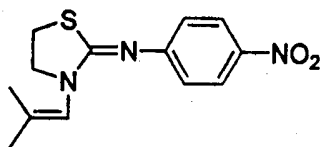
Odparek se naředí vodou (15 ml) a extrahuje se dichlor-methanem (3 x 15 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší (síran sodný). Výsledný materiál se vyčistí preparativní TLC (30% ethyl-acetat/hex) k získání 2-(2-ethyl-4-(2-kyanvinyl)fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu jako směsi cis/trans isomerů v poměru 1:3 (0,050 g): TLC (30% ethyl-acetat/hex) R_f 0,56.

D13a. Obecný způsob alkylace chlormethylových postranních řetězců. Syntéza 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-(N-methylaminomethyl)-1,3-thiazolidinu.



K roztoku methylaminu v methanolu (2,0M, 5 ml) se přidá 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-(chlormethyl)-1,3-thiazolidin (připravený způsobem analogickým způsobu popsanému ve způsobu C2a; 0,040 g, 0,140 mmol) a výsledná směs se míchá při teplotě místnosti 72 hodin. Směs se odpaří za sníženého tlaku a výsledný odparek se vyčistíbleskovou chromatografií (5% methanol/ CH_2Cl_2) k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-(N-methylaminomethyl)-1,3-thiazolidinu jako tuhé látky (0,014 g, 35 %).

D14a. Kyselinou katalyzované přeskupení dvojných vazeb mezi atomy uhlíku. Syntéza 2-(4-nitrofenylimino)-3-(2-methylprop-1-en-1-yl)-1,3-thiazolidinu.



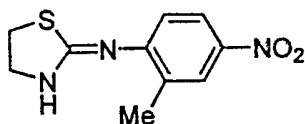
2-Chlorethylamoniumchlorid (vzorec 1) se nechá reagovat se 4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(4-nitrofenyl)-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s 1-brom-2-methyl-2-propenem podle způsobu D2a k získání 2-(4-nitrofenylimino)-3-(2-methylprop-2-en-1-yl)-1,3-thiazolidinu. Směs 2-(4-nitrofenylimino)-3-(2-methylprop-2-en-1-yl)-1,3-thiazolidinu (0,20 g) v kyselině polyfosforečné (0,4 ml) se zahřívá na teplotu 80 °C 5 hodin. Reakční směs se poté rozpustí ve vodě o teplotě 0 °C (20 ml) za pomoci působení ultrazvuku. Hodnota pH vodné směsi se upraví na 12 1N roztokem hydroxidu sodného, poté se extrahuje ethylacetatem (3 x 25 ml). Spojené organické fáze se vysuší (uhličitan draselný) a odpaří za sníženého tlaku. Odparek (0,21 g) se vyčistí preparativní HPLC k poskytnutí 2-(4-nitrofenylimino)-3-(2-methylprop-1-en-1-yl)-1,3-thiazolidinu.

Specifické přípravy sloučenin

Popisy detailních kroků přípravy použitých k přípravě specifických sloučenin uvedených v tabulkách 1 až 4 jsou poskytnuty dále. Mnohé ze sloučenin uvedených v tabulkách mohou být syntetizovány různými způsoby. Specifické příklady jsou tedy poskytnuty ilustrativně a nemohou se žádným způsobem vykládat k omezení rozsahu

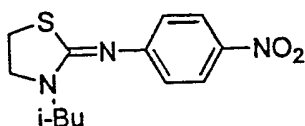
vynálezu.

Položka 1



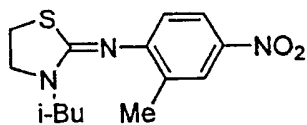
Hydrochloridová sůl 2-chloroethylaminu se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1,3-thiazolidinu.

Položka 2



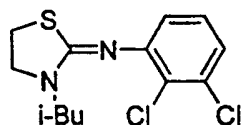
2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(4-nitrofenylimino)-1,3-thiazolidinu, který se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí 2-(4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 3



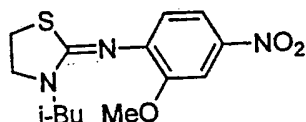
2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem, který se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 4



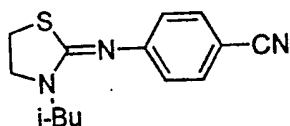
2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2,3-dichlorofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(2,3-dichlorofenylimino)-1,3-thiazolidinu, který se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání 2-(2,3-dichlorofenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 5



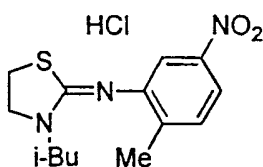
N-Chlorethyl-N'-isobutylamoniumchlorid (připravený podle popisu ve způsobu B7c) se nechá reagovat s 2-methoxy-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1d k získání 2-(2-methoxy-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 6



Chlorethyl-N'-isobutylamoniumchlorid (připravený podle popisu ve způsobu B7c) se nechá reagovat s 4-kyanfenylisothiokyanatem podle způsobu C1d k poskytnutí 2-(4-kyanfenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

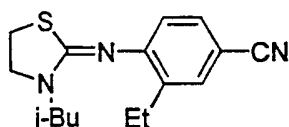
Položka 7



2-Chloréthylamoniumchlorid (položka 1) se nechá

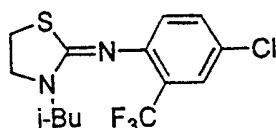
reagovat s 2-methyl-5-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání hydrochloridové soli 2-(2-methyl-5-nitrofenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 8



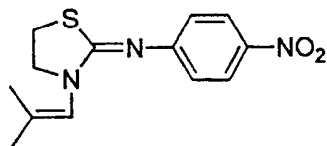
N-Chlorethyl-N'-isobutylamoniumchlorid (připravený podle popisu ve způsobu B7c) se nechá reagovat s 4-kyan-2-ethylfenylisothiokyanatem podle způsobu Cld k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 9



N-Chlorethyl-N'-isobutylamoniumchlorid (připravený podle popisu ve způsobu B7c) se nechá reagovat s 4-chlor-2-(trifluormethyl)fenylisothiokyanatem podle způsobu Cld k získání 2-(4-chlor-2-(trifluormethyl)fenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

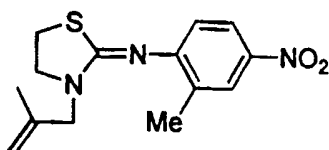
Položka 10



2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 1-brom-2-

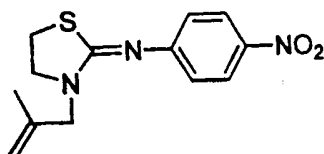
-methyl-2-propenem podle způsobu D2a k získání 2-(4-nitro-fenylimino)-3-(2-methylprop-2-en-1-yl)-1,3-thiazolidinu. 3-Allyl-1,3-thiazolidin se přeskupí podle způsobu D14a k získání 2-(4-nitrofenylimino)-3-(2-methylprop-1-en-1-yl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 11



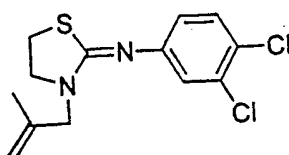
2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 1-brom-2-methyl-2-propenem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-methylprop-2-en-1-yl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 12



2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 1-brom-2-methyl-2-propenem podle způsobu D2a k získání 2-(4-nitro-fenylimino)-3-(2-methylprop-2-en-1-yl)-1,3-thiazolidinu.

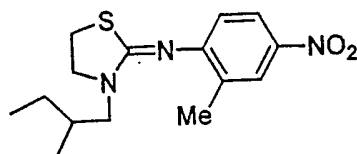
Položka 13



2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 3,4-dichlorfenylisothiokyanatem podle způsobu

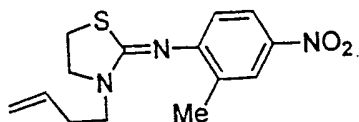
Cla k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 1-brom-2-methyl-2-propenem podle způsobu D2a k získání 2-(3,4-dichlorfenylimino)-3-(2-methylprop-2-en-1-yl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 14



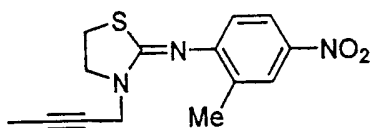
N-(2-Hydroxyethyl)-N-(2-methylbutyl)amin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7a k získání N-(2-chlorethyl)-N-(2-methylbutyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-methyl-1-butyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 15



2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 4-brombut-1-enem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(but-1-en-4-yl)-1,3-thiazolidinu.

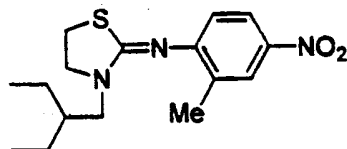
Položka 16



2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat

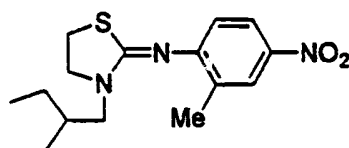
s 1-brombut-2-inem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(but-2-yn-1-yl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 17



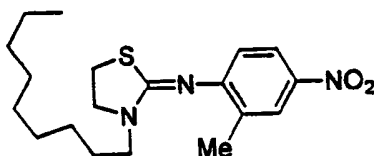
2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 2-ethylbutylbromidem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-ethyl-1-butyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 18



2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 2-methylbutylbromidem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-methyl-1-butyl)-1,3-thiazolidinu.

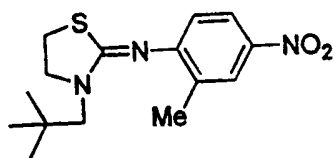
Položka 19



2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 1-nonylbromidem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-

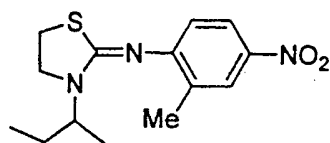
-4-nitrofenylimino)-3-(1-nonyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 20



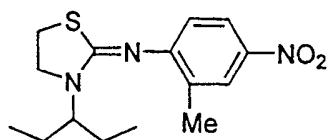
2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 2,2-dimethylpropylbromidem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2,2-dimethylpropyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 21



2-Butylamin se převede na N-(2-hydroxyethyl)-N-(2-butyl)amin podle způsobu B5a. Amin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7a k získání N-(2-chlor-ethyl)-N-(2-butyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-butyl)-1,3-thiazolidinu.

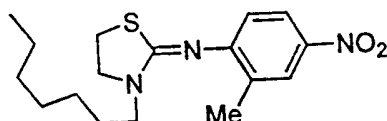
Položka 22



3-Pentylamin se převede na N-(2-hydroxyethyl)-N-(3-pentyl)amin podle způsobu B5a. Amin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7a k získání N-(2-chlor-ethyl)-N-(3-pentyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá

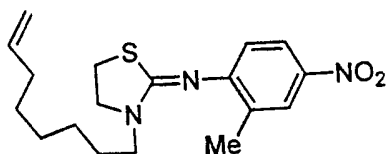
reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(3-pentyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 23



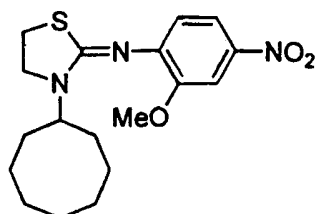
2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 1-heptylbromidem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(1-heptyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 24



2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 8-brom-1-oktenem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(1-okt-en-8-yl)-1,3-thiazolidinu.

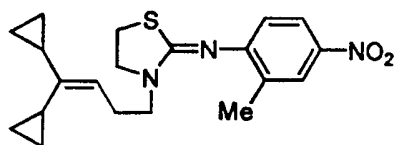
Položka 25



2-Propyl-1-hydroxypentan se převede na 1-brom-2-propylpentan podle způsobu B2b, krok 2. 2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 1-brom-2-propyl-

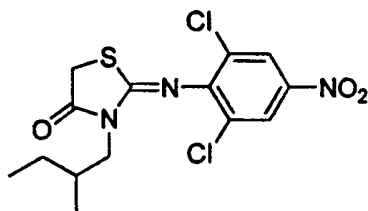
pentanem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitro-fenylimino)-3-(2-propyl-1-pentyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 26



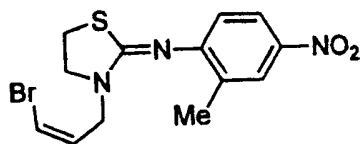
2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 1,1-dicyklopropylbut-1-en-4-ylbromidem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(1,1-dicyklopropylbut-1-en-4-yl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 27



2,6-Dichlor-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s 2-butylaminem následovaným kyselinou chloroctovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2,6-dichlor-4-nitrofenylimino)-3-(2-butyl)-1,3-thiazolidin-4-onu.

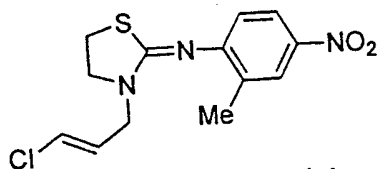
Položka 28



2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s (E/Z)-1,3-dibromopropenem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(bromprop-1-en-3-yl)-1,3-thiazolidinu jakon E-/Z-směsí. Směs se rozdělí za použití

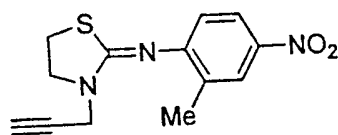
preparativní TLC k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenyl-imino)-3-((Z)-bromprop-1-en-3-yl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 29



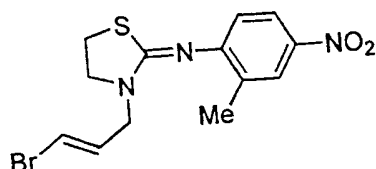
2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s (E)-1,3-dichlorpropenem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-((E)-chloroprop-1-en-3-yl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 30



2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 3-chlor-1-propinem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(prop-1-yn-3-yl)-1,3-thiazolidinu.

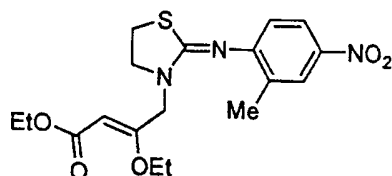
Položka 31



2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s (E/Z)-1,3-dibromopropenem podle způsobu D2a k získání 2-

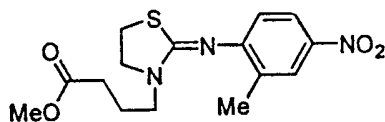
-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(bromprop-1-en-3-yl)-1,3-thiazolidinu jako E-/Z-směsi. Směs se rozdělí za použití preparativní TLC k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-((E)-bromprop-1-en-3-yl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 32



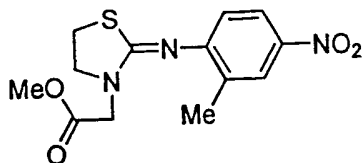
2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s ethyl-[(Z)-4-chlor-3-ethoxybut-2-enoatu] podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(1-ethoxy-karbonyl-2-ethoxyprop-1-en-3-yl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 33



2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s methyl[4-brombutanoatem] podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(1-methoxykarbonyl-3-propyl)-1,3-thiazolidinu.

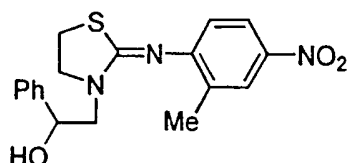
Položka 34



2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle

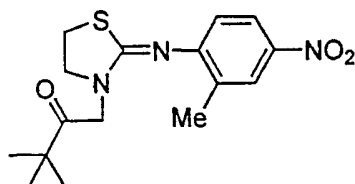
způsobu C1a k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s methylchloracetatem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(1-methoxykarbonylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 35



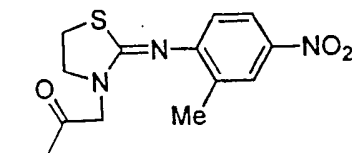
2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s α -chloracetofenonem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(1-oxo-1-fenyl-2-ethyl)-1,3-thiazolidinu. Keton se redukuje podle způsobu D5a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(1-hydroxy-1-fenyl-2-ethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 36



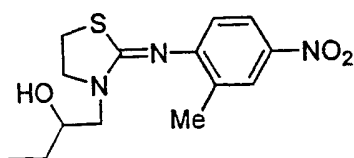
2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 1-chlor-3,3-dimethyl-2-butanonem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-oxo-3,3-dimethyl-1-butyl)-1,3-thiazolidinu.

Způsob 37



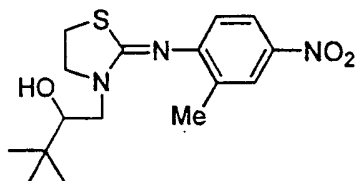
2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 1-chlor-2-butanonem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-oxo-1-butyl)-1,3-thiazolidinu.

Způsob 38



2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 1-chlor-2-butanonem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-oxo-1-butyl)-1,3-thiazolidinu. Keton se redukuje podle způsobu D5a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-hydroxy-1-butyl)-1,3-thiazolidinu.

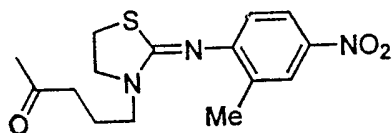
Způsob 39



2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 1-chlor-3,3-dimethyl-2-butanonem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-oxo-3,3-dimethyl-1-butyl)-1,3-thiazolidinu. Keton se redukuje podle způsobu D5a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-

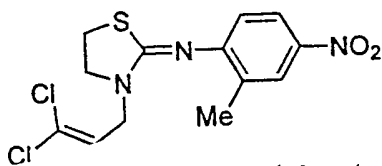
3-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-1-butyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 40



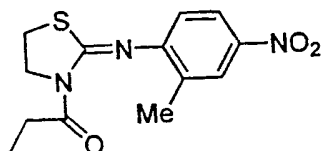
2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 5-brom-2-pentanonem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-oxo-5-pentanyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 41



2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s 1,1,3-trichlor-1-propenem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(1,1-dichlorprop-1-en-3-yl)-1,3-thiazolidinu.

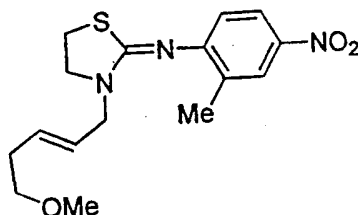
Položka 42



2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s propionylchloridem podle způsobu D2d k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(1-oxo-1-propyl)-1,3-thiazo-

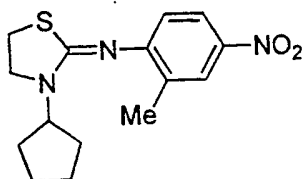
lidinu.

Položka 43



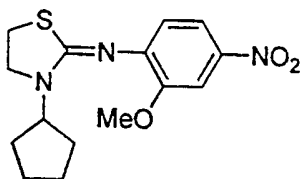
2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání thiazolidinu, který se nechá reagovat s (E)-1-chlor-5-methoxy-2-pentenem podle způsobu D2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-((E)-5-methoxy-pent-2-en-1-yl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 44



2-Hydroxyethylamin a cyklopentanon se nechají reagovat podle způsobu B4b, krok 1 k poskytnutí 4-aza-1-oxaspiro[4.4]nonanu. Oxazolidin se redukuje podle způsobu B4b, krok 2 k poskytnutí N-cyklopentyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k poskytnutí N-cyklopentyl-N-(2-chlorethyl)aminu. Amin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1d k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(cyklopentyl)-1,3-thiazolidinu.

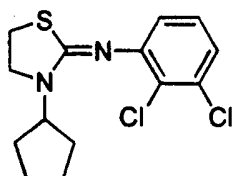
Položka 45



2-Hydroxyethylamin a cyklopentanon se nechají

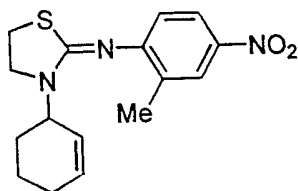
reagovat podle způsobu B4b, krok 1 k poskytnutí 4-aza-1-oxaspiro[4.4]nonanu. Oxazolidin se redukuje podle způsobu B4b, krok 2 k poskytnutí N-cyklopentyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k poskytnutí N-cyklopentyl-N-(2-chlorethyl)aminu. Amin se nechá reagovat s 2-methoxy-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1d k poskytnutí 2-(2-methoxy-4-nitrofenylimino)-3-(cyklopentyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 46



2-Hydroxyethylamin a cyklopentanon se nechají reagovat podle způsobu B4b, krok 1 k poskytnutí 4-aza-1-oxaspiro[4.4]nonanu. Oxazolidin se redukuje podle způsobu B4b, krok 2 k poskytnutí N-cyklopentyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k poskytnutí N-cyklopentyl-N-(2-chlorethyl)aminu. Amin se nechá reagovat s 2,3-dichlorfenylisothiokyanatem podle způsobu C1d k poskytnutí 2-(2,3-dichlorfenylimino)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

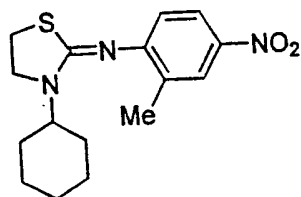
Položka 47



Cyklohex-2-en-1-on se redukuje podle způsobu B2b, krok 1 k poskytnutí cyklohex-2-en-1-olu. Alkohol se převede na 3-brom-1-cyklohexen podle způsobu B2b, krok 2. Halogenid se převede na N-(cyklohex-2-en-1-yl)-N-(2-hydroxyethyl)amine podle způsobu B2b, krok 3. Alkohol se nechá reagovat

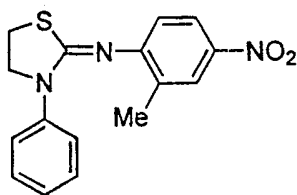
s thionylchloridem podle způsobu B7a k poskytnutí N-(cyklohex-2-en-1-yl)-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlor-ethylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothio- kyanatem podle způsobu C1a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-ni- trofenylimino)-3-(cyklohex-2-en-1-yl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 48



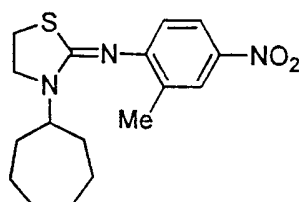
2-Hydroxyethylamin a cyklohexanon se nechají reagovat podle způsobu B4a, krok 1 k poskytnutí 4-aza-1-oxaspiro[4,5]dekanu. Oxazolidin se redukuje podle způsobu B4a, krok 2 k poskytnutí N-cyklohexyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k poskytnutí N-cyklohexyl-N-(2-chlor-ethyl)aminu. Amin se nechá reagovat s 2-methoxy-4-nitro- fenylisothiokyanatem podle způsobu C1d k poskytnutí 2-(2- -methyl-4-nitrofenylimino)-3-cyklohexyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 49



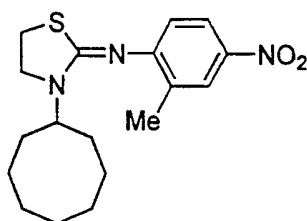
N-(2-Hydroxyethyl)anilin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7a k získání N-2-chlor-ethyl)aniliniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-fenyl-1,3-thi- azolidinu.

Položka 50



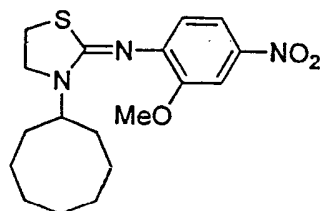
2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cykloheptylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cykloheptyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-cykloheptyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-cykloheptyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 51



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklooktylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklooktyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-cyklooktyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-cyklooktyl-1,3-thiazolidinu.

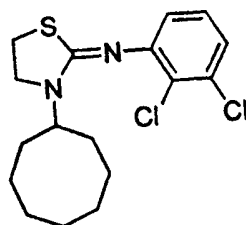
Položka 52



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklooktylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklooktyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k poskytnutí N-cyklooktyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se

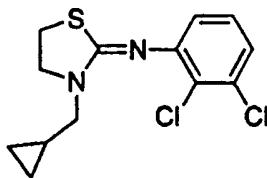
nechá reagovat s 2-methoxy-4-nitrofenylisothiokyanatem k získání 2-(2-methoxy-4-nitrofenylimino)-3-cyklooktyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 53



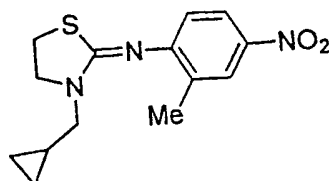
2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklo-oktylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklooktyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-cyklooktyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2,3-dichlorfenylisothiokyanatem k získání 2-(2,3-dichlorfenylimino)-3-cyklooktyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 54



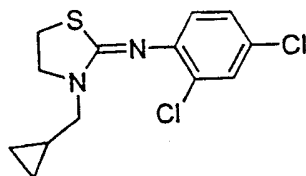
2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklo-propylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklo-propylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-cyklopropylmethyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2,3-dichlorfenylisothiokyanatem k poskytnutí 2-(2,3-dichlorfenylimino)-3-(cyklopropylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 55



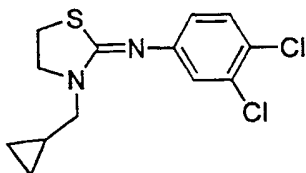
2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklopropylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklopropylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-cyklopropylmethyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(cyklopropylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 56



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklopropylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklopropylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-cyklopropylmethyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2,4-dichlorfenylisothiokyanatem k získání 2-(2,4-dichlorfenylimino)-3-(cyklopropylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

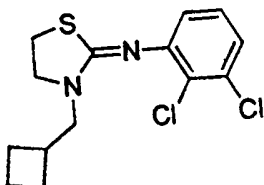
Položka 57



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklopropylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklopropylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-

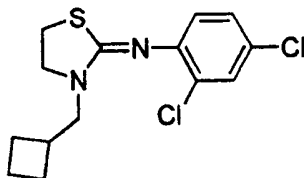
-cyklopropylmethyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 3,4-dichlorfenylisothiokyanatem k získání 2-(3,4-dichlorfenylimino)-3-(cyklopropylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 58



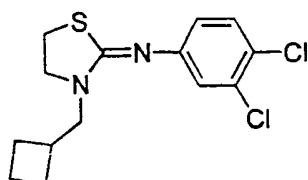
2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklobutylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklobutylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-cyklobutylmethyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2,2-dichlorfenylisothiokyanatem k získání 2-(2,2-dichlorfenylimino)-3-(cyklobutylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 59



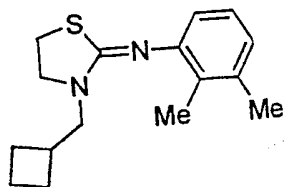
2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklobutylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklobutylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-cyklobutylmethyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2,4-dichlorfenylisothiokyanatem k získání 2-(2,4-dichlorfenylimino)-3-(cyklobutylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 60



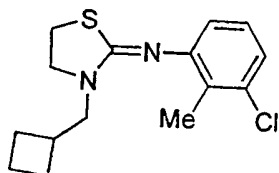
2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklobutylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklobutylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-cyklobutylmethyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 3,4-dichlorfenylisothio-
kyanatem k získání 2-(3,4-dichlorfenylimino)-3-(cyklobutylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 61



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklobutylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklobutylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-cyklobutylmethyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2,3-dimethylfenylisothio-
kyanatem k získání 2-(2,3-dimethylfenylimino)-3-(cyclobutylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

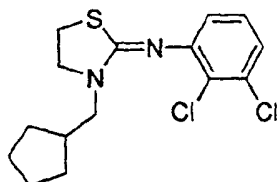
Položka 62



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklobutylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklobutylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-cyklobutylmethyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlor-

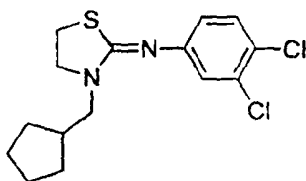
2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s 3-chlor-2-methylfenylisothiocyanatem k získání 2-(3-chlor-2-methylfenylimino)-3-(cyklopentylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 63



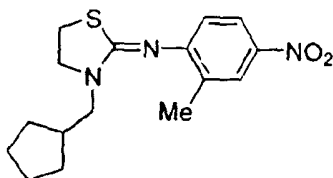
2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklopentylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklopentylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-cyklopentylmethyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2,3-dichlorfenylisothiokyanatem k získání 2-(2,3-dichlorfenylimino)-3-(cyklopentylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 64



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklopentylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklopentylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-cyklopentylmethyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 3,4-dichlorfenylisothiokyanatem k získání 2-(3,4-dichlorfenylimino)-3-(cyklopentylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

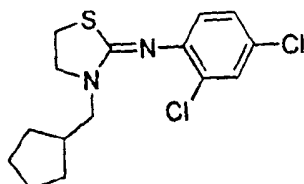
Položka 65



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklopentylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklopentylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s SOCl_2 podle způsobu B7c k získání N-cyklopentylmethyl-N-(2-chlorethyl)amo-

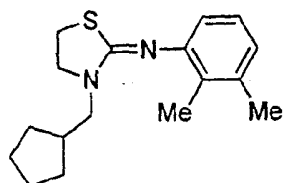
amchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(cyklopentylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Příloha 66



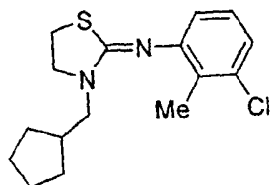
2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklopentylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklopentylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s SOCl_2 podle způsobu B7c k získání N-cyklopentylmethyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamine se nechá reagovat s 2,4-dichlorfenylisothiokyanatem k získání 2-(2,4-dichlorfenylimino)-3-(cyklopentylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Příloha 67



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklopentylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklopentylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-cyklopentylmethyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2,3-dimethylfenylisothiokyanatem k získání 2-(2,3-dimethylfenylimino)-3-(cyklopentylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

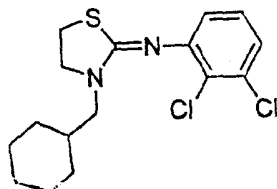
Příloha 68



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklopentylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklopentylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-

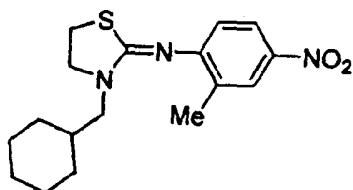
2-(cyclopentylmethyl)-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 3-chlor-2-methylfenylisothio-
cyanatem k získání 2-(3-chlor-2-methylfenylimino)-3-(cy-
clopentylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 69



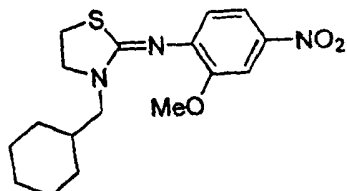
2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklohexylme-
thylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklohexylmethyl-N-(2-
hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionyl-
chloridem podle způsobu B7c k získání N-cyklohexylmethyl-N-(2-
chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s
2,3-dichlorfenylisothiokyanatem k získání 2-(2,3-dichlor-
fenylimino)-3-(cyklohexylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 70



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklohexylmethyl-
bromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklohexylmethyl-N-(2-
hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchlor-
idem podle způsobu B7c k získání N-cyklohexylmethyl-N-(2-
chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s
2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem k získání 2-(2-methyl-4-
nitrofenylimino)-3-(cyklohexylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

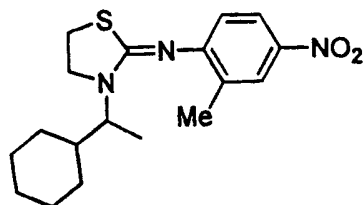
Položka 71



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklohexylmethyl-
bromidem podle způsobu B2a k získání N-cyklohexylmethyl-N-(2-
hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s SOCl₂ podle

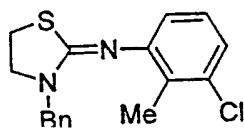
způsobu B7c k získání N-cyklohexylmethyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-methoxy-4-nitrofenylisothiokyanatem k získání 2-(2-methoxy-4-nitrofenylimino)-3-(cyklohexylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 72



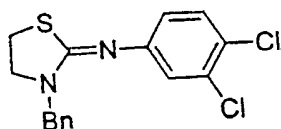
1-Cyklohexyl-1-ethylamin se převede na N-(2-hydroxyethyl)-N-(1-cyklohexyl-1-ethyl)amin podle způsobu B5a. Alkohol se nechá reagovat s SOCl_2 podle způsobu B7a k získání N-(2-chlorethyl)-N-(1-cyklohexyl-1-ethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(1-cyklohexyl-1-ethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 73



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s benzylbromidem podle způsobu B2a k získání N-benzyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-benzyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 3-chlor-2-methylfenylisothiokyanatem k získání 2-(3-chlor-2-methylfenylimino)-3-benzyl-1,3-thiazolidinu.

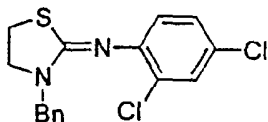
Položka 74



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s benzylbromidem podle způsobu B2a k získání N-benzyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s SOCl_2 podle způsobu B7c k

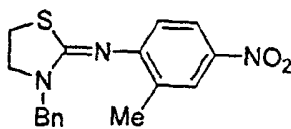
získání N-benzyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 3,4-dichlorfenylisothiokyanatem k získání 2-(3,4-dichlorfenylimino)-3-benzyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 75



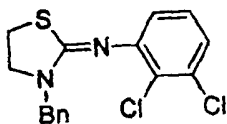
2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s benzylbromidem podle způsobu B2a k získání N-benzyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s SOCl_2 podle způsobu B7c k získání N-benzyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2,4-dichlorfenylisothiokyanatem k získání 2-(2,4-dichlorfenylimino)-3-benzyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 76



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s benzylbromidem podle způsobu B2a k získání N-benzyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s SOCl_2 podle způsobu B7c k získání N-benzyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-benzyl-1,3-thiazolidinu.

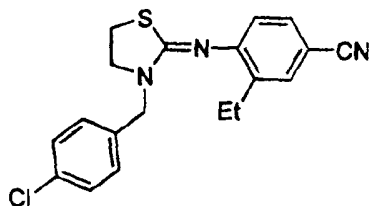
Položka 77



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s benzylbromidem podle způsobu B2a k získání N-benzyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s SOCl_2 podle způsobu B7c k získání N-benzyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2,3-dichlorfenylisothiokyanatem k

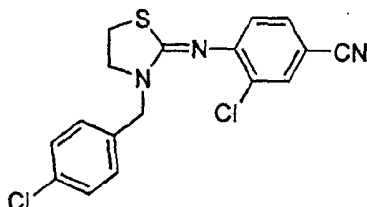
skání 2-(2,3-dichlorfenylimino)-3-benzyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 78



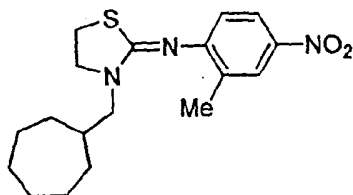
2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s 4-chlorbenzylbromidem podle způsobu B2a k získání N-(4-chlorbenzyl)-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s SOCl_2 podle způsobu B7c k získání N-(4-chlorbenzyl)-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 4-kyan-2-ethylfenylisothiokyanatem k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-(4-chlorbenzyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 79



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s 4-chlorbenzylbromidem podle způsobu B2a k získání N-(4-chlorbenzyl)-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s SOCl_2 podle způsobu B7c k získání N-(4-chlorbenzyl)-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-chlor-4-kyanfenylisothiokyanatem k získání 2-(2-chlor-4-kyanfenylimino)-3-(4-chlorbenzyl)-1,3-thiazolidinu.

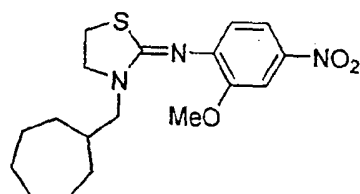
Položka 80



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cykloheptylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cykloheptylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s SOCl_2 podle způsobu B7c k získání N-cykloheptylmethyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem k získání 2-(2-methyl-

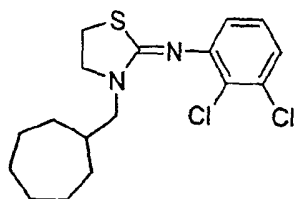
nitrofenylimino)-3-(cykloheptylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 81



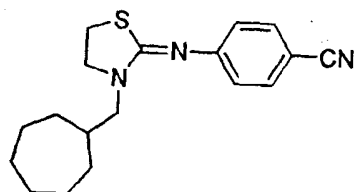
2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cykloheptylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cykloheptylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s SOCl_2 podle způsobu B7c k získání N-cykloheptylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-methoxy-4-nitrofenylisothiokyanatem k získání 2-(2-methoxy-4-nitrofenylimino)-3-(cykloheptylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 82



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cykloheptylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cykloheptylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s SOCl_2 podle způsobu B7c k získání N-cykloheptylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2,3-dichlorfenylisothiokyanatem k získání 2-(2,3-dichlorfenylimino)-3-(cykloheptylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

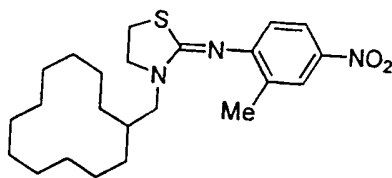
Položka 83



2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cykloheptylmethylbromidem podle způsobu B2a k získání N-cykloheptylmethyl-N-(2-hydroxyethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-

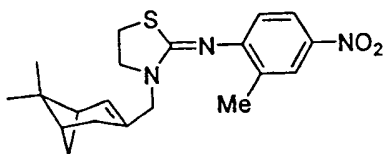
-cykloheptylmethyl-N-(2-chlorethyl)amoniumchloridu. Chlor-ethylamin se nechá reagovat s 4-kyanfenylisothiokyanatem k získání 2-(4-kyanfenylimino)-3-(cykloheptylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 84



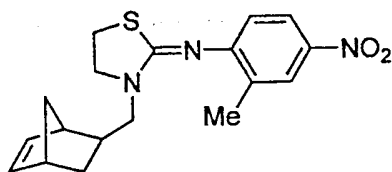
Methylcyklododekankarboxylat se redukuje podle způsobu B2b, krok 1 k získání cyklododecylmethanolu. Alkohol se převede na cyklododecylmethylbromid podle způsobu B2b, krok 2. Halogenid se nechá reagovat s 2-hydroxyethylaminem podle způsobu B2b, krok 3 k získání N-(2-hydroxyethyl)-N-(cyklododecylmethyl)aminu. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7a k získání N-(2-chlorethyl)-N-(cyklododecylmethyl)amoniumchloridu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(cyklododecylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 85



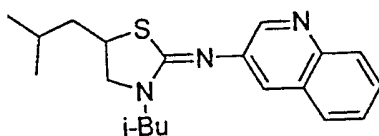
2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1,3-thiazolidinu, který se nechá reagovat s 3-(chlormethyl)-6,6-dimethylbicyklo[3,1,1]hept-2-enem podle způsobu D2a k získání 2-(4-nitrofenylimino)-3-((6,6-dimethylbicyklo[3,1,1]hept-2-en-3-yl)methyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 86



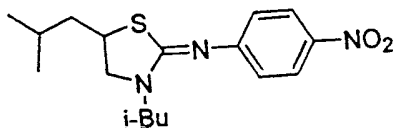
2-Chlorethylamoniumchlorid (položka 1) se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1,3-thiazolidinu, který se nechá reagovat s 5-brommethyl)bicyklo[2,2,1]hept-2-enem podle způsobu D2a k získání 2-(4-nitrofenylimino)-3-((bicyklo[2,2,1]hept-2-en-5-yl)methyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 87



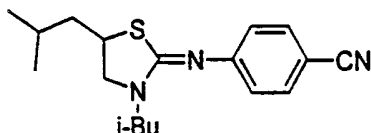
3-Aminochinolin se převede na 3-chinolinisothiokyanat podle způsobu A2c. (1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylestru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (2S)-4-methyl-2-(isobutylamino)pentanol podle popisu ve způsobu B4c, kroky 1 až 2. Alkohol se převede na N-(1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)amoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7c. 3-Chinolinisothiokyanat se nechá reagovat s N-(1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)amoniumchloridem podle způsobu C1f k získání 2-(3-chinolylimino)-3,5-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 88



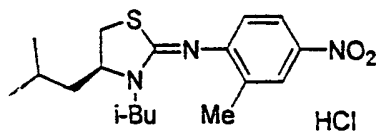
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (2S)-4-methyl-2-(isobutylamino)pentanol podle popisu ve způsobu B4c, kroky 1 až 2. Alkohol se převede na N-(1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)amoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7c. 4-Nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s N-(1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)amoniumchlorid podle způsobu Clf k získání 2-(4-nitrofenylimino)-3,5-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 89



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (2S)-4-methyl-2-(isobutylamino)pentanol podle popisu ve způsobu B4c, kroky 1 až 2. Alkohol se převede na N-(1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)amoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7c. 4-Kyanfenylisothiokyanat se nechá reagovat s N-(1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)amoniumchloridem podle způsobu Clf k získání 2-(4-kyanfenylimino)-3,5-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

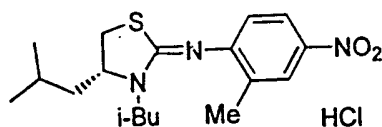
Položka 90



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se

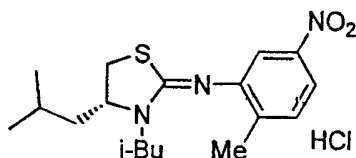
převeďte na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání hydrochloridové soli (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 91



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se převeďte na (1R)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1R)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí hydrochloridové soli (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

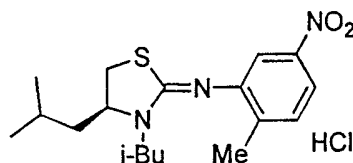
Položka 92



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se převeďte na (1R)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Methyl-5-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1R)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4R)-2-(2-methyl-5-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazo-

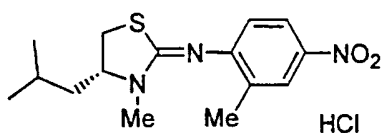
lidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání hydrochloridové soli (4R)-2-(2-methyl-5-nitrofenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 93



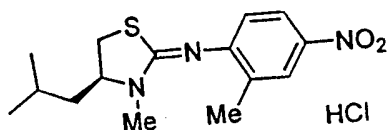
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Methyl-5-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2-methyl-5-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí hydrochloridové soli (4S)-2-(2-methyl-5-nitrofenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 94



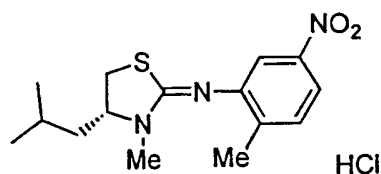
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se převede na (1R)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1R)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s methyljodidem podle způsobu D2a k poskytnutí hydrochloridové soli (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-3-methyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 95



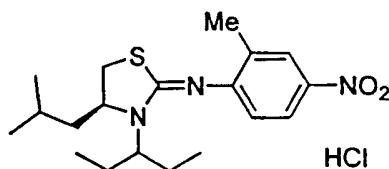
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanate nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s methyljodidem podle způsobu D2a k získání hydrochloridové soli (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-3-methyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 96



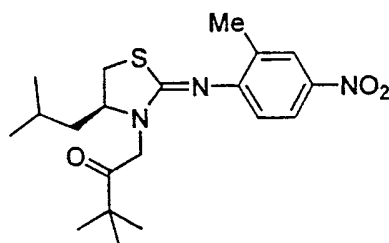
(1R)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se převede na (1R)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Methyl-5-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1R)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4R)-2-(2-methyl-5-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s methyljodidem podle způsobu D2a k získání hydrochloridové soli (4R)-2-(2-methyl-5-nitrofenylimino)-4-isobutyl-3-methyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 97



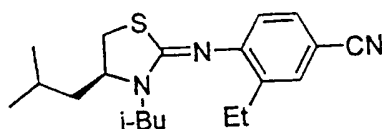
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu Cla k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s 1-brom-2-ethylbutanem podle způsobu D2a k poskytnutí hydrochloridové soli (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-3-(2-ethyl-1-butyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 98



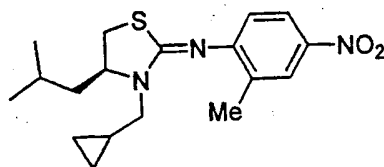
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu Cla k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s 1-chlor-3,3-dimethyl-2-butanonem podle způsobu D2a k poskytnutí (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-3-(2-oxo-3,3-dimethyl-1-butyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 99



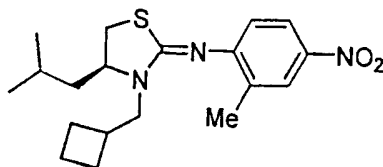
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Ethyl-4-kyanfenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2f k poskytnutí (4S)-2-(2-ethyl-4-kyanfenylimino)-4-isobutyl-3-(2-oxo-3,3-dimethyl-1-butyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 100



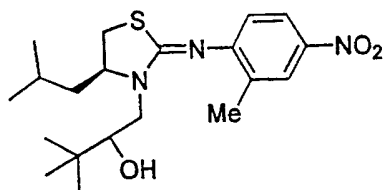
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopropylmethylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-3-(cyklopropylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 101



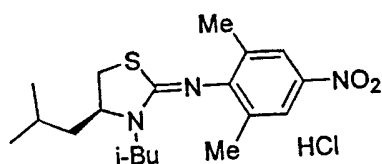
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklobutylmethylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-3-(cyklobutylmethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 102



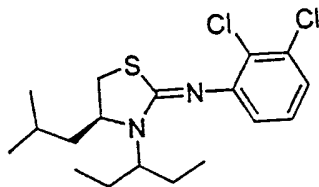
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s 2-chlor-3,3-dimethyl-2-butanonem podle způsobu D2a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-3-(2-oxo-3,3-dimethyl-1-butyl)-1,3-thiazolidinu. Keton se redukuje podle způsobu D5a k poskytnutí (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-3-(3,3-dimethyl-2-hydroxy-1-butyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 103



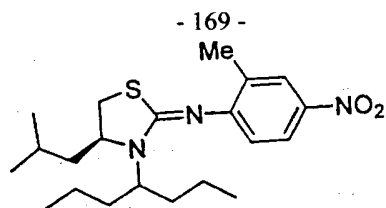
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2,6-Dimethyl-4-nitroanilin se převede na 2,6-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2b. 2,6-Dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání hydrochloridové soli (4S)-2-(2,6-dimethyl-4-nitrofenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 104



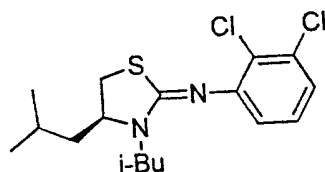
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2,3-Dichlorofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s 3-brompentanem podle způsobu D2a k získání (4S)-2-(2,3-dichlorofenylimino)-4-isobutyl-3-(3-pentyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 105



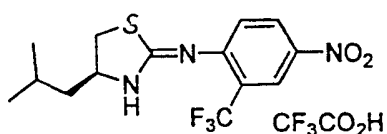
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-iso-butyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s 5-jodheptanem podle způsobu D2a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-3-(5-heptyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 106



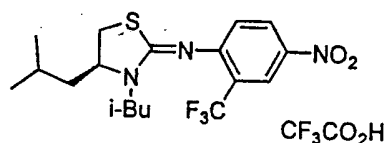
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2,3-Dichlorofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-iso-butyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání (4S)-2-(2,3-dichlorofenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 107



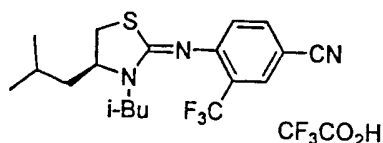
(1S)-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-(Trifluormethyl)-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1c k získání trifluoacetatové soli (4S)-2-(2-(trifluormethyl)-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 108



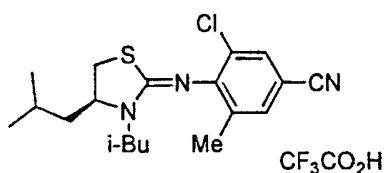
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-(Trifluormethyl)-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1c k získání (4S)-2-(2-(trifluormethyl)-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2f k poskytnutí trifluoacetatové soli (4S)-2-(2-(trifluormethyl)-4-nitrofenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 109



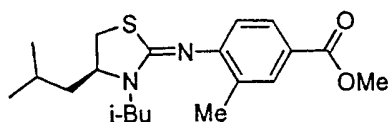
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 4-Kyan-2-(trifluormethyl)fenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1c k získání (4S)-2-(4-kyan-2-(trifluormethyl)fenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2f k poskytnutí trifluoracetatové soli (4S)-2-(4-kyan-2-(trifluormethyl)fenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 110



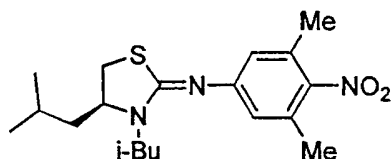
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Chlor-4-kyan-6-methylfenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1c k získání (4S)-2-(2-chlor-4-kyan-6-methylfenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2f k poskytnutí trifluoracetatové soli (4S)-2-(2-chlor-4-kyan-6-methylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 111



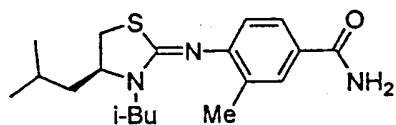
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu Blb. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 4-(Methoxykarbonyl)-2-methylfenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu Cla k získání (4S)-2-(4-(methoxykarbonyl)-2-methylfenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání (4S)-2-(4-(methoxykarbonyl)-2-methylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 112



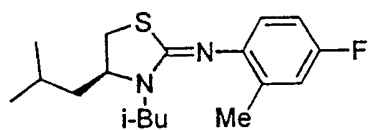
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu Blb. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 3,5-Dimethyl-4-nitroanilin se převede na 3,5-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2a, krok 3. 3,5-Dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu Cla k získání (4S)-2-(3,5-dimethyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání (4S)-2-(3,5-dimethyl-4-nitrofenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 113



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 4-(Methoxykarbonyl)-2-methylfenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(4-(methoxykarbonyl)-2-methylfenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání (4S)-2-(4-(methoxykarbonyl)-2-methylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se zmýdelní podle způsobu D6a, krok 1 k získání (4S)-2-(4-karboxy-2-methylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu. Kyselina se kondenzuje s amoniakem podle popisu ve způsobu D6a, krok 2 k poskytnutí (4S)-2-(4-karbamoyl-2-methylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

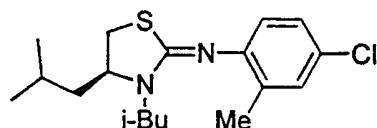
Položka 114



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 4-Fluor-2-methylfenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(4-fluor-2-methylfenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání (4S)-2-(4-

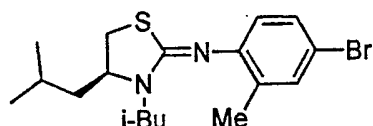
-fluor-2-methylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 115



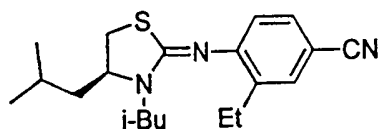
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 4-Chlor-2-methylfenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(4-Chlor-2-methylfenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání (4S)-2-(4-chlor-2-methylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 116



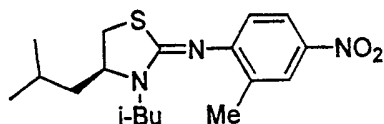
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 4-Brom-2-methylfenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(4-brom-2-methylfenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání (4S)-2-(4-brom-2-methylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 117



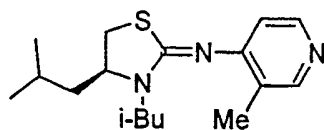
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 4-kyan-2-ethyl-fenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání (4S)-2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání (4S)-2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 118



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (2S)-4-methyl-2-(isobutylamino)pentan-1-ol podle popisu ve způsobu B4c. Výsledný 2-hydroxyethylamin se převede na N-(1S)-1-(chlor-methyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)amoniumchlorid podle způsobu B7c. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s N-(1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)amoniumchlorid podle způsobu C1b k poskytnutí (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

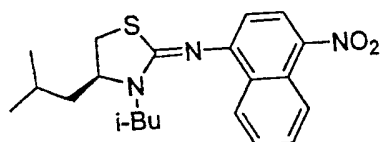
Položka 119



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se

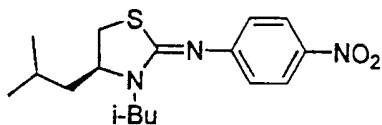
připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (2S)-4-methyl-2-(isobutylamino)pentan-1-ol podle popisu ve způsobu B4c. Výsledný 2-hydroxyethylamin se převede na N-(1S)-1-(chloromethyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)amoniumchlorid podle způsobu B7c. 4-Amino-3-methylpyridin se převede na 3-methyl-4-pyridylisokyanat podle způsobu A2b. 3-Methyl-4-pyridylisothiokyanat se nechá reagovat s N-(1S)-1-(chloromethyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)amoniumchloridem podle způsobu C1b k poskytnutí (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 120



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 4-Nitro-1-naftylamin se převede na 4-nitro-1-naftylisothiokyanat podle způsobu A2b. 4-Nitro-1-naftylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(hydroxymethyl)-3-methylbutylaminem podle způsobu C2a k získání (4S)-2-(4-nitro-1-naftylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání (4S)-2-(4-nitro-1-naftylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

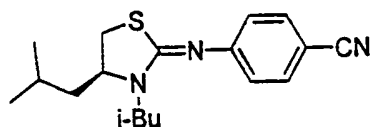
Položka 121



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se

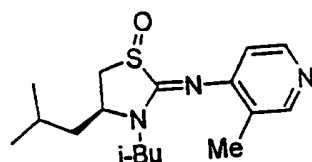
připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (2S)-4-methyl-2-(isobutylamino)pentan-1-ol podle popisu ve způsobu B4c. Výsledný 2-hydroxyethylamin se převede na N-(1S)-1-(chlor-methyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)amoniumchlorid podle způsobu B7c. 4-Nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s N-(1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)amoniumchloridem podle způsobu C1f k poskytnutí (4S)-2-(4-nitro-fenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 122



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (2S)-4-methyl-2-(isobutylamino)pentan-1-ol podle popisu ve způsobu B4c. Výsledný 2-hydroxyethylamin se převede na N-(1S)-1-(chlor-methyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)amoniumchlorid podle způsobu B7c. 4-Kyanfenylisothiokyanat se nechá reagovat s N-(1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)amoniumchloridem podle způsobu C1f k poskytnutí (4S)-2-(4-kyan-fenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu.

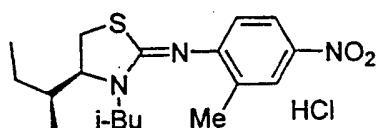
Položka 123



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (2S)-4-methyl-2-(isobutylamino)pentan-1-ol podle popisu ve způsobu B4c.

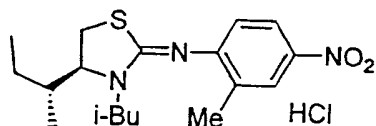
Výsledný 2-hydroxyethylamin se převede na N-(1S)-1-(chlor-methyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)amoniumchlorid podle způsobu B7c. 4-Amino-3-methylpyridin se převede na 3-methyl-4-pyridylisokyanat podle způsobu A2b. 3-Methyl-4-pyridylisothiokyanat se nechá reagovat s N-(1S)-1-(chlor-methyl)-3-methylbutyl)N-(isobutyl)amoniumchloridem podle způsobu C1b k poskytnutí (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se oxiduje podle způsobu D4a k poskytnutí (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidin-1-oxidu.

Položka 124



(1S,2S)-1-(Hydroxymethyl)-2-methylbutylamin se převede na (1S,2S)-1-(chlormethyl)-2-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S,2S)-1-(chlormethyl)-2-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-((2S)-2-butyl)-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí hydrochloridové soli (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-((2S)-2-butyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

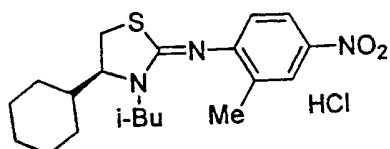
Položka 125



N-(terc.-Butoxykarbamoyl)-(1S,2R)-1-(hydroxymethyl)-2-methylbutylamin se připraví z N-(terc.-butoxykarbamoyl)-(L)-alloisoleucinu podle popisu ve způsobu

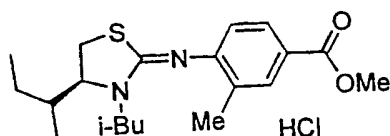
B1a, krok 2. Karbamat se převede na (1S,2R)-1-(chlor-methyl)-2-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7b. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S,2R)-1-(chlormethyl)-2-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1e k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-((2R)-2-butyl)-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí hydrochloridové soli (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-((2R)-2-butyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 126



N-(terc.-Butoxykarbamoyl)-(1S)-1-cyklohexyl-2-hydroxyethylbutylamin se připraví z N-(terc.-butoxykarbamoyl)-(L)-cyklohexylglycinu podle způsobu B1a, krok 2. Karbamat se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B1b a výsledný materiál se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-cyklohexyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí hydrochloridové soli (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-cyklohexyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

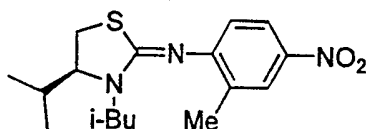
Položka 127



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-2-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-isoleucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-

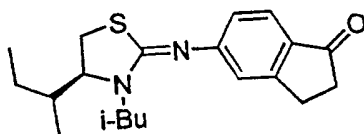
-(chlormethyl)-2-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 4-Methoxykarbonyl-2-methylfenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-2-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(4-methoxykarbonyl-2-methylfenylimino)-4-(2-butyl)-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí (4S)-2-(4-methoxykarbonyl-2-methylfenylimino)-4-(2-butyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 128



(1S)-1-Isopropyl-2-hydroxyethylamin se převede na (1S)-2-chlor-1-isopropylethylamoniumchlorid podle způsobu B7a. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-2-chlor-1-isopropylethylamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isopropyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí hydrochloridové soli (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isopropyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

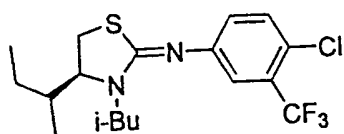
Položka 129



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-2-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-isoleucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-2-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 5-Aminoindan-1-on se převede na 1-oxo-5-

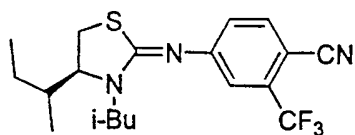
-indanylthiokyanat podle způsobu A2a. Isothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-2-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(1-oxo-5-indanylimino)-4-(2-butyl)-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí (4S)-2-(1-oxo-5-indanylimino)-4-(2-butyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 130



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-2-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-isoleucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-2-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 4-Chlor-3-(trifluormethyl)anilin se převede na 4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylthiokyanat podle způsobu A2a, krok 3. 4-Chlor-3-(trifluormethyl)fenylthiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-2-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylimino)-4-(2-butyl)-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí (4S)-2-(4-chlor-3-(trifluormethyl)fenylimino)-4-(2-butyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

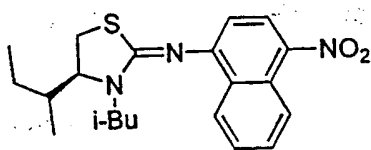
Položka 131



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-2-methylbutylamin se

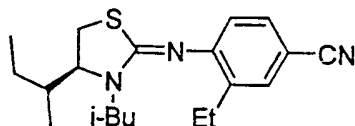
připraví z methylesteru (L)-isoleucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chloromethyl)-2-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 4-Kyan-3-(trifluormethyl)anilin se převede na 4-kyan-3-(trifluormethyl)fenylisothiokyanat podle A2a, krok 3. Isothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chloromethyl)-2-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(4-kyan-3-(trifluormethyl)fenylimino)-4-(2-butyl)-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí (4S)-2-(4-kyan-3-(trifluormethyl)fenylimino)-4-(2-butyl)3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 132



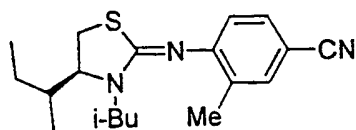
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-2-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-isoleucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chloromethyl)-2-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 4-Nitro-1-naftylamin se převede na 4-nitro-1-naftylisothiokyanat podle způsobu A2b. 4-Nitro-1-naftylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chloromethyl)-2-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(4-nitro-1-naftylimino)-4-(2-butyl)-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání (4S)-2-(4-nitro-1-naftylimino)-4-butyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 133



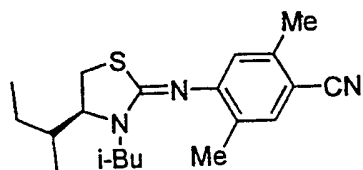
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-2-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-isoleucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-2-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 4-Kyan-2-ethylfenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-2-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-4-(2-butyl)-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání (4S)-2-(4-kyan-2ethylfenylimino)-4-butyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 134



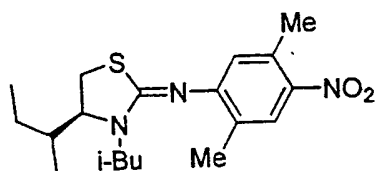
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-2-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-isoleucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-2-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 4-Kyan-2-methylanilin se syntetizuje podle popisu ve způsobu A1a. Anilin se převede na 4-kyan-2-methylfenylisothiokyanat podle popisu ve způsobu A2a, krok 3. 4-Kyan-2-methylfenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1(chlormethyl)-2-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(4-kyan-2-methylfenylimino)-4-(2-butyl)-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání (4S)-2-(4-kyan-2-methylfenylimino)-4-butyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 135



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-2-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-isoleucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-2-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2,5-Dimethyl-4-nitrobenzonitril se převede na 4-kyan-2,5-methylanilin podle způsobu A1a. Anilin se převede na 4-kyan-2,5-dimethylfenylisothiokyanat podle popisu ve způsobu A2a, krok 3. 4-Kyan-2,5-dimethylfenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-2-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(4-kyan-2,5-dimethylfenylimino)-4-(2butyl)-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání (4S)-2-(4-kyan-2,5-dimethylfenylimino)-4-butyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

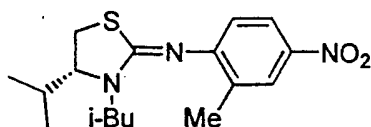
Položka 136



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-2-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-isoleucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-2-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2,5-methylanilin se převede na 2,5-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2a. 2,5-Dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-2-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2,5-dimethyl-4-nitrofenylimino)-4-(2-butyl)-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s

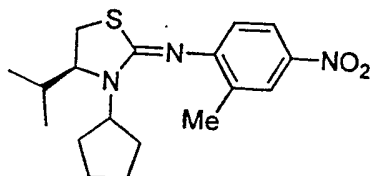
isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání (4S)-2-(2,5-dimethyl-4-nitrofenylimino)-4-butyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 137



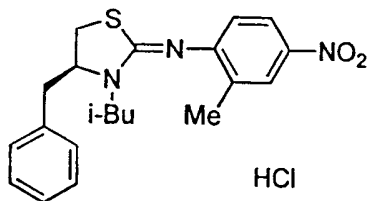
(1R)-1-Isopropyl-2-hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isopropyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isopropyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 138



(1S)-1-Isopropyl-2-hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isopropyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isopropyl-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

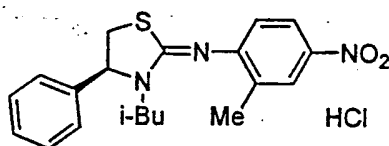
Položka 139



(1S)-1-Benzyl-2-hydroxyethylamin se převede na (1S)-2-chlor-1-benzylethylamoniumchlorid podle způsobu B7b.

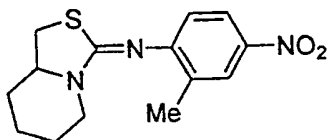
2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-2-chlor-1-benzylethylamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-benzyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí hydrochloridové soli (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-benzyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 140



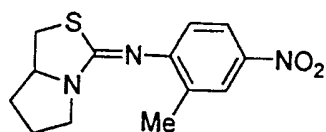
(1S)-1-Fenyl-2-hydroxyethylamin se převede na (1S)-2-chlor-1-fenylethylamoniumchlorid podle způsobu B7b. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-2-chlor-1-benzylethylamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-fenyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí hydrochloridové soli (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-fenyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 141



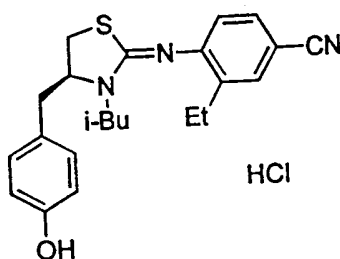
2-Piperidenmethanol se připraví z methylpiperidinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na 2-chlormethylpiperidiniumchlorid podle způsobu B7a. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s 2-chlormethylpiperidiniumchloridem podle způsobu C1a k získání 9-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-aza-8-thiabicyklo[4.3.0]nonanu.

Položka 142



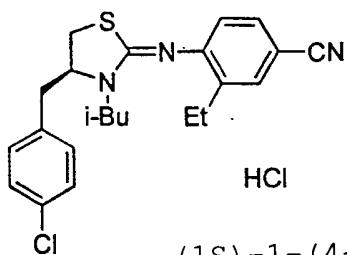
2-Pyrrolidinmethanol se připraví z methylesteru prolinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na 2-chlormethylpyrrolidiniumchlorid podle způsobu B7a. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s 2-chlormethylpyrrolidiniumchloridem podle způsobu C1a k získání 3-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-2,5,6,7,7a-pentahydro-2-thiapyrrolizinu.

Položka 143



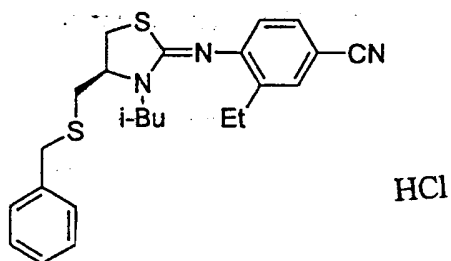
(1S)-1-(4-Hydroxyfenylmethyl)-2-hydroxyethylamin se připraví z methylesteru (L)-tyrosinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (4S)-2-isopropyl-4-(4-hydroxyfenylmethyl)-1,3-oxazolidin podle způsobu B4c, krok 1. Oxazolidin se redukuje na N-(1S)-1-(4-hydroxyfenylmethyl)-2-hydroxyethyl)-N-isobutylamin podle způsobu B4c, krok 2. Výsledný 2-hydroxyethylamin se zpracuje thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-(1S)-1-(4-hydroxyfenylmethyl)-2-chlorethyl)-N-isobutylamoniumchloridu. 2-Ethyl-4-kyanfenylisothiokyanat se nechá reagovat s N-(1S)-1-(4-hydroxyfenylmethyl)-2-chlorethyl)-N-isobutylamoniumchloridem podle způsobu C1b k získání hydrochloridové soli (4S)-2-(2-ethyl-4-kyanfenylimino)-4-(4-hydroxyfenylmethyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 144



(1S)-1-(4-Chlorfenylmethyl)-2-hydroxyethylamin se připraví z methylesteru (L)-4-chlorfenylalaninu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (4S)-2-isopropyl-4-(4-chlorfenylmethyl)-1,3-oxazolidin podle způsobu B4c, krok 1. Oxazolidin se redukuje na N-(1S)-1-(4-chlorfenylmethyl)-2-hydroxyethyl)-N-isobutylamin podle způsobu B4c, krok 2. Výsledný 2-hydroxyethylamin se zpracuje thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-((1S)-1-(4-chlorfenylmethyl)-2-chlorethyl)-N-isobutylamoniumchloridu. 2-Ethyl-4-kyanfenylisothiokyanat se nechá reagovat s N-((1S)-1-(4-chlorfenylmethyl)-2-chlorethyl)-N-isobutylamoniumchloridem podle způsobu C1b k získání hydrochloridové soli (4S)-2-(2-ethyl-4-kyanfenylimino)-4-(4-chlorfenylmethyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

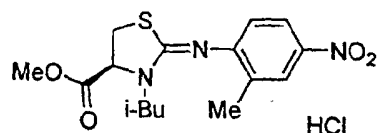
Položka 145



(1S)-1-(Benzylthiomethyl)-2-hydroxyethylamin se připraví z methylesteru (L)-S-benzylcysteinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (4S)-2-isopropyl-4-(benzylthiomethyl)-1,3-oxazolidin podle způsobu B4c, krok 1. Oxazolidin se redukuje na N-(1S)-1-(benzylthiomethyl)-2-hydroxyethyl)-N-isobutylamin podle způsobu B4c, krok 2. Výsledný 2-hydroxyethylamin se zpracuje thionylchloridem podle způsobu B7c k získání N-((1S)-1-(benzylthiomethyl)-2-chlorethyl)-N-isobutylamoniumchloridu. 2-Ethyl-4-kyanfenylisothiokyanat se nechá

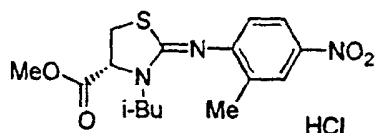
reagovat s N-(1S)-1-(benzylthiomethyl)-2-chlorethyl)-N-isobutylamoniumchloridem podle způsobu C1b k získání hydrochloridové soli (4S)-2-(2-ethyl-4-kyanfenylimino)-4-(benzylthiomethyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 146



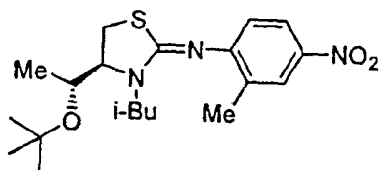
Hydrochloridová sůl methylesteru (R)-N-isobutylserinu se připraví z methylesteru (D)-serinu podle popisu ve způsobu B3a. Ester se nechá reagovat s thionylchloridem, následovaným 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k poskytnutí hydrochloridové soli (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-(methoxykarbonyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 147



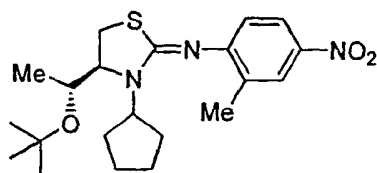
Hydrochloridová sůl methylesteru (S)-N-isobutylserinu se připraví z methylesteru (L)-serinu podle popisu ve způsobu B3a. Ester se nechá reagovat s thionylchloridem, následovaným 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k poskytnutí hydrochloridové soli (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-(methoxykarbonyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 148



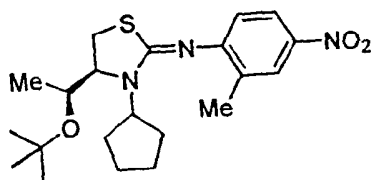
(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem následovaným isobutylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 149



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem následovaným cyklopentylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

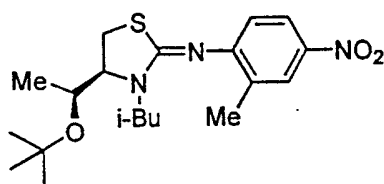
Položka 150



(1R,2S)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanammoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2S)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-

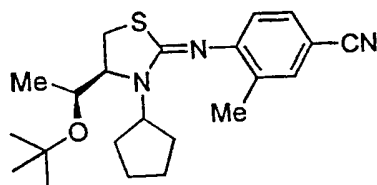
terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. (1R,2S)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem následovaným cyklopentylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-(1S)-1-terc.-butoxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 151



(1R,2S)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2S)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. (1R,2S)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem následovaným isobutylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-(1S)-1-tertbutoxyethyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

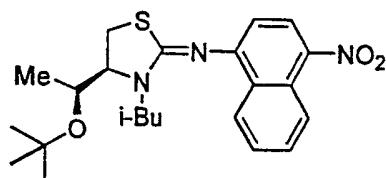
Položka 152



(1R,2S)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2S)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. (1R,2S)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 4-kyan-2-methyl-

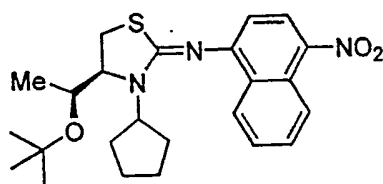
fenylisothiokyanatem následovaným cyklopentylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(4-kyan-2-methylfenyl-amino)-4-((1S)-1-terc.-butoxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 153



(1R,2S)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2S)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 4-Nitro-1-naftylamin se převede na 4-nitro-1-naftylisothiokyanat podle způsobu A2b. (1R,2S)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 4-nitronaftylisothiokyanatem následovaným isobutylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(4-nitro-1-naftyl-amino)-4-((1S)-1-terc.-butoxyethyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

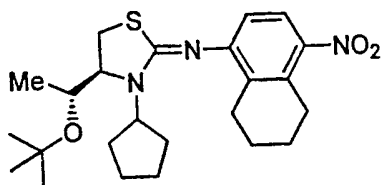
Položka 154



(1R,2S)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2S)-N-(benzyloxykarbonyl)-D-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 4-Nitro-1-naftylamin se převede na 4-nitro-1-naftylisothiokyanat podle způsobu A2b. (1R,2S)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 4-nitronaftylisothiokyanatem následovaným cyklopentyl-

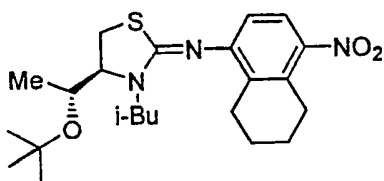
bromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(4-nitro-1-nafthylimino)-4-(1S)-1-terc.-butoxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 155



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 1-Amino-5,6,7,8-tetrahydronaftalen se převede na 4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylisothiokyanat podle způsobu A2a. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylisothiokyanatem následovaným cyklopentylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

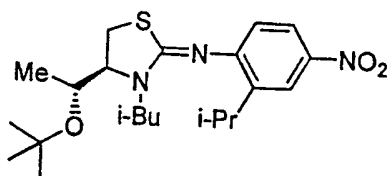
Položka 156



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 1-Amino-5,6,7,8-tetrahydronaftalen se převede na 4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-yl-1-isothiokyanat podle způsobu A2a. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 4-nitro-5,6,7,8-

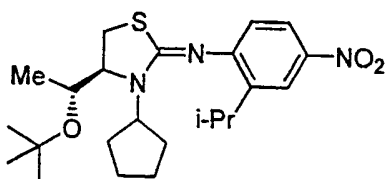
-tetrahydronaft-1-ylisothiokyanatem následovaným isobutylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 157



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreonin podle popisu ve způsobu B8a. 2-Iso-propylanilin se převede na 2-isopropyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2a. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2-isopropyl-4-nitrofenylisothiokyanatem následovaným isobutylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(2-isopropyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

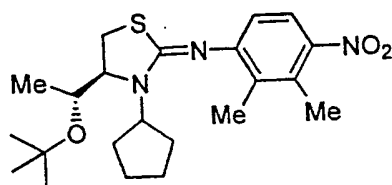
Položka 158



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 2-Iso-propylanilin se převede na 2-isopropyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2a. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2-isopropyl-4-nitrofenylisothiokyanatem

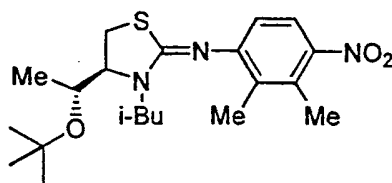
následovaným cyklopentylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(2-isopropyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 159



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 2,3-Dimethyl-4-nitroanilin se převede na 2,3-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2b. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2,3-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanatem následovaným cyklopentylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(2,3-dimethyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

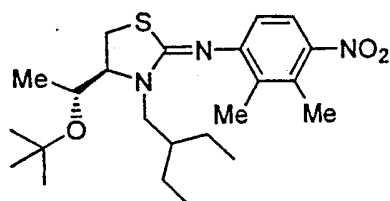
Položka 160



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 2,3-Dimethyl-4-nitroanilin se převede na 2,3-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2b. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2,3-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanatem následovaným isobutylbromidem podle způsobu C5b k

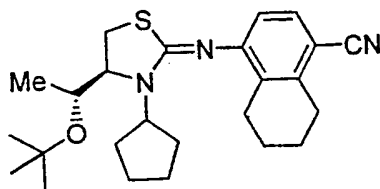
poskytnutí (4R)-2-(2,3-dimethyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 161



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 2,3-Dimethyl-4-nitroanilin se převede na 2,3-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2b. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2,3-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanatem následovaným 2-ethyl-1-butylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(2,3-dimethyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-(2-ethyl-1-butyl)-1,3-thiazolidinu.

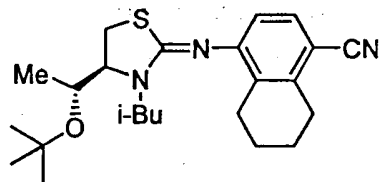
Položka 162



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 1-anilino-4-kyan-5,6,7,8-tetrahydronaftalen se převede na 4-kyan-5,6,7,8-tetrahydronaftylisothiokyanat podle způsobu A2b. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 4-kyan-5,6,7,8-tetrahydronaftylisothiokyanatem následovaným cyklopentylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(4-kyan-5,6,7,8-

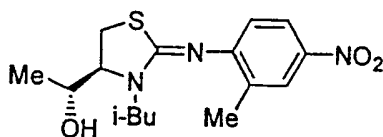
-tetrahydronaftyylimino)-4-((1R)-1terc.-butoxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 163



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 1-amino-4-kyan-5,6,7,8-tetrahydronaftalen se převede na 4-kyan-5,6,7,8-tetrahydronaftyliisothiokyanat podle způsobu A2b. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 4-kyan-5,6,7,8-tetrahydronaftyliisothiokyanatem následovaným isobutylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(4-kyan-5,6,7,8-tetrahydronaftyylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

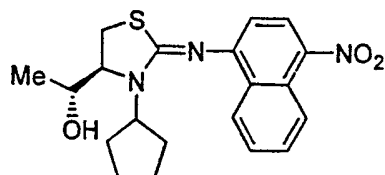
Položka 164



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenyliisothiokyanatem následovaným isobutylbromidem podle způsobu C5b k získání (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxy)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Z

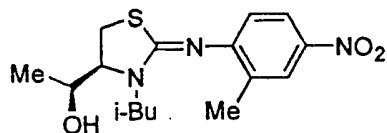
terc.-butyletheru se odstraní chránicí skupina podle způsobu D3a k poskytnutí (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenyl-imino)-4-((1R)-1-hydroxyethyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 165



(1R,2S)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2S)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 4-Nitro-1-naftylamin se převede na 4-nitro-1-naftylisothiokyanat podle způsobu A2b. (1R,2S)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 4-nitronaftylisothiokyanatem následovaným cyklopentylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(4-nitro-1-naftylimino)-4-(1S)-1-terc.-butoxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu. Z terc.-butyletheru se odstraní chránicí skupina podle způsobu D3a k poskytnutí (4R)-2-(4-nitro-1-naftylimino)-4-(1S)-1-hydroxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

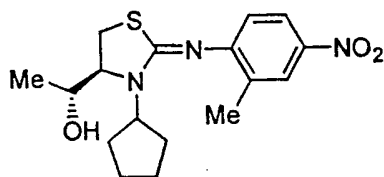
Položka 166



(1R,2S)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2S)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. (1R,2S)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenyl-

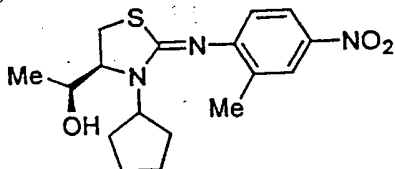
isothiokyanatem následovaným cyklopentylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-(1S)-1-terc.-butoxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu. Z terc.-butyletheru se odstraní chránicí skupina podle způsobu D3a k poskytnutí (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-(1S)-1-hydroxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 167



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem následovaným cyklopentylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu. Z terc.-butyletheru se odstraní chránicí skupina podle způsobu D3a k poskytnutí (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-hydroxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

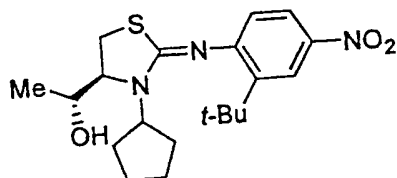
Položka 168



(1R,2S)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2S)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-

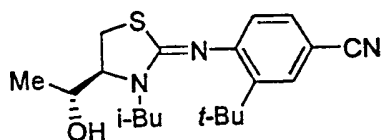
-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. (1R,2S)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem následovaným cyklopentylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-((1S)-1-terc.-butoxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu. Z terc.-butyletheru se odstraní chránicí skupina podle způsobu D3a k poskytnutí (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-((1S)-1-hydroxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 169



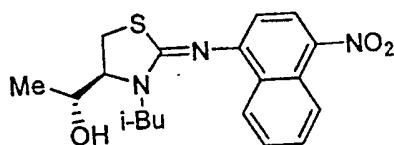
(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 2-terc.-Butyl-4-kyananilin se převede na 2-terc.-butyl-4-kyanfenylisothiokyanat podle způsobu A2b. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2-terc.-butyl-4-kyanfenylisothiokyanatem následovaným cyklopentylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(2-terc.-butyl-4-kyanfenylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu. Z terc.-butyletheru se odstraní chránicí skupina podle způsobu D3a k poskytnutí (4R)-2-(2-tertbutyl-4-kyanfenylimino)-4-((1R)-1-hydroxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 170



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 2-terc.-Butyl-4-kyananilin se převede na 2-terc.-butyl-4-kyanfenylisothiokyanat podle způsobu BA2a. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2-terc.-butyl-4-kyanfenylisothiokyanatem následovaným isobutylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(2-terc.-butyl-4-kyanfenylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3- isobutyl-1,3-thiazolidinu. Z terc.-butyletheru se odstraní chránicí skupina podle způsobu D3a k poskytnutí (4R)-2-(2-tertbutyl-4-kyanfenylimino)-4-((1R)-1-hydroxyethyl)-3- isobutyl-1,3-thiazolidinu.

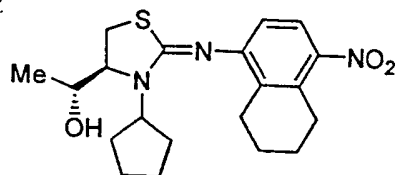
Položka 171



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 4-Nitro-1-naftylamin se převede na 4-nitro-1-naftylisothiokyanat podle způsobu A2b. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 4-nitronaftylisothiokyanatem následovaným cyklopentylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(4-nitro-1-naftylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu. Z terc.-butyletheru se odstraní chránicí skupina podle způsobu D3a k poskytnutí (4R)-2-(4-nitro-1-naftylimino)-4-((1R)-1-

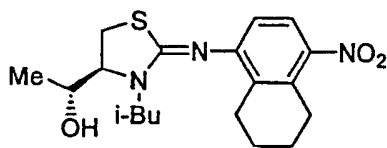
hydroxyethyl)-3cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 172



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 1-Amino-5,6,7,8-tetrahydronaftalen se převede na 4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylisothiokyanat podle způsobu A2a. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylisothiokyanatem následovaným cyklopentylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu. Z terc.-butyletheru se odstraní ochranní skupina podle způsobu D3a k poskytnutí (4R)-2-(4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylimino)-4-((1R)-1-hydroxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

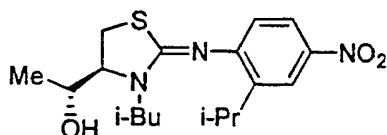
Položka 173



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 1-Amino-5,6,7,8-tetrahydronaftalen se převede na 4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylisothiokyanat podle způsobu A2a. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se

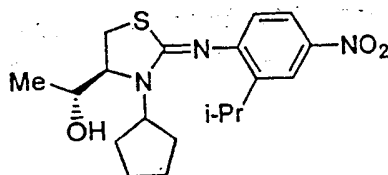
nechá reagovat s 4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylisothiokyanatem následovaným isobutylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Z terc.-butyletheru se odstraní chránicí skupina podle způsobu D3a k poskytnutí (4R)-2-(4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaft-1-ylimino)-4-((1R)-1-hydroxyethyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 174



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoaminu podle popisu ve způsobu B8a. 2-Isopropylanilin se převede na 2-isopropyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2a. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2-isopropyl-4-nitrofenylisothiokyanatem následovaným isobutylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(2-isopropyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Z terc.-butyletheru se odstraní chránicí skupina podle způsobu D3a k poskytnutí (4R)-2-(2-isopropyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-hydroxyethyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

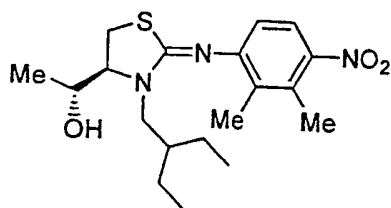
Položka 175



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-bu-

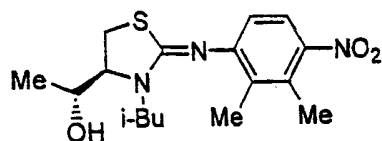
toxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 2-Isopropylanilin se převede na 2-isopropyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2a. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2-isopropyl-4-nitrofenylisothiokyanatem následovaným cyklopentylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(2-isopropyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu. Z terc.-butyletheru se odstraní chránicí skupina podle způsobu D3a k poskytnutí (4R)-2-(2-isopropyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-hydroxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 176



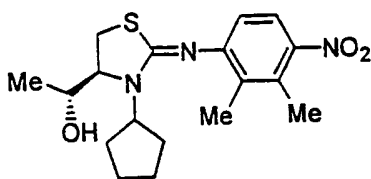
(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 2,3-Dimethyl-4-nitroanilin se převede na 2,3-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2b. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2,3-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanatem následovaným 2-ethyl-1-butylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(2,3-dimethyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-(2-ethyl-1-butyl)-1,3-thiazolidinu. Z terc.-butyletheru se odstraní chránicí skupina podle způsobu D3a k poskytnutí (4R)-2-(2,3-dimethyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-hydroxyethyl)-3-(2-ethyl-1-butyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 177



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 2,3-Dimethyl-4-nitroanilin se převede na 2,3-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2b. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2,3-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanatem následovaným isobutylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(2,3-dimethyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Z terc.-butyletheru se odstraní chránicí skupina podle způsobu D3a k poskytnutí (4R)-2-(2,3-dimethyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-hydroxyethyl)-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

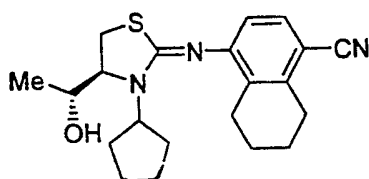
Položka 178



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 2,3-Dimethyl-4-nitroanilin se převede na 2,3-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2b. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 2,3-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanatem následovaným cyklopentylbromidem podle způsobu C5b k

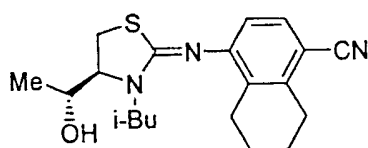
poskytnutí (4R)-2-(2,3-dimethyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu. Z terc.-butyletheru se odstraní chránicí skupina podle způsobu D3a k poskytnutí (4R)-2-(2,3-dimethyl-4-nitrofenylimino)-4-((1R)-1-hydroxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 179



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreoninu podle popisu ve způsobu B8a. 1-amino-4-kyan-5,6,7,8-tetrahydronaftalen se převede na 4-kyan-5,6,7,8-tetrahydronaftylisothiokyanat podle způsobu A2b. (1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se nechá reagovat s 4-kyan-5,6,7,8-tetrahydronaftylisothiokyanatem následovaným cyklopentylbromidem podle způsobu C5b k poskytnutí (4R)-2-(4-kyan-5,6,7,8-tetrahydronaftylimino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu. Z terc.-butyletheru se odstraní chránicí skupina podle způsobu D3a k poskytnutí (4R)-2-(4-kyan-5,6,7,8-tetrahydronaftylimino)-4-((1R)-1-hydroxyethyl)-3-cyklopentyl-1,3-thiazolidinu.

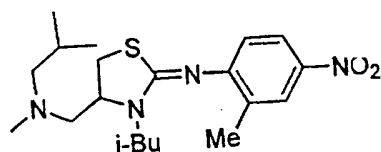
Položka 180



(1R,2R)-1-Methansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid se připraví z dicyklohexylaminové

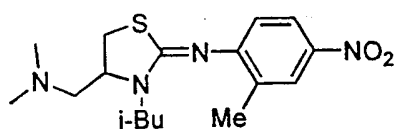
soli (L)-(1S,2R)-N-(benzyloxykarbonyl)-O-terc.-butylthreo-
 ninu podle popisu ve způsobu B8a. 1-amino-4-kyan-5,6,7,8-
 tetrahydronaftalen se převede na 4-kyan-5,6,7,8-tetrahy-
 dronafthylisothiokyanat podle způsobu A2b. (1R,2R)-1-Me-
 thansulfonyloxymethyl)-2-(terc.-butoxy)propanamoniumchlorid
 se nechá reagovat s 4-kyan-5,6,7,8-tetrahydronafthyliso-
 thiokyanatem následovaným isobutylbromidem podle způsobu
 15b k poskytnutí (4R)-2-(4-kyan-5,6,7,8-tetrahydronafthyl-
 imino)-4-((1R)-1-terc.-butoxyethyl)-3-isobutyl-1,3-thi-
 azolidinu. Z terc.-butyletheru se odstraní chránicí skupina
 podle způsobu D3a k poskytnutí (4R)-2-(4-kyan-5,6,7,8-te-
 trahydronafthylimino)-4-((1R)-1-hydroxyethyl)-3-isobutyl-
 -1,3-thiazolidinu.

Položka 181



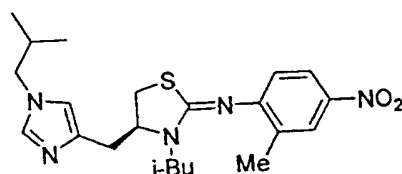
2-Amino-1,3-propandiol se nechá reagovat s
 přebytkem thionylchloridu následovaným 2-methyl-4-nitro-
 fenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání 2-(2-me-
 thyl-4-nitrofenylimino)-4-(chlormethyl)-1,3-thiazolidinu.
 Thiazolidin se nechá reagovat s N-methylaminem podle způ-
 sobu D13a k získání 2-(2-methyl-4nitrofenylimino)-4-(N-
 -methylaminomethyl)-1,3-thiazolidinu, který se nechá
 reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí
 2-(2-methyl-4nitrofenylimino)-3-isobutyl-4-(N-isobutyl-N-
 -methylaminomethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 182



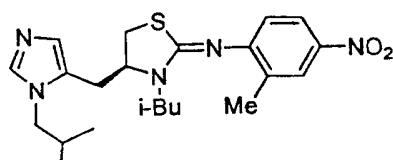
2-Amino-1,3-propandiol se nechá reagovat s přebytkem thionylchloridu následovaným 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-(chlormethyl)-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s dimethylaminem podle způsobu D13a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-(N-isobutyl-N-methylaminomethyl)-1,3-thiazolidinu, který se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-4-(N,N-dimethylaminomethyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 183



(L)-Histidinol se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-(1-(isobutylimidazoly)methyl)-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-4-(1-(isobutylimidazolyl)methyl)-1,3-thiazolidinu.

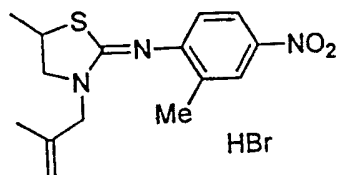
Položka 184



(L)-Histidinol se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-(1-(isobutylimidazoly)methyl)-1,3-thiazolidinu.

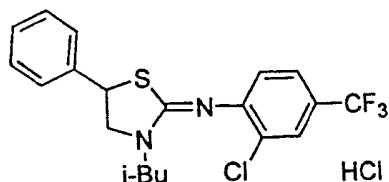
Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-4-(3-(isobutylimidazolyl)methyl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 185



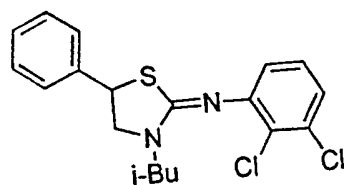
2-Hydroxypropylamin se převede na 2-chlorpropylamoniumchlorid podle způsobu B7a. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s 2-chlorpropylamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-5-methyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s 2-methylprop-2-en-1-ylbromidem podle způsobu D2g k poskytnutí hydrobromidové soli 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-methylprop-2-en-1-yl)-5-methyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 186



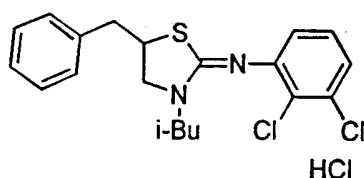
2-Fenyl-2-hydroxyethylamin se nechá reagovat s isobutyraldehydem podle způsobu B4c, krok 1 k získání 2-isopropyl-5-fenyl-1,3-oxazolidinu. Oxazolidin se redukuje podle způsobu B4c, krok 2 k získání N-isobutyl-2-fenyl-2-hydroxyethylaminu. Ethanolamin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2-chlor-4-(trifluormethyl)fenylisothiokyanatem podle způsobu C2f k poskytnutí hydrochloridové soli 2-(2-chlor-4-(trifluormethyl)fenylimino)-3-isobutyl-5-fenyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 187



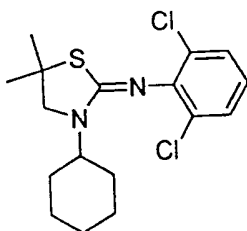
2-Fenyl-2-hydroxyethylamin se nechá reagovat s isobutyraldehydem podle způsobu B4c, krok 1 k získání 2-isopropyl-5-fenyl-1,3-oxazolidinu. Oxazolidin se redukuje podle způsobu B4c, krok 2 k získání N-isobutyl-2-fenyl-2-hydroxyethylaminu. Ethanolamin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2,3-dichlorfenylisothio- kyanatem podle způsobu C2f k poskytnutí 2-(2,3-dichlor-fenylimino)-3-isobutyl-5-fenyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 188



3-Fenyl-2-hydroxypropylamin se nechá reagovat s isobutyraldehydem podle způsobu B4c, krok 1 k získání 2-isopropyl-5-benzyl-1,3-oxazolidinu. Oxazolidin se redukuje podle způsobu B4c, krok 2 k získání N-isobutyl-3-fenyl-2-hydroxypropylaminu. Propanolamin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2,3-dichlorfenylisothio- kyanatem podle způsobu C2f k poskytnutí hydrochloridové soli 2-(2,3-dichlor-fenylimino)-3-isobutyl-5-benzyl-1,3-thiazolidinu.

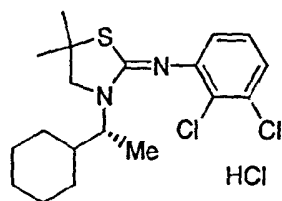
Položka 189



2-Methyl-2-hydroxypropylamin se nechá reagovat s cyklohexanekarboxaldehydem podle způsobu B4c, krok 1 k získání 2-cyklohexyl-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidinu. Oxazo-

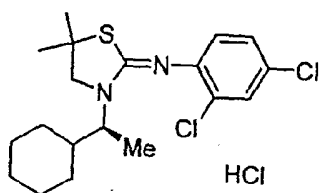
lidin se redukuje podle způsobu B4c, krok 2 k získání N-(1-cyklohexyl-2-methyl-2-hydroxypropyl)aminu. Propanolamin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2,6-dichlorfenylisothiokyanatem podle způsobu C2f k poskytnutí 2-(2,6-dichlorfenylimino)-3-cyklohexyl-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 190



(1R)-1-Cyklohexyl-1-ethylamin se nechá reagovat s 1,2-epoxy-2-methylpropanem podle způsobu BSb k získání N-((1R)-1-cyklohexyl-1-ethyl)-N-(2,2-dimethyl-2-hydroxyethyl)aminu. N-((1R)-1-Cyklohexyl-1-ethyl)-N-(2,2-dimethyl-2-hydroxyethyl)amin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2,3-dichlorfenylisothiokyanatem podle způsobu C2f k poskytnutí hydrochloridové soli 2-(2,3-dichlorfenylimino)-3-((1R)-1-cyklohexyl-1-ethyl)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidinu.

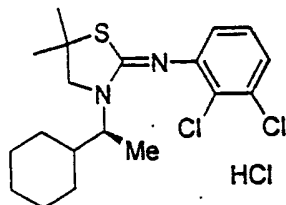
Položka 191



(1S)-1-Cyklohexyl-1-ethylamin se nechá reagovat s 1,2-epoxy-2-methylpropanem podle způsobu B5b k získání N-((1S)-1-cyklohexyl-1-ethyl)-N-(2,2-dimethyl-2-hydroxyethyl)aminu. N-((1S)-1-Cyklohexyl-1-ethyl)-N-(2,2-dimethyl-2-hydroxyethyl)amin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2,4-dichlorfenylisothiokyanatem podle způsobu C2f k poskytnutí hydrochloridové soli 2-(2,4-dichlorfenylimino)-3-((1S)-1-cyklohexyl-1-ethyl)-5,5-dimethyl-1,3-thi-

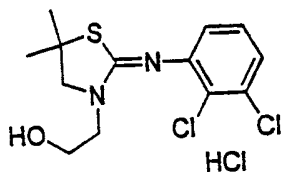
thiazolidinu.

Položka 192



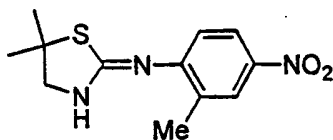
(1S)-1-Cyklohexyl-1-ethylamin se nechá reagovat s 2,2-epoxy-2-methylpropanem podle způsobu B5b k získání N-(1S)-1-cyklohexyl-1-ethyl)-N-(2,2-dimethyl-2-hydroxyethyl) aminu. N-(1S)-1-Cyklohexyl-1-ethyl)-N-(2,2-dimethyl-2-hydroxyethyl)amin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2,3-dichlorfenylisothiokyanatem podle způsobu C2f k poskytnutí hydrochloridové soli 2-(2,3-dichlorfenylimino)-3-((1S)-1-cyklohexyl-1-ethyl)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 193



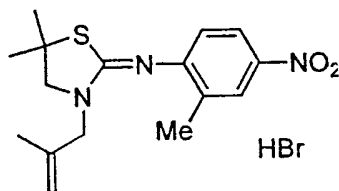
2-Methyl-2-hydroxypropylamin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2,3-dichlorfenylisothiokyanatem podle způsobu C2f k poskytnutí 2-(2,3-dichlorfenylimino)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidinu. 2-(2,3-Dichlorfenylimino)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidin se nechá reagovat s ethylenoxidem podle způsobu B5b k poskytnutí hydrochloridové soli 2-(2,3-dichlorfenylimino)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 194



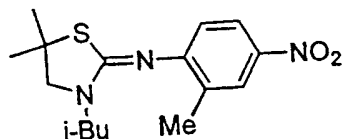
2-Methyl-2-hydroxypropylamin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 195



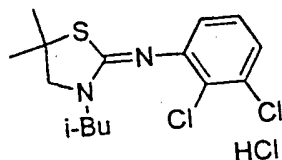
2-Methyl-2-hydroxypropylamin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s 2-methylprop-2-en-1-ylbromidem podle způsobu D2g k poskytnutí hydrobromidové soli 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-methylprop-2-en-1-yl)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 196



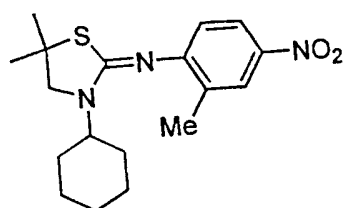
2-Methyl-2-hydroxypropylamin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu Cla k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2g k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 197



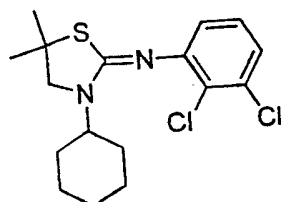
2-Methyl-2-hydroxypropylamin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2,3-dichlorfenylisothio-
kyanatem podle způsobu C1a k poskytnutí 2-(2,3-dichlor-
fenylimino)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se
nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2g k
poskytnutí 2-(2,3-dichlorfenylimino)-3-isobutyl-5,5-di-
methyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 198



2-Methyl-2-hydroxypropylamin se nechá reagovat s
cyklohexanekarboxaldehydem podle způsobu B4c, krok 1 k
získání 2-cyklohexyl-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidinu. Oxazo-
lidin se redukuje podle způsobu B4c, krok 2 k získání N-
-cyklohexyl-2-methyl-2-hydroxypropylaminu. Propanolamin se
nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2-methyl-4-
nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2f k poskytnutí
2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-cyklohexyl-5,5-dimethyl-
-1,3-thiazolidinu.

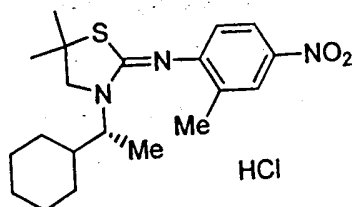
Položka 199



2-Methyl-2-hydroxypropylamin se nechá reagovat s
cyklohexanekarboxaldehydem podle způsobu B4c, krok 1 k
získání 2-cyklohexyl-5,5-dimethyl-1,3-oxazolidinu. Oxazo-
lidin se redukuje podle způsobu B4c, krok 2 k získání N-
-cyklohexyl-2-methyl-2-hydroxypropylaminu. Propanolamin se

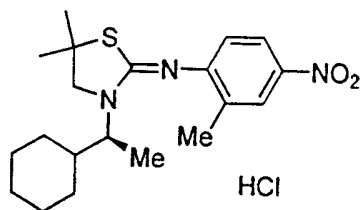
nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2,3-dichlorfenylisothiokyanatem podle způsobu C2f k poskytnutí 2-(2,3-dichlorfenylimino)-3-cyklohexyl-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 200



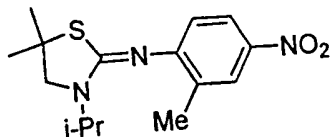
(1R)-1-Cyklohexyl-1-ethylamin se nechá reagovat s 2,2-epoxy-2-methylpropanem podle způsobu B5b k získání N-((1R)-1-cyklohexyl-1-ethyl)-N-(2,2-dimethyl-2-hydroxyethyl)aminu. N-((1R)-1-Cyklohexyl-1-ethyl)-N-(2,2-dimethyl-2-hydroxyethyl)amin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2f k poskytnutí hydrochloridové soli 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-((1R)-1-cyklohexyl-1-ethyl)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 201



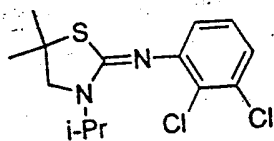
(1S)-1-Cyklohexyl-1-ethylamin se nechá reagovat s 2,2-epoxy-2-methylpropanem podle způsobu B5b k získání N-((1S)-1-cyklohexyl-1-ethyl)-N-(2,2-dimethyl-2-hydroxyethyl)aminu. N-((1S)-1-Cyklohexyl-1-ethyl)-N-(2,2-dimethyl-2-hydroxyethyl)amin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2f k poskytnutí hydrochloridové soli 2-(2-methyl-4-nitrofenyl-imino)-3-((1S)-1-cyklohexyl-1-ethyl)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 202



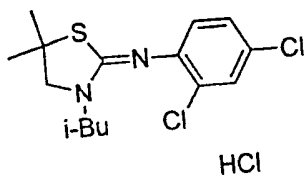
Isopropylamin se nechá reagovat s 1,2-epoxy-2-methylpropanem podle způsobu B5b k získání N-isopropyl-N-(2,2-dimethyl-2-hydroxyethyl)aminu. N-Isopropyl-N-(2,2-dimethyl-2-hydroxyethyl)amin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2f k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isopropyl-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 203



Isopropylamin se nechá reagovat s 1,2-epoxy-2-methylpropanem podle způsobu B5b k získání N-isopropyl-N-(2,2-dimethyl-2-hydroxyethyl)aminu. N-Isopropyl-N-(2,2-dimethyl-2-hydroxyethyl)amin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2,3-dichlorofenylisothiokyanatem podle způsobu C2f k poskytnutí 2-(2,3-dichlorofenylimino)-3-isopropyl-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidinu.

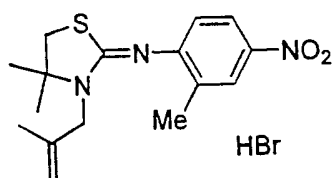
Položka 204



Isobutylamin se nechá reagovat s 1,2-epoxy-2-methylpropanem podle způsobu B5b k získání N-isobutyl-N-(2,2-dimethyl-2-hydroxyethyl)aminu. N-Isobutyl-N-(2,2-dimethyl-2-hydroxyethyl)amin se nechá reagovat s thionylchloridem

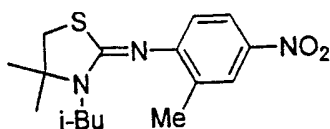
ridem následovaným 2,4- dichlorfenylisothiokyanatem podle způsobu C2f k poskytnutí hydrochloridové soli 2-(2,4-dichlorfenylimino)-3-isobutyl-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 205



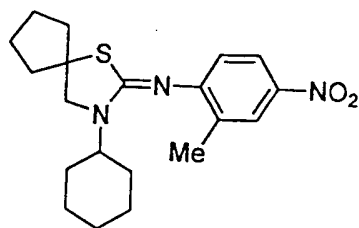
1,1-Dimethyl-2-hydroxyamin se převede na 1,1-dimethyl-2-chlorethylamoniumchlorid podle způsobu B7a. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s 1,1-dimethyl-2-chlorethylamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4,4-dimethyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s 2-methylprop-2-en-1-ylbromidem podle způsobu D2g k poskytnutí hydrobromidové soli 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4,4-dimethyl-3-(2-methylprop-2-en-1-yl)-1,3-thiazolidinu.

Položka 206



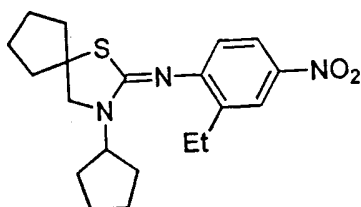
Kyselina Methylaminoisomáslená se převede na hydrochloridovou sůl methylaminoisobutyrate podle způsobu B1c, krok 1. Ester se redukuje na 3-hydroxy-2-methyl-2-propylamin podle způsobu B1c, krok 2. 2-Hydroxyethylamin se pracuje thionylchloridem podle způsobu B7b, následovaným 2-methyl-3-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4,4-dimethyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4,4-dimethyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidinu.

Položka 207



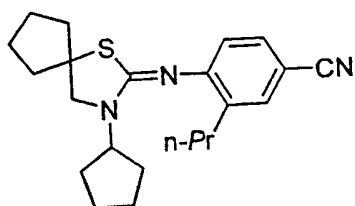
1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentane se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. 1-(Cyklohexylamino)-1-hydroxymethylcyklopentan se syntetizuje podle popisu ve způsobu B4a. 2-Hydroxyethylamin se zpracuje thionylchloridem následovaným 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k poskytnutí 3-cyklohexyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 208



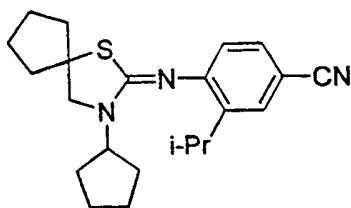
2-Ethylanilin se převede na 2-ethylacetanilidem podle způsobu A2a, krok 1. Acetanilid se převede na 2-ethyl-4-nitroacetanilid podle způsobu A2a, krok 2. Z acetanilidu se odstraní chránicí skupina podle způsobu A2a, krok 3 k získání 2-ethyl-4-nitroanilinu. Anilin se převede na 2-ethyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2a, krok 3. 1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentan se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7a k získání hydrochloridové soli 1-amino-1-(chlormethyl)cyklopentanu. 2-Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-ethyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(2-ethyl-4-nitrofenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k poskytnutí 3-cyklopentyl-2-(2-ethyl-4-nitrofenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 209



2-n-Propylanilin se převede na 4-jod-2-n-propylanilin podle způsobu A5a. Anilin se převede na 4-jod-2-n-propylfenylisothiokyanatem podle způsobu A2b. 1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentan se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thioethylchloridem podle způsobu B7a k získání hydrochloridové soli 1-amino-1-(chlormethyl)cyklopentanu. 2-Chlorethylamin se nechá reagovat s 4-jod-2-n-propylfenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(4-jod-2-n-propylfenylamino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 3-cyklopentyl-2-(4-jod-2-npropylfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu. Fenyljodid se nechá reagovat s kyanidem měďným podle způsobu D7a k poskytnutí 3-cyklopentyl-2-(4-kyan-2-npropylfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu.

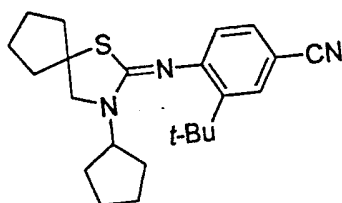
Položka 210



2-Isopropylanilin se převede na 4-jod-2-isopropylanilin podle způsobu A5a. Anilin se převede na 4-jod-2-isopropylfenylisothiokyanat podle způsobu A2b. 1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentan se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thioethylchloridem podle způsobu B7a k získání hydrochloridové soli 1-amino-1-(chlormethyl)cyklopentanu. 2-Chlorethylamin se nechá reagovat s 4-jod-2-isopropylfenylisothiokyanatem

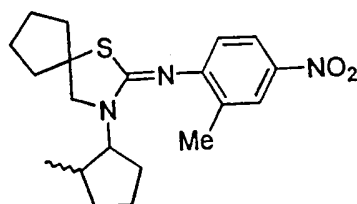
podle způsobu C1a k získání 2-(4-jod-2-isopropylfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 3-cyklopentyl-2-(4-jod-2-isopropylfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu. Fenyljodid se nechá reagovat s kyanidem měďným podle způsobu D7a k poskytnutí 3-cyklopentyl-2-(4-kyan-2-isopropylfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 211



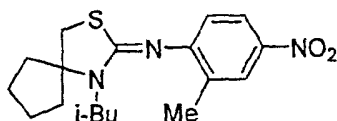
2-terc.-Butylanilin se převede na 4-jod-2-terc.-butylanilin podle způsobu A5a. Anilin se převede na 4-jod-2-terc.-butylfenylisothiokyanat podle způsobu A2b. 1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentan se syntetizuje podle popisu ze způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7a k získání hydrochloridové soli 1-amino-1-(chlormethyl)cyklopentanu. 1-Chlorethylamin se nechá reagovat s 4-jod-2-terc.-butylfenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(4-jod-2-terc.-butylfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 3-cyklopentyl-2-(4-jod-2-terc.-butylfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu. Fenyljodid se nechá reagovat s kyanidem měďným podle způsobu D7a k poskytnutí 3-cyklopentyl-2-(4-kyan-2-terc.-butylfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 212



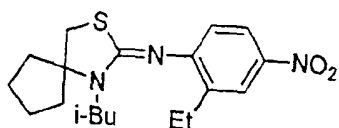
1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentan se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. Aminoalkohol se nechá reagovat s 2-methylcyklopentanonem podle způsobu B4a, krok 1 k získání 13-aza-1-methyl-6-oxodispiro[4,2,4,1]tridekanu, který se redukuje s NaBH_4 podle způsobu B4a, krok 2 k poskytnutí 1-(2-methylcyklopentyl)amino-1-(hydroxymethyl)-cyklopentanu. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k poskytnutí 3-(2-methylcyklopentyl)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 213



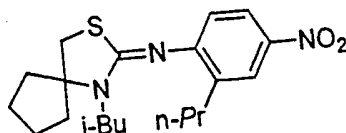
1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentane se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7a k získání hydrochloridové soli 1-amino-1-(chlormethyl)cyklopentanu. 2-Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 3-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí 1-isobutyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 214



2-Ethylanilin se převede na 2-ethylacetanilid podle způsobu A2a, krok 1. Acetanilid se převede na 2-ethyl-4-nitroacetanilid podle způsobu A2a, krok 2. Z acetanilidu se odstraní chránicí skupina podle způsobu A2a, krok 3 k získání 2-ethyl-4-nitroanilinu. Anilin se převede na 2-ethyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2a, krok 3. 1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentan se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7a k získání hydrochloridové soli 1-amino-1-(chlormethyl)cyklopentanu. 2-Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-ethyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(2-ethyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí 1-isobutyl-2-(2-ethyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

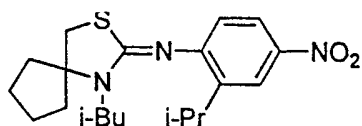
Příloha 215



2-n-Propylanilin se převede na 2-n-propylacetanilid podle způsobu A2a, krok 1. Acetanilid se převede na 2-n-propyl-4-nitroacetanilid podle způsobu A2a, krok 2. Z acetanilidu se odstraní chránicí skupina podle způsobu A2a, krok 3 k získání 2-n-propyl-4-nitroanilinu. Anilin se převede na 2-n-propyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2a, krok 3. 1-Amino-1(hydroxymethyl)cyklopentan se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7a k získání hydrochloridové soli 1-amino-1-(chlormethyl)cyklo-

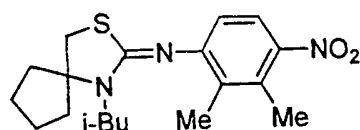
pentanu. 2-Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-n-propyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(2-n-propyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí 1-isobutyl-2-(2-n-propyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 216



2-Isopropylanilin se převede na 2-isopropylacetanilid podle způsobu A2a, krok 1. Acetanilid se převede na 2-isopropyl-4-nitroacetanilidem podle způsobu A2a, krok 2. Z acetanilidu se odstraní chránicí skupina podle způsobu A2a, krok 3 k získání 2-isopropyl-4-nitroanilinu. Anilin se převede na 2-isopropyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2a, krok 3. 1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentan se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7a k získání hydrochloridové soli 1-amino-1-(chlormethyl)cyklopentanu. 2-Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-isopropyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(2-isopropyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-aza-spiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí 1-isobutyl-2-(2-isopropyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-aza-spiro[4.4]nonanu.

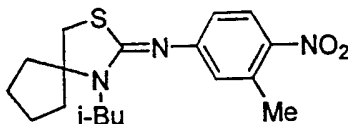
Položka 217



2,3-Dimethyl-4-nitroanilin se syntetizuje podle popisu ve způsobu A4a. Anilin se převede na 2,3-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle popisu ve způsobu A2d.

1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentan se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7e k získání hydrochloridové soli 1-amino-1-(chlormethyl)cyklopentanu. 2-Chlorethylamin se nechá reagovat s 2,3-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1c k získání 2-(2,3-dimethyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí 1-isobutyl-2-(2-isopropyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 218

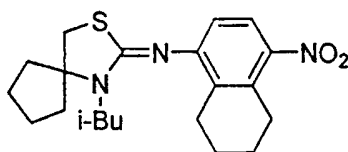


3-Methyl-4-nitroanilin se převede na 3-methyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2a, krok 3.

1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentan se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7a k získání hydrochloridové soli 1-amino-1-(chlormethyl)cyklopentanu. 2-Chlorethylamin se nechá reagovat s 3-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(3-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí 1-isobutyl-2-(3-methyl-4-nitrofenylimino)-3-

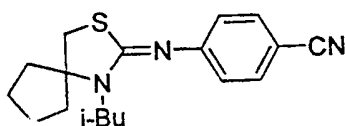
-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 219



1-Amino-5,6,7,8-tetrahydronaftalin se převede na 1-acetamino-5,6,7,8-tetrahydronaftalin podle způsobu A2a, krok 1. Acetanilid se převede na 1-acetamino-4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaftalin podle způsobu A2a, krok 2. Z acetanilidu se odstraní chránicí skupina podle způsobu A2a, krok 3 k získání 1-amino-4-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaftalinu. Anilin se převede na 4-nitro-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylisothiokyanat podle způsobu A2a, krok 3. 1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentan se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7a k získání hydrochloridové soli 1-amino-1-(chlormethyl)cyklopentanu. 2-Chlorethylamin se nechá reagovat s 4-nitro-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(4-nitro-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí 1-isobutyl-2-(4-nitro-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

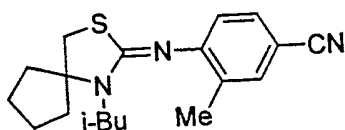
Položka 220



1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentan se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7e k získání hydrochloridové soli 1-amino-1-(chlormethyl)cy-

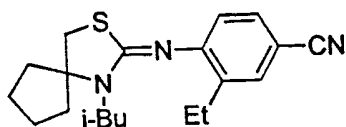
klopentanu. 2-Chlorethylamin se nechá reagovat s 4-kyan-fenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(4-kyan-fenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí 1-isobutyl-2-(4-kyanfenylimino)-3-thia-1-aza-spiro[4.4]nonanu.

Položka 221



4-Kyan-2-methylanilin se syntetizuje podle popisu ve způsobu A1a. Anilin se převede na 4-kyan-2-methylfenylisothiokyanat podle způsobu A2a, krok 3. 1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentan se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7a k získání hydrochloridové soli 1-amino-1-(chlormethyl)cyklopentanu. 2-Chlorethylamin se nechá reagovat s 4-kyan-2-methylfenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(4-kyan-2-methylfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2b k získání 3-isobutyl-2-(4-jod-2-methylfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu.

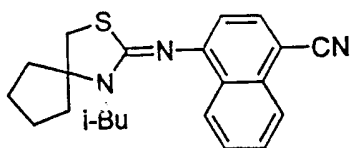
Položka 222



1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentan se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7a k získání hydrochloridové soli 1-amino-1-(chlormethyl)cyklopentanu. 2-Chlorethylamin se nechá reagovat s 4-kyan-2-

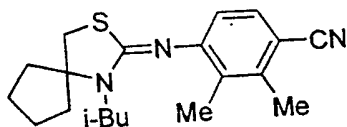
-ethylfenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(4-kyan-2-methylfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2b k získání 3-isobutyl-2-(4-kyan-2-methylfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 223



1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentan se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7a k získání hydrochloridové soli 1-amino-1-(chlormethyl)cyklopentanu. 1-Amino-4-kyannaftalen se převede na 4-kyan-1-naftylisothiokyanat podle způsobu A2a, krok 3. 2-Chlorethylamin se nechá reagovat s 4-kyan-1-naftylisothiokyanatem podle způsobu C1a k získání 2-(4-kyan-1-naftylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2b k získání 3-isobutyl-2-(4-kyan-1-naftylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonan.

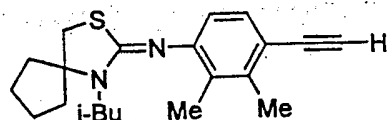
Položka 224



2,3-Dimethylanilin se převede na 2,3-dimethyl-4-jodanilin podle způsobu A5a. Anilin se převede na 2,3-dimethyl-4-jodfenylisothiokyanat podle způsobu A2a, krok 3. 1-Amino-1(hydroxymethyl)cyklopentan se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat

s thionylchloridem podle způsobu B7e k získání hydrochloridové soli 1-amino-1-(chlormethyl)cyklopentanu. 2-Chlor-ethylamin se nechá reagovat s 2,3-dimethyl-4-jodfenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2(2,3-dimethyl-4-jodfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2h k získání 3-isobutyl-2-(4-jod-2-n-propylfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu. Fenyljodid se nechá reagovat s kyanidem měďným podle způsobu D7a k poskytnutí 3-isobutyl-2-(2,3-dimethyl-4-kyanfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu.

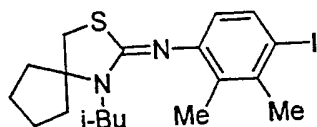
Položka 225



2,3-Dimethylanilin se převede na 2,3-dimethyl-4-jodanilin podle způsobu A5a. Anilin se převede 2,3-dimethyl-4-jodfenylisothiokyanat podle způsobu A2a, krok 1. 1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentan se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným 2,3-dimethyl-4-jodfenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání 2-(2,3-dimethyl-4-jodfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání 3-isobutyl-2-(4-jod-2-n-propylfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu. Fenyljodid se nechá reagovat s trimethylsilylacetylenem podle způsobu D8a, krok 1 k získání 3-isobutyl-2-(2,3-dimethyl-4-(2-trimethylsilylethynyl)fenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu. Ze silylacetyleny se odstraní chránicí skupina podle způsobu D8a, krok 2 k poskytnutí 3-isobutyl-

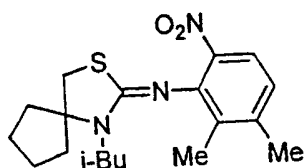
-2-(2,3-dimethyl-4-ethynylfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 226



2,3-Dimethylanilin se převede na 2,3-dimethyl-4-jodanilinem podle způsobu A5a. Anilin se převede na 2,3-dimethyl-4-jodfenylisothiokyanat podle způsobu A2a, krok 3. 1-Amino-1-(hydroxymethyl)cyklopentan se syntetizuje podle popisu ve způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7e k získání hydrochloridové soli 1-amino-1-(chlormethyl)cyklopentanu. 4-Chlorethylamin se nechá reagovat s 2,3-dimethyl-4-jodfenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(2,3-dimethyl-4-jodfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2h k získání 3-isobutyl-2-(4-jod-2-n-propylfenylimino)-1-thia-3-azaspiro[4.4]nonan.

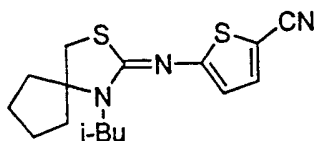
Položka 227



2,3-Dimethylanilin se převede na 2,3-dimethyl-6-nitroanilin podle způsobu A4a. Anilin se převede na 2,3-dimethyl-6-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2d. 1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá

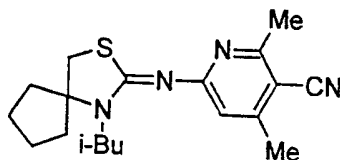
reagovat s 2,3-dimethyl-6-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(2,3-dimethyl-6-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2b k poskytnutí 2-(2,3-dimethyl-6-nitrofenylimino)-1-isobutyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 228



2-Kyan-5-nitrothiofen se redukuje na 2-amino-5-kyanthiofen podle způsobu A1a. Aminothiofen se převede na 5-kyan-1-thiofenisothiokyanatem podle způsobu A2b. 1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 5-kyan-1-thiofenisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(5-kyanthienylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k získání 2-(5-kyanthienylamino)-1-isobutyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

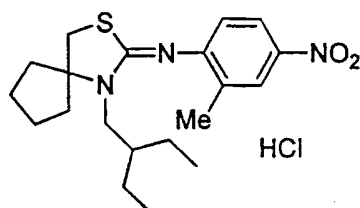
Položka 229



6-Amino-3-kyan-2,3-dimethylpyridin se převede na 3-kyan-2,3-dimethyl-6-pyridylisothiokyanat podle způsobu A2c. 1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu

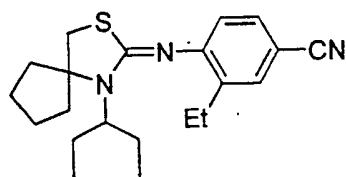
47e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 3-kyan-2,3-dimethyl-6-pyridylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(3-kyan-2,3-dimethyl-6-pyridylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2h k získání 2-(5-bromthienylimino)-1-isobutyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 230



1-(Hydroxymethyl)cyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se postupně nechá reagovat s thionylchloridem a 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s 1-brom-2-ethylbutanem podle způsobu D2a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-(2-ethyl-1-butyl)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

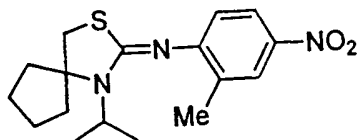
Položka 231



1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu 47e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 4-kyan-2-ethylfenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s 3-brompentanem podle způsobu D2b k získání 2-(4-kyan-2-

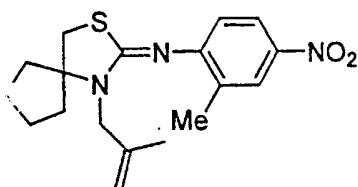
-ethylfenylimino)-1-(3-pentyl)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan-
u.

Položka 232



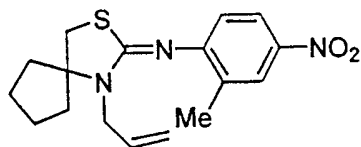
1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu 47e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s isopropylbromidem podle způsobu D2e k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-(2-propyl)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 233



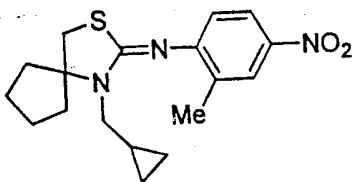
1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu 47e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s 3-brom-2-methylpropenem podle způsobu D2e k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-(2-methylprop-1-en-3-yl)-3-thia-1-azaspiro[4.4]-nonanu.

položka 234



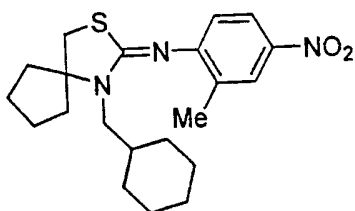
1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s allylbromidem podle způsobu D2e k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-(1-prop-1-en-3-yl)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

položka 235



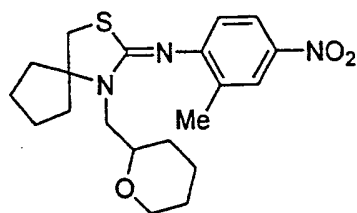
1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopropylmethylbromidem podle způsobu D2e k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-(cyklopropylmethyl)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

položka 236



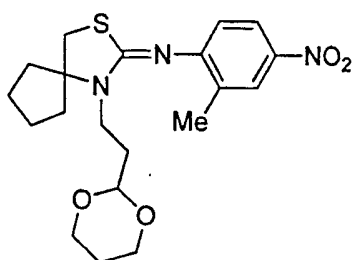
1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklohexylmethylbromidem podle způsobu D2em k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-(cyklohexylmethyl)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 237



1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s 2-(brommethyl)tetrahydro-2H-pyranem podle způsobu D2e k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 238

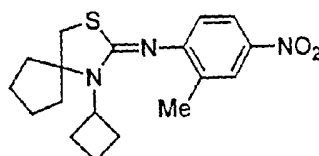


18.10.01

-235-

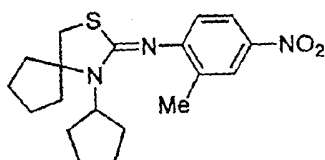
1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s 2-(2-bromomethyl)-1,3-dioxanem podle způsobu D2e k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-(2-(1,3-dioxan-2-yl)-methyl)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 239



1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklobutylbromidem podle způsobu D2e k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-cyklobutyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 240

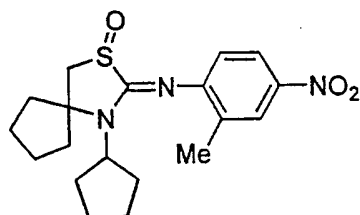


1-(Hydroxymethyl)cyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se zpracuje thionylchloridem následovaným 2-methyl-4-nitrofenyl-

isothiokyanatem podle způsobu C2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

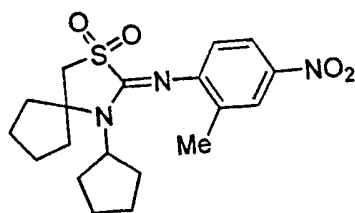
Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 241



1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-2-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se oxiduje kyselinou 3-chlorperoxybenzoovou podle způsobu D4a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan-3-oxidu.

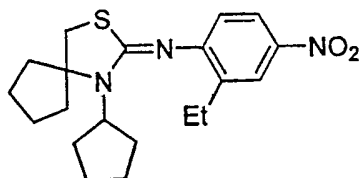
Položka 242



1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem následovaným s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-2-

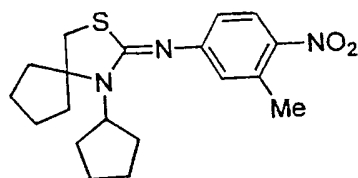
cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se oxiduje kyselinou 3-chlorperoxybenzoovou podle způsobu D4a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan-3,3-dioxidu.

Položka 243



2-Ethylanilin se chrání jako 2-ethylacetanilid podle způsobu A2a, krok 1. Acetamid se převede na 2-ethyl-4-nitroanilin, poté se odstraní chránicí skupina podle způsobu A2a, krok 2. Anilin se převede na 2-ethyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2a, krok 3. 1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 2-ethyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(2-ethyl-4-nitrofenylfenylimino)-3-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(2-ethyl-4-nitrofenylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

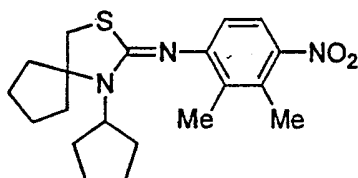
Položka 244



3-Methyl-4-nitroanilin se převede na 3-methyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2a, krok 3. 1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl

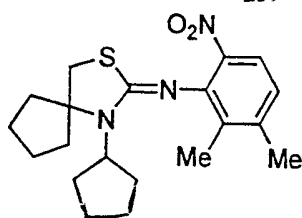
B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 3-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(3-methyl-4-nitrofenylimino)-3thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(3-methyl-4-nitrofenylimino)-1-cyklopentyl-3thia-1-azaspiro[4.4]-nonanu.

Položka 245



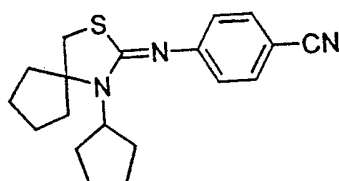
2,3-Dimethylanilin se chrání jako 2,3-dimethylacetanilid podle způsobu A2a, krok 1. Acetamid se převede na 2,3-dimethyl-4-nitroanilin, poté se odstraní chránicí skupina podle způsobu A2a, krok 2. Anilin se převede na 2,3-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2a, krok 3. 1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 2,3-dimethyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(2,3-dimethyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(2,3dimethyl-4-nitrofenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 246



2,3-Dimethylanilin se chrání jako 2,3-dimethylacetanilid podle způsobu A2a, krok 1. Acetamid se převede na 2,3-dimethyl-6-nitroanilin, poté se odstraní chránicí skupina podle způsobu A2a, krok 2. Anilin se převede na 2,3-dimethyl-6-nitrofenylisothiokyanat podle způsobu A2a, krok 3. 1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 2,3-dimethyl-6-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(2,3-dimethyl-6-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(2,3-dimethyl-6-nitrofenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

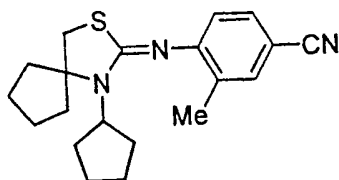
Položka 247



1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 4-jodfenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(4-jodfenylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-jodfenylimino)-1-2-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

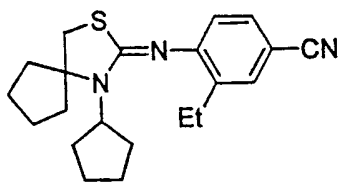
Fenyljodid se nechá reagovat s kyanidem mědným podle způsobu D2h k poskytnutí 2-(4-kyanfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 248



4-Kyan-2-methylanilin se připraví podle způsobu A1a. Anilin se převede na 4-kyan-2-methylfenylisothio-kyanatem podle způsobu A2b. 1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 4-kyan-2-methylfenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(4-kyanfenylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-kyan-2-methylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

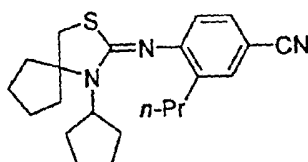
Položka 249



1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 4-kyan-2-ethylfenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-kyan-

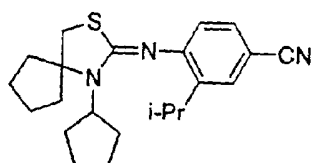
-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 250



4-Jod-2-n-propylanilin se převede na 4-jod-2-n-propylfenylisothiokyanat podle způsobu A2b. 1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se postupně nechá reagovat s thionylchloridem a 4-jod-2-n-propylfenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání 2-(4-jod-2-n-propylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-jod-2-n-propylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan. Fenyljodid se nechá reagovat s kyanidem měďným podle způsobu D7a k poskytnutí 2-(4-kyan-2-n-propylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

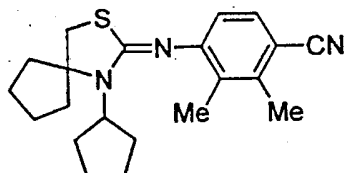
Položka 251



4-Jod-2-isopropylanilin se převede na 4-jod-2-isopropylfenylisothiokyanat podle způsobu A2b. 1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se postupně nechá reagovat s thionylchloridem a 4-jod-2-isopropylfenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání 2-(4-jod-2-isopropylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-jod-

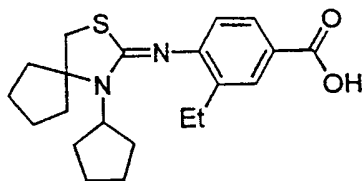
-2-isopropylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan. Fenyljodid se nechá reagovat s kyanidem měďným podle způsobu D7a k poskytnutí 2-(4-kyan-2-isopropylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 252



4-Jod-2,3-dimethylanilin se převede na 4-jod-2,3-dimethylfenylisothiokyanat podle způsobu A2b. 1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se postupně nechá reagovat s thionylchloridem a 4-jod-2,3-dimethylfenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání 2-(4-jod-2,3-dimethylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-jod-2,3-dimethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Fenyljodid se nechá reagovat s kyanidem měďným podle způsobu D7a k poskytnutí 2-(4-kyan-2,3-dimethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

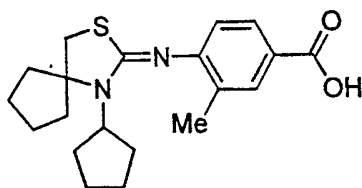
Položka 253



1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 4-kyan-2-ethylfenylisothiokyanatem podle

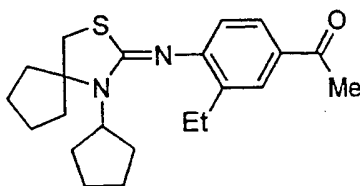
způsobu C1e k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Nitril se hydrolyzuje podle způsobu D9a k poskytnutí 2-(4-karboxy-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 254



4-Kyan-2-methylanilin se připraví podle způsobu A1a. Anilin se převede na 4-kyan-2-methylfenylisothio-kyanat podle způsobu A2b. 1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 4-kyan-2-methylfenylisothio-kyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(4-kyanfenylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-kyan-2-methylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Nitril se hydrolyzuje podle způsobu D9a k poskytnutí 2-(4-karboxy-2-methylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

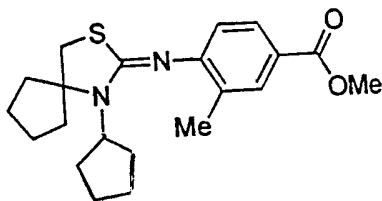
Položka 255



1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle

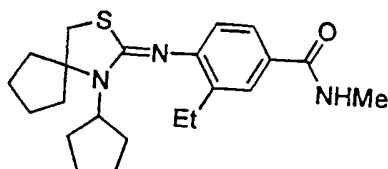
způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 4-kyan-2-ethylfenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Nitril se hydrolyzuje podle způsobu D9a k získání 2-(4-karboxy-2-ethylfenylimino)-1-2-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Benzoová kyselina se převede na 2-(4-acetyl-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan podle způsobu D10a.

Položka 256



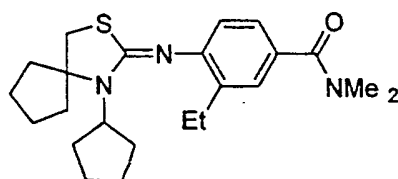
Methyl-[4-amino-3-methylbenzoat] se převede na 4-methoxykarbonyl-2-methylfenylisothiokyanatem podle způsobu A2b. 1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se postupně nechá reagovat s thionylchloridem a 4-methoxykarbonyl-2-methylfenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání 2-(4-methoxykarbonyl-2-methylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2h k získání 2-(4-methoxykarbonyl-2-methylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 257



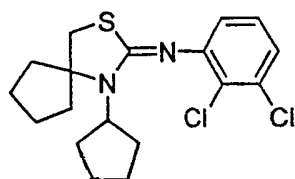
1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 4-kyan-2-ethylfenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Nitril se hydrolyzuje podle způsobu D9a k získání 2-(4-karboxy-2-ethylfenylimino)-1-2cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Benzoová kyselina se nechá reagovat s methylaminem podle způsobu D6b k získání 2-(4-(N-methylkarbamoyl)-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 258

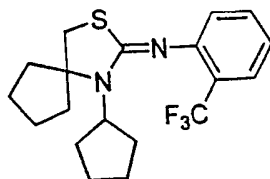


1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 4-kyan-2-ethylfenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 259



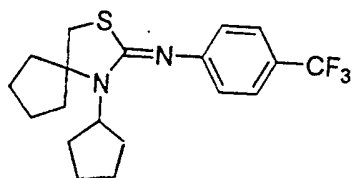
Položka 260



2-(Trifluormethyl)anilin se převede na 2-(tri-

fluormethyl)formanilid podle způsobu A3a, krok 1.
 Formanilid se převede na dichlorid 2-(trifluormethyl)fenyl-
 isokyanidu podle způsobu A3a, krok 2. Hydrochloridová sůl
 1-(hydroxymethylcyklopentanaminu se syntetizuje podle
 způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na 13-aza-
 6-oxadispiro[4,2,4,1]tridekan podle způsobu B4d, krok 1.
 Oxazolidin se redukčně otevře podle způsobu B4d, krok 2 k
 získání 1-(cyklopentylamino)-1(hydroxymethyl)cyklopentanu.
 Substituovaný 2-hydroxyethylamin se převede na 1-(cyklo-
 pentylamino)-1-(thioacetylmethyl)cyklopentan podle způsobu
 C6c, krok 1. Thioacetat se hydrolyzuje podle způsobu C6c,
 krok 2 k získání 1-(cyklopentylamino)-1-(thiomethyl)cyklo-
 pentan. 2-Thioethylamin se nechá reagovat s dichloridem
 4-(trifluormethyl)fenylisokyanidu podle způsobu C6c k
 získání 2-(2-(trifluormethyl)fenylimino)-1-cyklopentyl-
 3-thia-lazaspiro[4.4]nonanu.

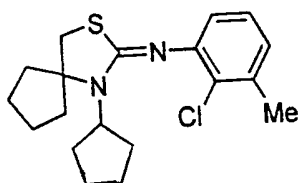
Položka 261



4-(Trifluormethyl)anilin se převede na 4-(tri-
 fluormethyl)formanilid podle způsobu A3a, krok 1.
 Formanilid se převede na dichlorid 4-(trifluormethyl)fenyl-
 isokyanid podle způsobu A3a, krok 2. Hydrochloridová sůl
 1-(hydroxymethylcyklopentanaminu se syntetizuje podle
 způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na 13-aza-6-
 oxadispiro[4,2,4,1]tridekan podle způsobu B4d, krok 1.
 Oxazolidin se redukčně otevře podle způsobu B4d, krok 2 k
 získání 1-(cyklopentylamino)-1-(hydroxymethyl)cyklo-pentan.
 Substituovaný 2-hydroxyethylamin se převede na 1-(cyklo-pen-
 tylamino)-1-(thioacetylmethyl)cyklopentan podle způsobu
 C6c, krok 1. Thioacetat se hydrolyzuje podle způsobu C6c,

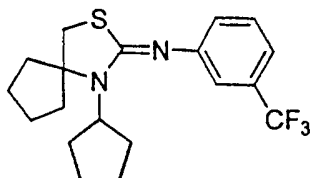
krok 2 k získání 1-(cyklopentylamino)-1-(thiomethyl)cyklopentanu. 2-Thioethylamin se nechá reagovat s dichloridem 2-(trifluormethyl)fenylisokyanidu podle způsobu C6c k získání 2-(4-(trifluormethyl)fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 262



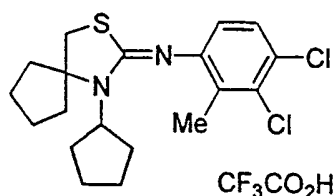
2-Chlor-3-methylanilin se převede na 2-chlor-3-methylformanilid podle způsobu A3a, krok 1. Formanilid se převede na dichlorid 2-chlor-3-methylfenylisokyanid podle způsobu A3a, krok 2. Hydrochloridová sůl 1-hydroxymethylcyklopentanaminu se syntetizuje podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na 13-aza-6-oxadispiro[4,2,4,1]tridekan podle způsobu B4d, krok 1. Oxazolidin se redukčně otevře podle způsobu B4d, krok 2 k získání 1-(cyklopentylamino)-1-(hydroxymethyl)cyklopentanu. Substituovaný 2-hydroxyethylamin se převede na 1-(cyklopentylamino)-1-(thioacetylmethyl)cyklopentan podle způsobu C6c, krok 1. Thioacetat se hydrolyzuje podle způsobu C6c, krok 2 k získání 1-(cyklopentylamino)-1-(thiomethyl)cyklopentanu. 2-Thioethylamin se nechá reagovat s dichloridem 2-chlor-3-methylfenylisokyanidu podle způsobu C6c k poskytnutí 2-(2-chlor-3-methylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 263



3-(Trifluormethyl)anilin se převede na 3-(tri-

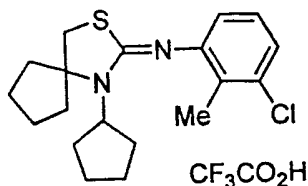
Položka 265



3-Chlor-2-methylanilin se převede na 3-chlor-2-methylformanilid podle způsobu A3a, krok 1. Formanilid se převede na dichlorid 3-chlor-2-methylfenylisokyanidu podle způsobu A3a, krok 2. Hydrochloridová sůl 1-hydroxymethylcyklopentanaminu se syntetizuje podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na 13-aza-6-oxadispiro[4,2,4,1]-tridekan podle způsobu B4d, krok 1. Oxazolidin se redukčně otevře podle způsobu B4d, krok 2 k získání 1-(cyklopentylamino)-1-(hydroxymethyl)cyklopentanu. Substituovaný 2-hydroxyethylamin se převede na 1-(cyklopentylamino)-1-(thioacetylmethyl)cyklopentan podle způsobu C6c, krok 1. Thioacetat se hydrolyzuje podle způsobu C6c, krok 2 k

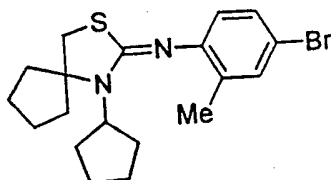
získání 1-(cyklopentylamino)-1-(thiomethyl)cyklopentanu. 2-Thioethylamin se nechá reagovat s dichloridem 3-chlor-2-methylfenylisokyanidu podle způsobu C6c k poskytnutí 2-(3-chlor-2-methylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 265



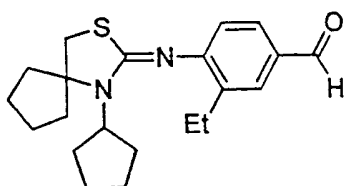
2,3-Dichlor-4-methylanilin se převede na 2,3-dichlor-4-methylformanilid podle způsobu A3a, krok 1. Formanilid se převede na dichlorid 2,3-dichlor-4-methylfenylisokyanidu podle způsobu A3a, krok 2. Hydrochloridová sůl 1-hydroxymethylcyklopentanaminu se syntetizuje podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na 13-aza-6oxadispiro[4,2,4,1]tridekan podle způsobu B4d, krok 1. Oxazolidin se redukčně otevře podle způsobu B4d, krok 2 k získání 1-(cyklopentylamino)-1-(hydroxymethyl)cyklopentanu. Substituovaný 2-hydroxyethylamin se převede na 1-(cyklopentylamino)-1-(thioacetylmethyl)-cyklopentan podle způsobu C6c, krok 1. Thioacetat se hydrolyzuje podle způsobu C6c, krok 2 k získání 1-(cyklopentylamino)-1-(thiomethyl)cyklopentan. 2-Thioethylamin se nechá reagovat s dichloridem 2,3-dichlor-4-methylfenylisokyanidu podle způsobu C6c k poskytnutí 2-(2,3-dichlor-4-methylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 266



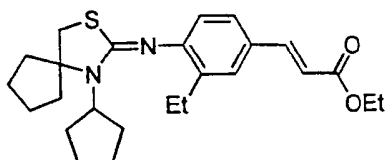
1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se postupně nechá reagovat s thionylchloridem a 4-brom-2-methylfenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání 2-(4-brom-2-methylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-brom-2-methylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 267



1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 4-kyan-2-ethylfenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Nitril se redukuje podle způsobu D11a k získání 2-(4-formyl-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

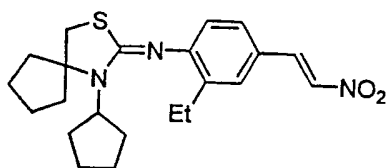
Položka 268



1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu

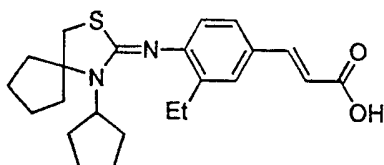
37e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 4-kyan-2-ethylfenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Nitril se redukuje podle způsobu D11a k získání 2-(4-formyl-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Aldehyd se nechá reagovat s triethylfosfonoacetatem podle způsobu D12a podle k poskytnutí 2-(2-ethyl-4-((1E)-2-ethoxykarbonylvinyl)fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 269



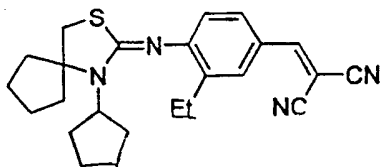
1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu 37e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 4-kyan-2-ethylfenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Nitril se redukuje podle způsobu D11a k získání 2-(4-formyl-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Aldehyd se nechá reagovat s nitromethanem podle způsobu D12b podle k poskytnutí 2-(2-ethyl-4-((1E)-2-nitrovinyl)fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 270



1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu 47e. hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 4-kyan-2-ethylfenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Nitril se redukuje podle způsobu D11a k získání 2-(4-(2-formyl-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Aldehyd se nechá reagovat s triethylfosfoacetatem podle způsobu D12a podle k poskytnutí 2-(2-ethyl-4-((1E)-2-ethoxykarbonylviny)fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Ester se zmýdelní podle způsobu D6a k poskytnutí 2-(2-ethyl-4-((1E)-2-karboxyvinyl)fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

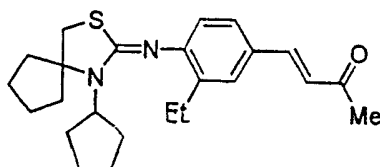
Položka 271



1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu 47e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 4-kyan-2-ethylfenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-thia-

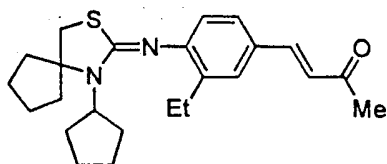
1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Nitril se redukuje podle způsobu D11a k získání 2-(4-formyl-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Aldehyd se nechá reagovat s malononitrilem podle způsobu D12c podle k poskytnutí 2-(2-ethyl-4-(2,2-dikyanvinyl)fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 272



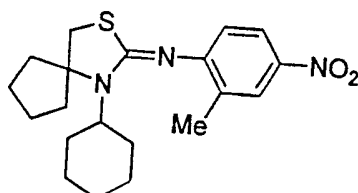
1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B7e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 4-kyan-2-ethylfenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Nitril se redukuje podle způsobu D11a k získání 2-(4-formyl-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Aldehyd se nechá reagovat s diethyl(2-oxopropyl)fosfonatem podle způsobu D12a k poskytnutí 2-(2-ethyl-4((1E)-2-acetylvinylyl)fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 273



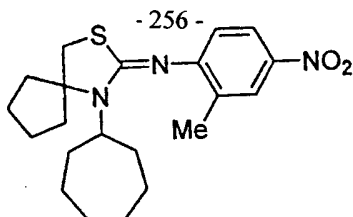
1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se převede na hydrochloridovou sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu podle způsobu B1e. Hydrochloridová sůl 1-chlormethylcyklopentanaminu se nechá reagovat s 4-kyan-2-ethylfenylisothiokyanatem podle způsobu C1e k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklopentylbromidem podle způsobu D2b k získání 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Nitril se redukuje podle způsobu D11a k získání 2-(4-formyl-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Aldehyd se nechá reagovat s acetonitrilem podle způsobu D12d k poskytnutí 2-{2-ethyl-4-((1E)-2-kyanovinyl)fenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 274



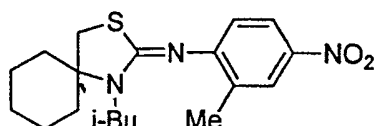
1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se postupně nechá reagovat s thionylchloridem a 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cyklohexylbromidem podle způsobu D2e k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-cyklohexyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 275



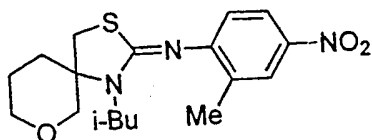
1-Hydroxymethylcyklopentanamin se připraví podle způsobu B1c. 2-Hydroxyethylamin se postupně nechá reagovat s thionylchloridem a 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonanu. Thiazolidin se nechá reagovat s cykloheptylbromidem podle způsobu D2e k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-cykloheptyl-3thia-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 276



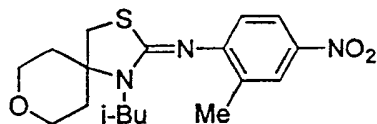
Kyselina 1-aminocyklohexan-1-karboxylová se chrání jako benzyloxykarbonylamin podle způsobu B1a, krok 1. Kyselina 1-(benzyloxykarbonylamino)cyclohexan-1-karboxylová se redukuje na 1-(benzyloxykarbonylamino)-1-(hydroxymethyl)cyclohexan podle způsobu B1a, krok 2. Z karbamatu se odstraní chránicí skupina podle způsobu B1a, krok 3 k získání 1-amino-1-(hydroxymethyl)cyclohexanu. 2-Hydroxyethylamin se postupně zpracuje thionylchloridem a 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-thia-1-azaspiro[4.5]dekanu. Thiazolidin se alkyluje isobutylbromidem podle způsobu D2b k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-isobutyl-3-thia-1-azaspiro[4.5]dekanu.

Položka 277



2-Methyl-4-nitroanilin se převede na 2-methyl-4-nitroformanilid podle způsobu A3a, krok 1. Formanilid se převede na dichlorid 2-methyl-4-nitrofenylisokyanidu podle způsobu A3a, krok 2. Kyselina 3-aminotetrahydro-2H-pyran-3-karboxylová se převede na methylester podle způsobu B1b, krok 1. Methyl-[3-aminotetrahydro-2H-pyran-3-karboxylat] se redukuje na 3-amino-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran podle způsobu B1b, krok 2. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s isobutyraldehydem podle způsobu B4c, krok 1 k poskytnutí 2-isopropyl-1-aza-3,7-dioxaspiro[4.5]dekanu. Oxazolidin se redukuje na 3-isobutylamino-3-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran. Substituovaný 2-hydroxyethylamin se převede na 3-isobutylamino-3-(acetylthiomethyl)tetrahydro-2H-pyran podle způsobu C6c, krok 1. Thioacetat se emýdlní podle způsobu C6c, krok 2 k získání 3-isobutylamino-3-(thiomethyl)tetrahydro-2H-pyranu. 2-Thioethylamin se nechá reagovat s dichloridem 2-methyl-4-nitrofenylisokyanidu k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino-1-isobutyl-1-aza-7-oxa-3-thiaspiro[4.5]dekanu.

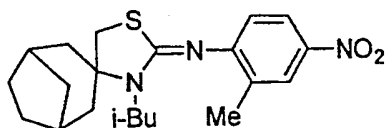
Položka 278



2-Methyl-4-nitroanilin se převede na 2-methyl-4-nitroformanilid podle způsobu A3a, krok 1. Formanilid se převede na dichlorid 2-methyl-4-nitrofenylisokyanidu podle způsobu A3a, krok 2. 4-Aminotetrahydro-2H-pyran-4-karboxylová se převede na methylester podle způsobu B1b, krok 1. Methyl-[4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-karboxylat] se redukuje

se na 4-amino-4-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran podle způsobu B1b, krok 2. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s isobutyraldehydem podle způsobu B4c, krok 1 k poskytnutí 4-isopropyl-1-aza-3,8-dioxaspiro[4.5]dekanu. Oxazolidin se redukuje na 4-isobutylamino-4-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran. Substituovaný 2-hydroxyethylamin se převede na 4-isobutylamino-4-(acetylthiomethyl)tetrahydro-2H-pyran podle způsobu C6c, krok 1. Thioacetat se zmýdelní podle způsobu C6c, krok 2 k získání 4-isobutylamino-4-(thiomethyl)tetrahydro-2H-pyran. 2-Thioethylamin se nechá reagovat s dichloridem 2-methyl-4-nitrofenylisokyanidu k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino-1-isobutyl-1-aza-3,8-oxa-3-thiaspiro[4.5]dekanu.

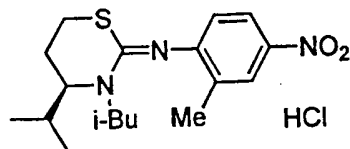
Položka 279



Kyselina 2-amino-2-norbornan-1-karboxylová jako směs isomerů se převede na N-benzyloxykarbonylový analog podle způsobu B1a, krok 1. Kyselina 1-(benzyloxykarbonylamino)-2-norbornan-1-karboxylová se redukuje na 1-(benzyloxykarbonylamino)-1-(hydroxymethyl)-2-norbornan podle způsobu B1a, krok 2. Z karbamatu se odstraní chránicí skupina podle způsobu B1a, krok 3 k získání 1-amino-1-(hydroxymethyl)-2-norbornanu. 2-Hydroxyethylamin se alkyluje isobutylbromidem podle způsobu B2a k získání N-isobutyl-2-amino-1-(hydroxymethyl)-2-norbornanu. Alkylovaný 2-hydroxyethylamin se zpracuje thionylchloridem podle způsobu B7a k získání hydrochloridové soli N-isobutyl-2-chlorethylaminu. Chlorethylamin se zpracuje 2-methyl-4-nitrofenyl isothiokyanatem podle způsobu C1a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutylspiro-

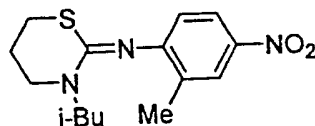
[1,3-thiazolidin-4,3'-bicyklo[3.2.1]oktanu].

Položka 280



N-(terc.-Butoxykarbonyl)-(L)-valin se převede na (S)-3-(terc.-butoxykarbonylamino)-1-diazo-4-methylpentan-2-on podle způsobu B6a, krok 1. Diazoskoučenina se převede na methyl-[(R)-3-(terc.-butoxykarbonylamino)-4-methylpentanoat] podle způsobu B6a, krok 2. Ester se redukuje podle způsobu B6a, krok 3 k získání (R)-3-(terc.-butoxykarbonylamino)-4-methylpentan-1-olu. Z karbamatu se odstraní chránicí skupina a převede se na (R)-3-amino-1-chlor-4-methylpentan podle způsobu B7e. 3-Chlorpropylamin se zpracuje 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C2a k získání (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isopropyl-1,3-thiazinu. Thiazin se alkyluje isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí hydrochloridové soli (4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-4-isopropyl-1,3-thiazinu.

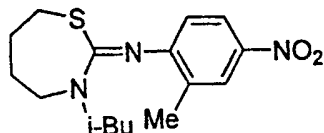
Položka 281



3-Aminopropanol se nechá reagovat s butyraldehydem podle způsobu B9a, krok 1 k poskytnutí 2-isopropyl-tetrahydro-1,3-oxazinu. Oxazin se redukuje podle způsobu B9a, krok 2 k získání N-isobutyl-3-hydroxypropylaminu. 3-Hydroxypropylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B9a, krok 3 k získání hydrochloridové soli N-isobutyl-3-chlorpropylaminu. 3-Chlorpropylamin se nechá

reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyltetrahydro-1,3-thiazinu.

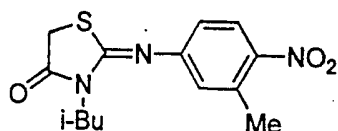
Položka 282



4-Aminobutanol se nechá reagovat s butyraldehydem podle způsobu B9a, krok 1 k poskytnutí 2-isopropyltetrahydro-1,3-oxazepinu. 1,3-Oxazepin se redukuje podle způsobu B9a, krok 2 k získání N-isobutyl-3-hydroxybutylaminu.

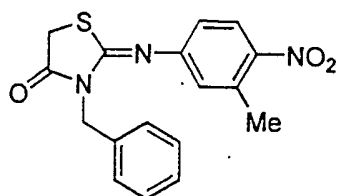
3-Hydroxybutylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B9a, krok 3 k získání hydrochloridové soli N-isobutyl-3-chlorbutylaminu. 3-Chlorbutylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyltetrahydro-1,3-thiazepinu.

Položka 283



3-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s isobutylaminem následovaným kyselinou chloroctovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(3-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-onu.

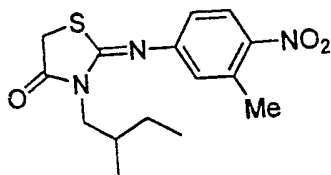
Položka 284



3-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá

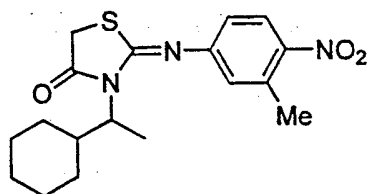
reagovat s benzylaminem následovaným kyselinou chloroctovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(3-methyl-4-nitrofenyl-imino)-3-(fenylmethyl)-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 285



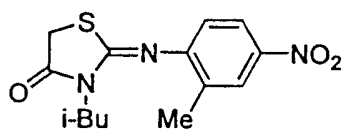
3-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s 2-methyl-1-butylaminem následovaným kyselinou chloroctovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(3-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-methylbutyl)-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 286



3-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s 1-amino-1-cyklohexylethanem následovaným kyselinou chloroctovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(3-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(1-cyklohexylethyl)-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 287

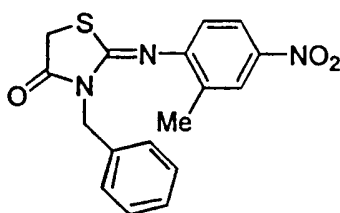


2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s isobutylaminem následovaným kyselinou chloroctovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 288

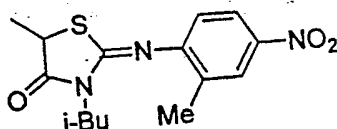
2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s 2-methyl-1-butylaminem následovaným kyselinou chloroctovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-methylbutyl)-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 289



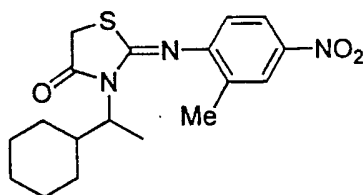
2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s benzylaminem následovaným kyselinou chloroctovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(fenylmethyl)-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 290



2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s isobutylaminem následovaným kyselinou α -chlorpropionovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-5-methyl-1,3-thiazolidin-4-onu.

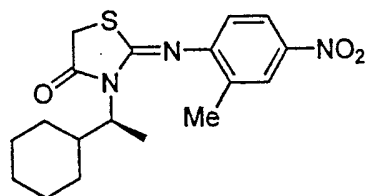
Položka 291



2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s 1-amino-1-cyklohexylethanem následovaným

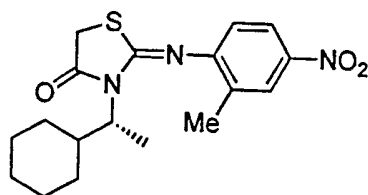
kyselinou chloroctovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(1-cyklohexylethyl)-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 292



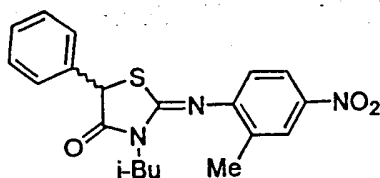
2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-amino-1-cyklohexylethanem následovaným kyselinou chloroctovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-((1S)-1-cyklohexylethyl)-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 293



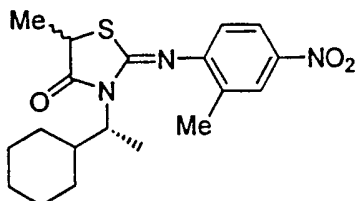
2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1R)-1-amino-1-cyklohexylethanem následovaným kyselinou chloroctovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-((1R)-1-cyklohexylethyl)-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 294



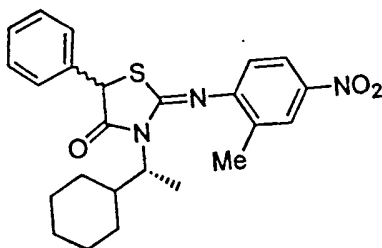
2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s isobutylaminem následovaným kyselinou α -chlor- α -fenyloctovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-5-fenyl-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 295



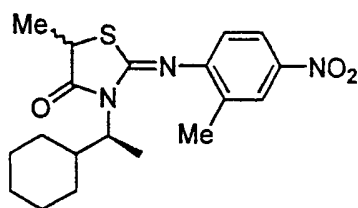
2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1R)-1-amino-1-cyklohexylethanem následovaným kyselinou α -chlorpropionovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-((1R)-1-cyklohexylethyl)-5-methyl-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 296



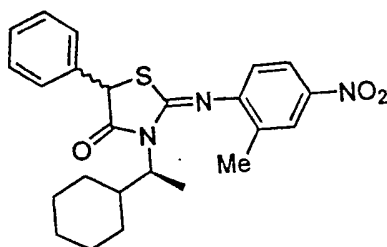
2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1R)-1-amino-1-cyclohexylethanem následovaným kyselinou α -chlor- α -fenyloctovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-((1R)-1-cyklohexylethyl)-5-fenyl-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 297



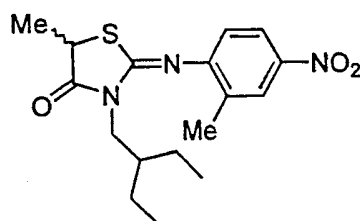
2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-amino-1-cyklohexylethanem následovaným kyselinou α -chlorpropionovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(1S)-1-cyklohexylethyl)-5-methyl-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 298



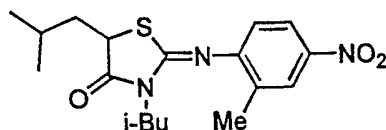
2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-amino-1-cyklohexylethanem následovaným kyselinou α -chlor- α -fenylctovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-((1S)-1-cyklohexylethyl)-5-fenyl-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 299



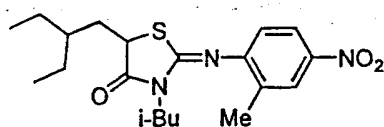
2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s 2-ethyl-1-butylaminem následovaným kyselinou α -chlorpropionovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-ethyl-1-butyl)-5-methyl-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 300



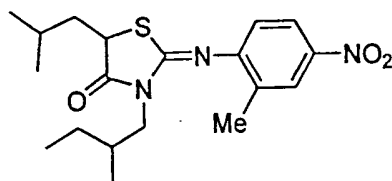
2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s isobutylaminem následovaným kyselinou 2-chlor-4-methylpentanovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-5-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 301



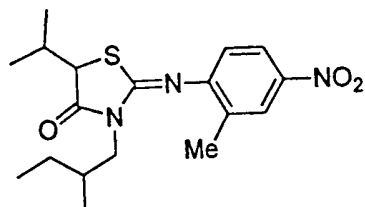
2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s 2-ethyl-1-butylaminem následovaným kyselinou 2-chlor-4-methylpentanovou podle způsobu C8a k poskytnutí 1-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-5-(2-ethyl-1-butyl)-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 302



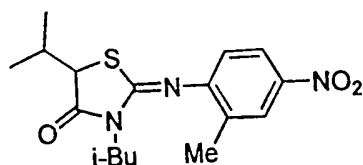
2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s 2-methylbutylaminem následovaným kyselinou 2-chlor-4-methylpentanovou podle způsobu C8a k poskytnutí 1-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-butyl)-5-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 303



2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s 2-methylbutylaminem následovaným kyselinou 2-chlor-3-methylbutanovou podle způsobu C8a k poskytnutí 1-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-butyl)-5-isopropyl-1,3-thiazolidin-4-onu.

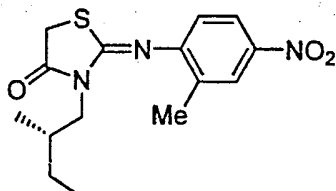
Položka 304



2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s isobutylaminem následovaným kyselinou 2-chlor-3-

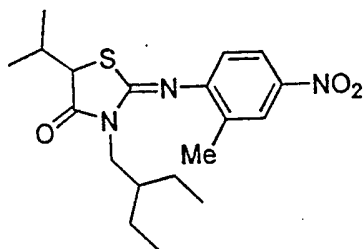
-methylbutanovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-5-isopropyl-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 305



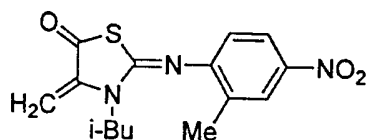
2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (2S)-2-methyl-1-butylaminem následovaným kyselinou chloroctovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-((2S)-2-methyl-1-butyl)-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 306



2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s 2-ethyl-1-butylaminem následovaným kyselinou 2-chlor-3-methylbutanovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-ethyl-1-butyl)-S-isopropyl-1,3-thiazolidin-4-onu.

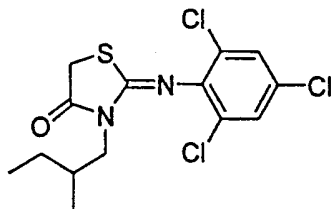
Položka 307



Hydrochloridová sůl methylesteru (R)-N-isobutylserinu se připraví z methylesteru (D)-serinu podle popisu ve způsobu B3a. Alkohol se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7b, následuje reakce s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C1a k

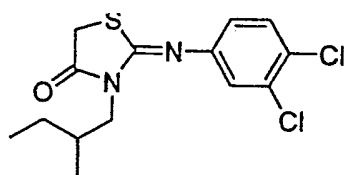
poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-4-methylen-1,3-thiazolidin-5-onu.

Položka 308



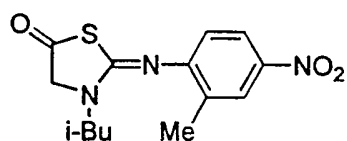
2,4,6-Trichlorofenylisothiokyanat se nechá reagovat s 2-butylaminem následovaným kyselinou chloroctovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2,4,6-trichlorofenylimino)-3-(2-butyl)-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 309



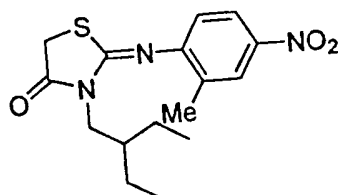
3,4-Dichlorofenylisothiokyanat se nechá reagovat s 2-methylbutylaminem následovaným kyselinou chloroctovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(3,4-dichlorofenylimino)-3-(2-butyl)-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 310



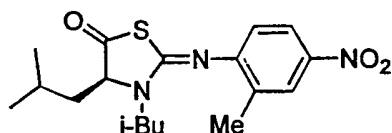
Ethylester N-isobutylglycinu se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C11a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-5-onu.

Položka 311



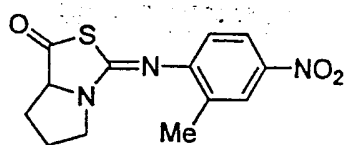
2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s 2-ethyl-1-butylaminem následovaným kyselinou chloroctovou podle způsobu C8a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-ethyl-1-butyl)-1,3-thiazolidin-4-onu.

Položka 312



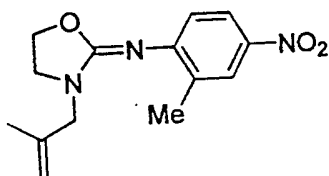
Ethylester N-isobutylleucinu se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C11a k poskytnutí (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-thiazolidin-5-onu.

Položka 313



Ethylester N-isobutylprolinu se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisothiokyanatem podle způsobu C11a k poskytnutí 4-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-oxoperhydro-2-thiapyrrolizinu.

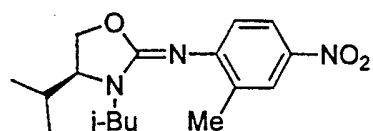
Položka 314



terc.-Butylester N-(terc.-butoxykarbonyl)glycinu se nechá reagovat s 3-brom-2-methylpropenem podle způsobu B8b, krok 1 k získání terc.-butylesteru N-(terc.-butoxykarbonyl)-N-(2-methylprop-2-enyl)glycinu. Ester se redukuje podle způsobu B8b, krok 2 k získání N-(terc.-butoxykarbo-

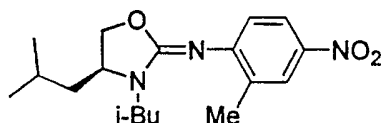
nyl)-N-(2-hydroxyethyl)-1-amino-2-methylprop-2-enu. Alkohol se zpracuje p-toluensulfonylchloridem podle způsobu B8b, krok 3 k získání N-(terc.-butoxykarbonyl)-N-(2-tosyloxyethyl)-1-amino-2-methylprop-2-enu. Z karbamatu se odstraní ochranní skupina podle způsobu B8b, krok 4 k získání N-(2-tosyloxyethyl)-2-methylprop-2-en-1-amoniumtrifluoracetátu. Posylat se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisokyanatem podle způsobu C5a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-methylprop-2-enyl)-1,3-oxazolidinu.

Položka 315



Methylester (L)-valinu se redukuje na (1S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropylamin podle způsobu B1b, krok 1. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s isobutyraldehydem podle způsobu B4c, krok 1 k poskytnutí (4S)-2,4-diisopropyl-1,3-oxazolidinu. Oxazolidin se redukuje podle způsobu B4c, krok 2 k získání (1S)-1-(hydroxymethyl)-N-isobutyl-2-methylpropylaminu. Substituovaný 2-hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7b k získání (1S)-1-(chlormethyl)-N-isobutyl-2-methylpropylaminu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenyl isokyanatem podle způsobu C4a k poskytnutí (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-4-isopropyl-1,3-oxazolidinu.

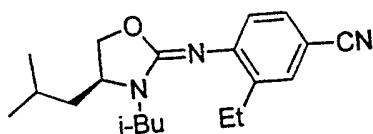
Položka 316



Methylester (L)-leucinu se redukuje na (1S)-1-

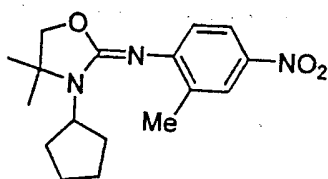
(hydroxymethyl)-3-methylbutylamin podle způsobu B1b, krok 1. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s isobutyraldehydem podle způsobu B4c, krok 1 k poskytnutí (4S)-2-isopropyl-4-isobutyl-1,3-oxazolidinu. Oxazolidin se redukuje podle způsobu B4c, krok 2 k získání (1S)-1-(hydroxymethyl)-N-isobutyl-3-methylbutylaminu. Substituovaný 1-hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7b k získání (1S)-1-(chlormethyl)-N-isobutyl-3-methylbutylaminu. Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisokyanatem podle způsobu C4a k poskytnutí (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-oxazolidinu.

Položka 317



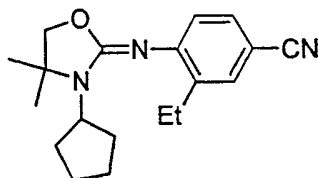
Methylester (L)-leucinu se redukuje na (1S)-1-(hydroxymethyl)-3-methylbutylamin podle způsobu B 1 b, krok 2. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s isobutyraldehydem podle způsobu B4c, krok 1 k poskytnutí (4S)-2-isopropyl-4-isobutyl-1,3-oxazolidinu. Oxazolidin se redukuje podle způsobu B4c, krok 2 k získání (1S)-1-(hydroxymethyl)-N-isobutyl-3-methylbutylaminu. 4-Amino-3-ethylbenzonitril se převede na 4-kyan-2-ethylformanilid podle způsobu A3a, krok 1. Formanilid se nechá reagovat s thionylchloridem a SO_2Cl_2 podle způsobu A3a, krok 2 k získání dichloridu 4-kyan-2-ethylfenylisokyanidu. Substituovaný 2-hydroxyethylamin se nechá reagovat s dichloridem 4-kyan-2-ethylfenylisokyanidu podle způsobu C7b k poskytnutí (4S)-2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-oxazolidinu.

Položka 318



2-Amino-2-methyl-1-propanol se nechá reagovat s cyklopentanonem podle způsobu B4b, krok 1 k poskytnutí 4-aza-3,3-dimethyl-1-oxaspiro[4.4]nonanu. Oxazolidin se redukuje podle způsobu B4b, krok 2 k získání N-cyklopentyl-(1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl)aminu. 2-Methyl-4-nitroanilin se převede na 2-methyl-4-nitroformanilid podle způsobu A3a, krok 1. Formanilid se nechá reagovat s thionylchloridem a SO_2Cl_2 podle způsobu A3a, krok 2 k získání dichloridu 2-methyl-4-nitrofenylisokyanidu. Substituovaný 2-hydroxyethylamin se nechá reagovat s dichloridem 2-methyl-4-nitrofenylisokyanidu podle způsobu C7a k poskytnutí 2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-cyklopentyl-4,4-dimethyl-1,3-oxazolidinu.

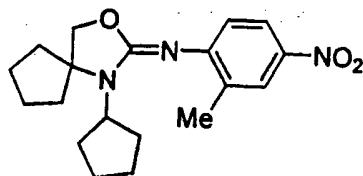
Položka 319



2-Amino-2-methyl-1-propanol se nechá reagovat s cyklopentanonem podle způsobu B4b, krok 1 k poskytnutí 4-aza-3,3-dimethyl-1-oxaspiro[4.4]nonanu. Oxazolidin se redukuje podle způsobu B4b, krok 2 k získání N-cyklopentyl-(1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl)aminu. 4-Amino-3-ethylbenzonitril se převede na 4-kyan-2-ethylformanilid podle způsobu A3a, krok 1. Formanilid se nechá reagovat s thionylchloridem a SO_2Cl_2 podle způsobu A3a, krok 2 k získání dichloridu 4-kyan-2-ethylfenylisokyanidu. Substituovaný 2-hydroxyethylamin se nechá reagovat s dichloridem 4-kyan-2-ethylfenylisokyanidu podle způsobu C7a k

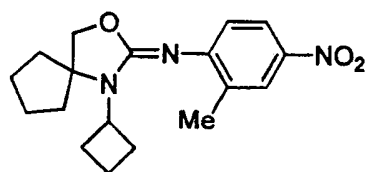
poskytnutí 2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-cyklopentyl-4,4-dimethyl-1,3-oxazolidinu.

Položka 320



Kyselina 1-aminocyklopentankarboxylová se převede na methylester podle způsobu B1c, krok 1. Ester se redukuje na 1-hydroxymethylcyklopentanamin podle způsobu B1c, krok 2. Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklopentanonem podle způsobu B4d, krok 1 k získání 6-aza-12-oxadispiro[4,1,4,2]tridekanu. Oxazolidin se redukuje podle způsobu B4d, krok 2 k získání 1-(cyklopentylamino)-1-(hydroxymethyl)cyklopentanu. Substituovaný 2-hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7b na 1-(cyklopentylamino)-1-(chlormethyl)cyklopentan. 2-Chlor-ethylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisocyanatem podle způsobu C4a k poskytnutí 1-cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonanu.

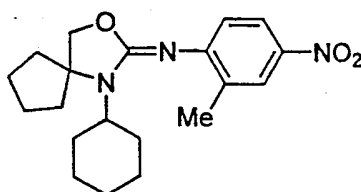
Položka 321



Kyselina 1-aminocyklopentanekarboxylová se převede na methylester podle způsobu B1c, krok 1. Ester se redukuje na 1-hydroxymethylcyklopentanamin podle způsobu B1c, krok 2. 2-Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklobutanonem podle způsobu B4a, krok 1 k získání 5-aza-12-oxadispiro[3,1,4,2]dodekanu. Oxazolidin se redukuje podle způsobu B4a, krok 2 k získání 1-(cyklobutylamino)-1-(hydroxymethyl)cyklopentanu. Substituovaný 2-hydroxy-

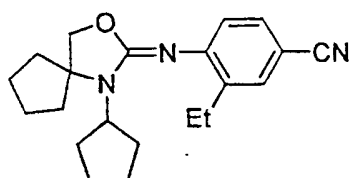
ethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7b na 1-(cyklobutylamino)-1-(chlormethyl)cyklopentan. 2-Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisokyanatem podle způsobu C4a k poskytnutí 1-(cyklobutyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonanu.

Položka 322



Kyselina 1-aminocyklopentane karboxylová se převede na methylester podle způsobu B1c, krok 1. Ester se redukuje na 1-hydroxymethylcyklopentanamin podle způsobu B1c, krok 2. Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklohexanonem podle způsobu B4a, krok 1 k získání 6-aza-13-oxadispiro[4,1,5,2]tetradekanu. Oxazolidin se redukuje podle způsobu B4a, krok 2 k získání 1-(cyklohexylamino)-1-(hydroxymethyl)cyklopentanu. Substituovaný 2-hydroxyethylamin se nechá reagovat s thionylchloridem podle způsobu B7b na 1-(cyklohexylamino)-1-(chlormethyl)cyklopentan. 2-Chlorethylamin se nechá reagovat s 2-methyl-4-nitrofenylisokyanatem podle způsobu C4a k poskytnutí 1-(cyklohexyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonanu.

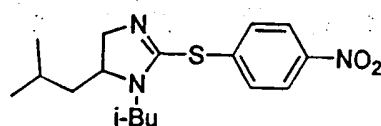
Položka 323



Kyselina 1-aminocyklopentane karboxylová se převede na methylester podle způsobu B1c, krok 1. Ester se redukuje na 1-hydroxymethylcyklopentanamin podle způsobu

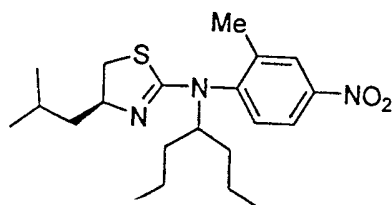
B1c, krok 2. Hydroxyethylamin se nechá reagovat s cyklopentanonem podle způsobu B4d, krok 1 k získání 6-aza-12-oxadispiro[4,1,4,2]tridekanu. Oxazolidin se redukuje podle způsobu B4d, krok 2 k získání 1-(cyklopentylamino)-1-(hydroxymethyl)cyklopentanu. 4-Amino-3-ethylbenzonitril se převede na 4-kyan-2-ethylformanilid podle způsobu A3a, krok 1. Formanilid se nechá reagovat s thionylchloridem a SO_2Cl_2 podle způsobu A3a, krok 2 k získání dichloridu 4-kyan-2-ethylfenylisokyanidu. Substituovaný 2-hydroxyethylamin se nechá reagovat s dichloridem 2-methyl-4-nitrofenylisokyanidu podle způsobu C7a k poskytnutí 1-cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonanu.

Položka 324



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (2S)-4-methyl-2-(isobutylamino)pentanol podle popisu ve způsobu B4c, kroky 1 až 2. Alkohol se převede na N-(1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)amoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7c. 4-Nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s N-(1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutyl)-N-(isobutyl)amoniumchloridem podle způsobu C1f k získání 2-(4-nitrofenylthio)-1,5-diisobutylimidazolinu.

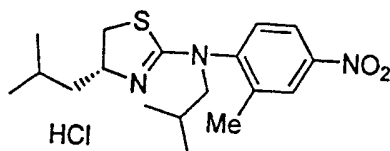
Položka 325



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se

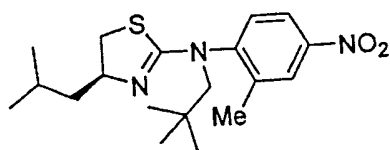
připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s 5-jodheptanem podle způsobu D2a k získání (4S)-2-(N-(4-isobutyl)-N-(2-methyl-5-nitrofenyl)amino)-4-isobutyl-1,3-thiazolinu.

Položka 326



(1R)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (D)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1R)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Methyl-5-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1R)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4R)-2-(2-methyl-5-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s isobutylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí hydrochloridové soli (4R)-2-(N-isobutyl-N-(2-methyl-5-nitrofenyl)amino)-4-isobutyl-1,3-thiazolinu.

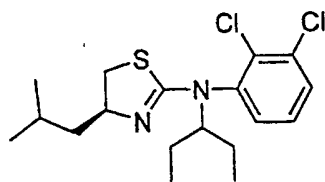
Položka 327



(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu

B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2-Methyl-4-nitrofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s neopentylbromidem podle způsobu D2a k poskytnutí (4S)-2-(N-(2,2-dimethylpropyl)-2-methyl-4-nitrofenylamino)-4-isobutyl-1,3-thiazolinu.

Položka 328

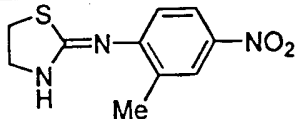
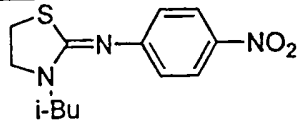
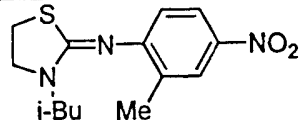
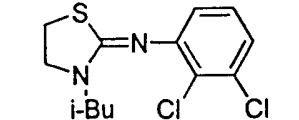
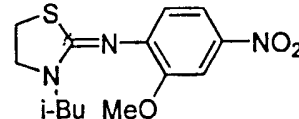
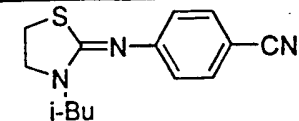
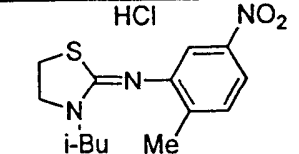
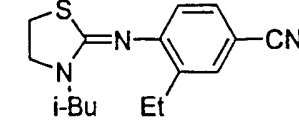


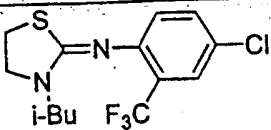
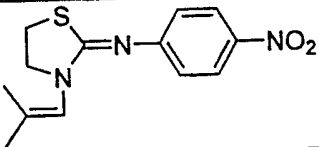
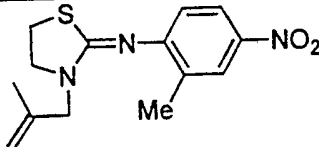
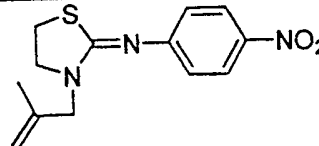
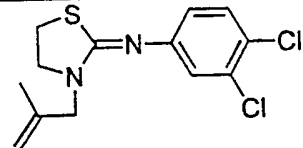
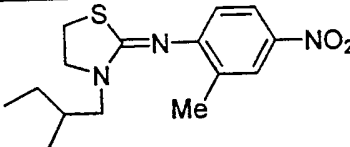
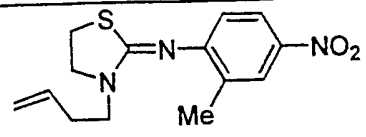
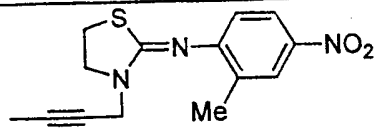
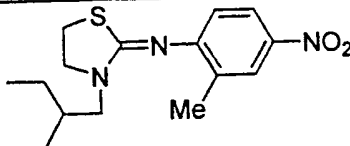
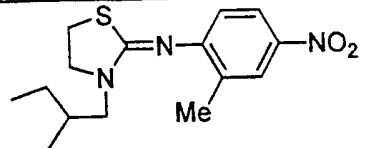
(1S)-1-(Hydroxymethyl)-3-methylbutylamin se připraví z methylesteru (L)-leucinu podle popisu ve způsobu B1b. 2-Hydroxyethylamin se převede na (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchlorid podle popisu ve způsobu B7a. 2,3-Dichlorofenylisothiokyanat se nechá reagovat s (1S)-1-(chlormethyl)-3-methylbutanamoniumchloridem podle způsobu C1a k získání (4S)-2-(2,3-dichlorfenylimino)-4-isobutyl-1,3-thiazolidinu. Thiazolidin se nechá reagovat s 3-bromopentánem podle způsobu D2a k poskytnutí (4S)-2-(N-(3-pentyl)-2-methyl-4-nitrofenylamino)-4-isobutyl-1,3-thiazolinu.

Sloučeniny předložené v tabulkách 1 až 4 uvedených dále se syntetizují podle postupů popsanych výše.

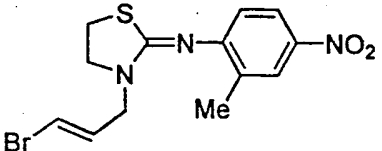
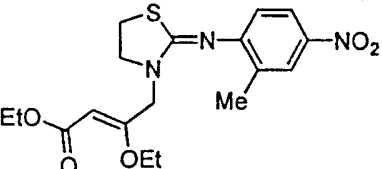
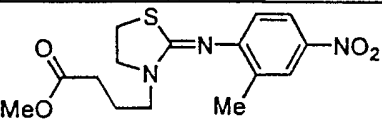
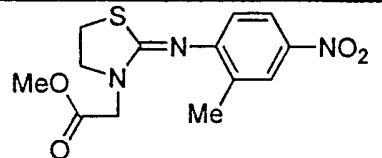
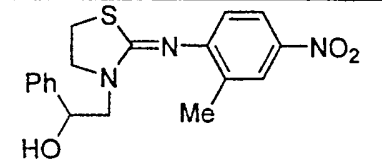
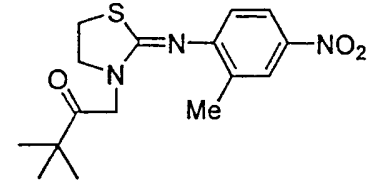
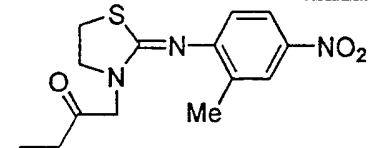
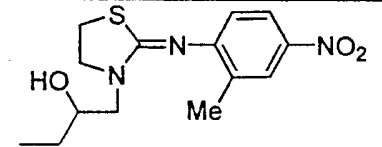
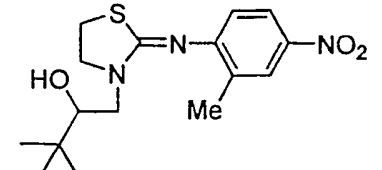
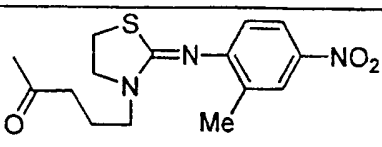
tabulka 1

2-Imino-1,3-thiazolidiny a homology s rozšířeným kruhem

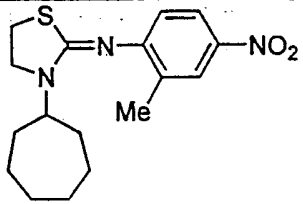
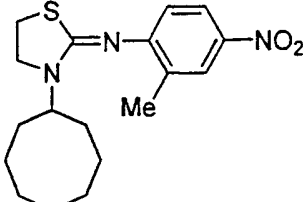
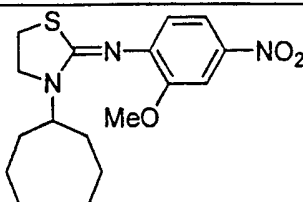
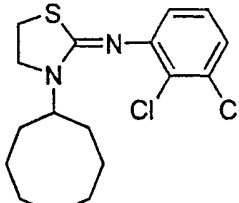
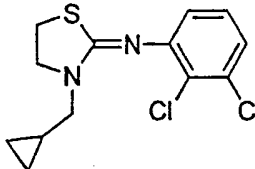
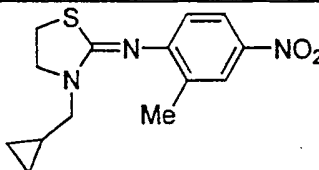
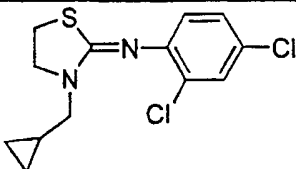
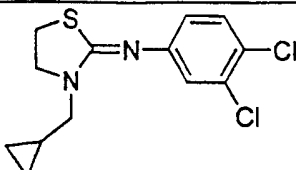
Polož- ka	Sloučenina	t.t. (°C)	HPLC (min)	TLC R _f	Systém rozpuštědla pro TLC	Hmot. spek. (zdroj)	Způsob syntézy
1		90- 92		0,36	30% EtOAc/ hex	238 (M+H)+ [FAB]	C1a
2				0,49	20% EtOAc/ pentan	280 (M+H)+ [CI]	C1a, D2a
3				0,52	20% EtOAc/ pentan	294 (M+H)+ [CI]	C1a, D2a
4				0,78	20% EtOAc/ pentan	303 (M+H)+ [CI]	C1a, D2a
5			11,9 (h)			310 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C1d
6			9,9 (h)			260 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C1d
7				0,50	20% EtOAc/ hex		C1a, D2a
8			25,0 (h)			288 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C1d

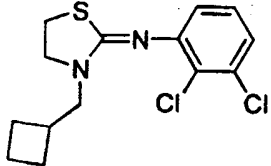
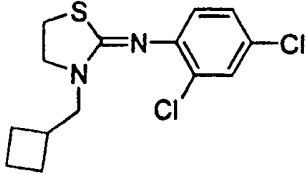
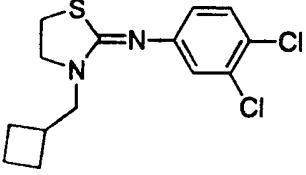
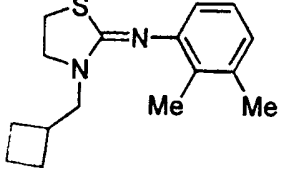
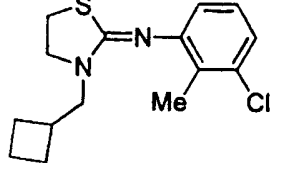
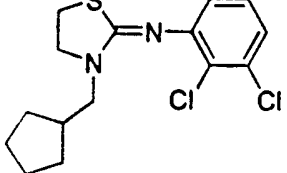
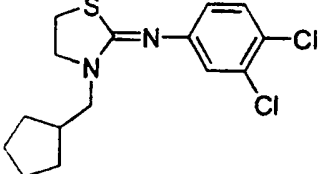
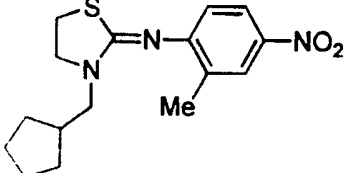
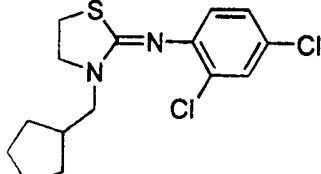
9			32,0 (h)			337 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	C1d
10				0,23	20% EtOAc/ pentan	278 (M+H)+ [CI]	C1a, D2a, D14a
11				0,49	20% EtOAc/ pentan	292 (M+H)+ [CI]	C1a, D2a
12				0,33	20% EtOAc/ pentan	278 (M+H)+ [CI]	C1a, D2a
13				0,43	11% EtOAc/ pentan	301 (M+H)+ [CI]	C1a, D2a
14				0,77	30% EtOAc/ hex	308 (M+H)+ [FAB]	B2b steps 1-3, B7a, C1a
15		69- 70		0,78	30% EtOAc/ hex	292 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
16		108- 109		0,78	30% EtOAc/ hex	290 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
17				0,77	30% EtOAc/ hex	322 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
18				0,77	30% EtOAc/ hex	308 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a

19				0,72	40% EtOAc/ hex	364 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
20				0,67	30% EtOAc/ hex	308 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
21				0,71	40% EtOAc/ hex	294 (M+H)+ [FAB]	B5a, B7a, C1a
22				0,71	40% EtOAc/ hex	308 (M+H)+ [FAB]	B5a, B7a, C1a
23				0,72	40% EtOAc/ hex	336 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
24				0,71	40% EtOAc/ hex	348 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
25				0,71	40% EtOAc/ hex	350 (M+H)+ [FAB]	B2b, step 2, C1a, D2a
26				0,68	30% EtOAc/ hex	372 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
28				0,74	40% EtOAc/ hex	356 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
29				0,74	40% EtOAc/ hex	312 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
30		129- 131				276 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a

31		112-113				356 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
32						394 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
33				0,40	40% EtOAc/ hex	238 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
34				0,63	40% EtOAc/ hex	309 (M+) [EI]	C1a, D2a
35						358 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a, D5a
36				0,65	40% EtOAc/ hex	336 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
37				0,63	40% EtOAc/ hex	308 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
38						310 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a, D5a
39						338 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a, D5a
40				0,65	40% EtOAc/ hex	321 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a

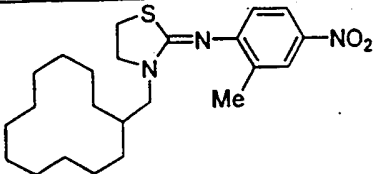
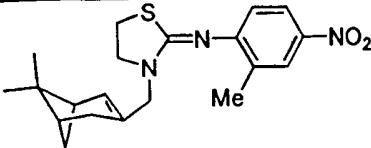
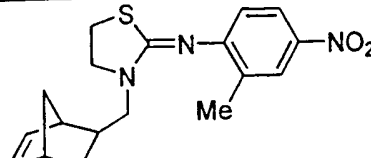
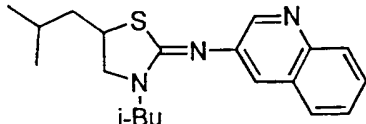
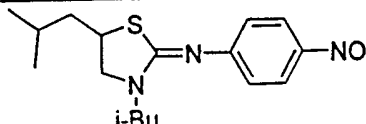
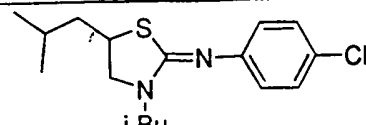
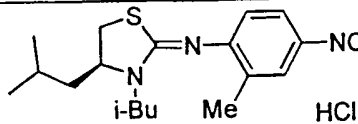
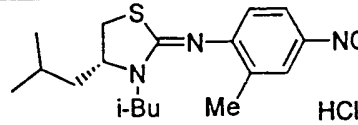
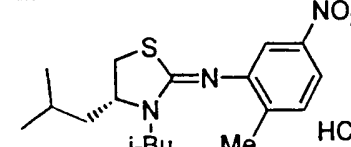
41				0,74	40% EtOAc/ hex	346 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
42				0,63	40% EtOAc/ hex	394 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2d
43				0,40	40% EtOAc/ hex	335 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
44			14,9 (f)			306 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B4b, B7c, C1d
45			14,4 (h)			322 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B4b, B7c, C1d
46			15,6 (f)			315 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B4b, B7c, C1d
47				0,77	30% EtOAc/ hex	318 (M+H)+ [FAB]	B2b steps 1-3, B7a, C1a
48						320 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B4a, B7c, C1d
49		119- 121		0,37	20% EtOAc/ hex	314 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B7a, C1a

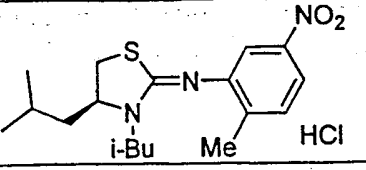
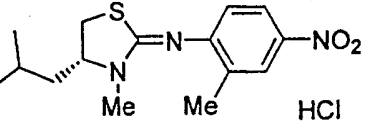
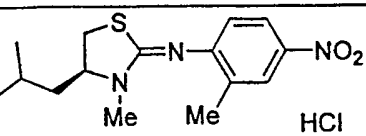
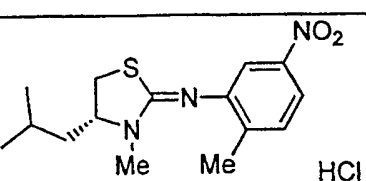
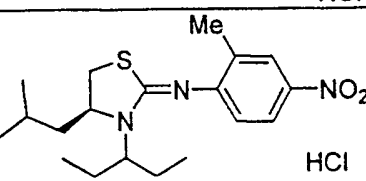
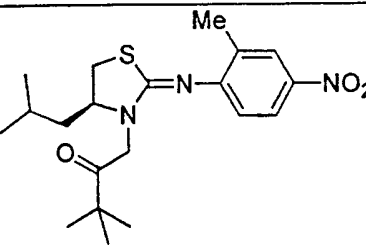
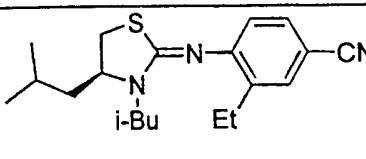
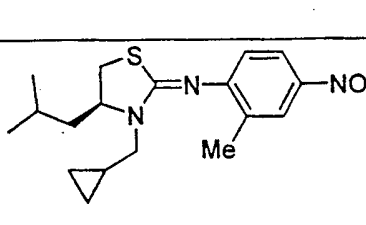
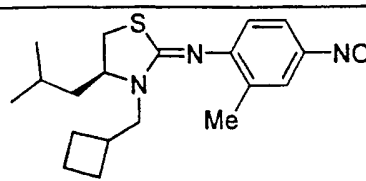
50			15,4 (h)			334 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
51			19,1 (h)			348 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
52			16,9 (h)			364 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
53			22,1 (h)			357 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
54			2,63 (i)			301 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
55			2,31 (i)			292 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
56			2,78 (i)			301 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
57			2,95 (i)			301 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d

58		3,18 (i)			315 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
59		3,29 (i)			315 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
60		3,48 (i)			315 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
61		3,18 (i)			275 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
62		3,23 (i)			295 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
63		3,99 (i)			329 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
64		4,13 (i)			329 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
65		3,60 (i)			320 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
66		4,08 (i)			329 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d

67			3,99 (i)			289 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
68			4,05 (i)			309 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
69			17,0 (f)			343 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
70			16,7 (f)			334 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
71			16,3 (f)			350 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
72		125- 126		0,77	30% EtOAc/ hex	348 (M+H)+ [FAB]	B5a, B7a, C1a
73			3,40 (i)			317 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
74			3,63 (i)			337 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
75			3.68 (i)			337 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d

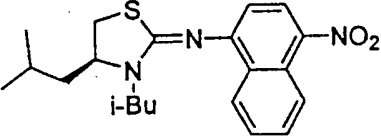
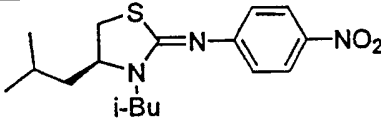
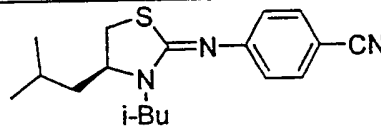
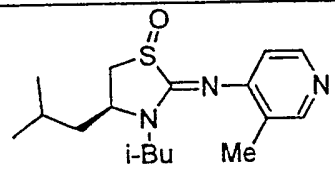
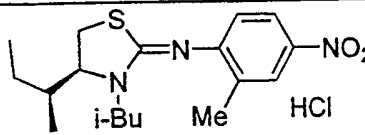
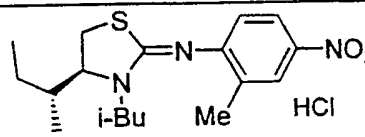
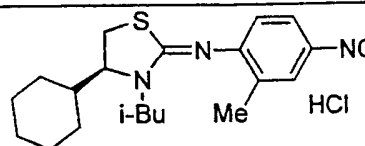
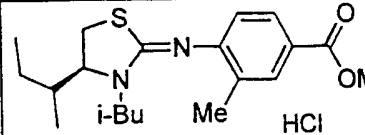
76			3,45 (i)			328 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
77			3,66 (i)			337 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
78			13,9 (g)			356 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
79			15,3 (g)			362 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
80			19,6 (h)			348 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
81			18,1 (h)			364 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
82			18,7 (h)			357 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d
83			15,4 (f)			314 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B2a, B7c, C1d

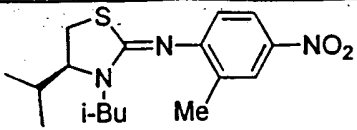
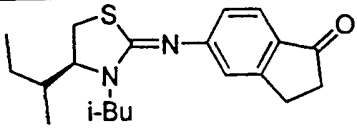
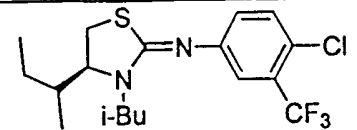
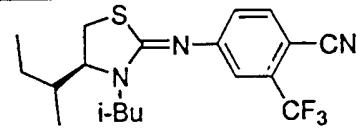
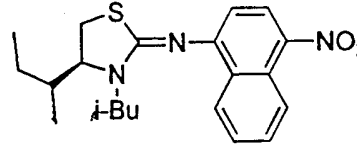
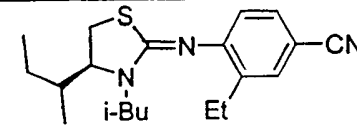
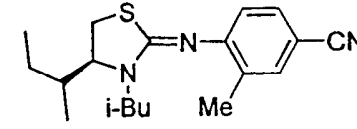
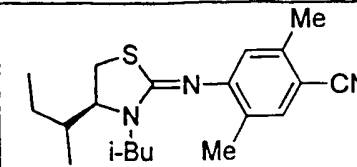
84				0,68	30% EtOAc/ hex	404 (M+H)+ [FAB]	B2b steps 1-3, B7a, C1a
85				0,68	30% EtOAc/ hex	372 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
86				0,71	40% EtOAc/ hex	344 (M+H)+ [FAB]	C1a, D2a
87				0,38	30% EtOAc/ hex	342 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2c, B1b, B4c, B7c, C1f
88				0,78	30% EtOAc/ hex	336 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B1b, B4c, B7c, C1f
89				0,79	30% EtOAc/ hex	316 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B1b, B4c, B7c, C1f
90				0,74	20% EtOAc/ hex		B7a, C1a, D2a
91		7,85 (b)	0,74	20% EtOAc/ hex	350 (M+H)+ [FAB]	B7a, C1a, D2a	
92				0,77	20% EtOAc/ hex		B7a, C1a, D2a

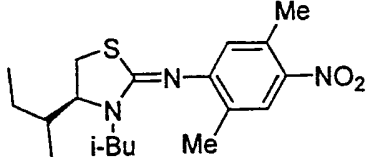
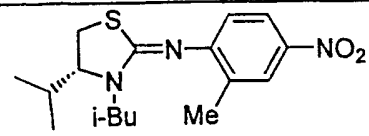
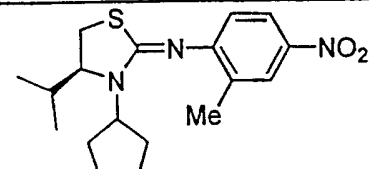
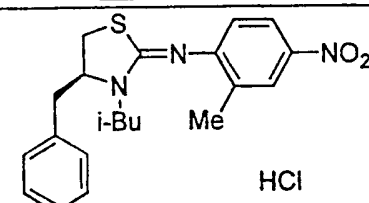
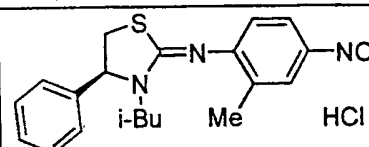
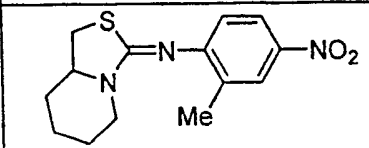
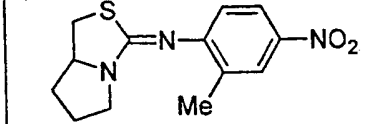
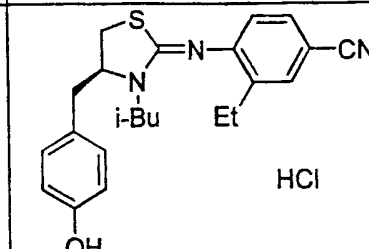
93				0,76	20% EtOAc/ hex		B7a, C1a, D2a
94				0,50	20% EtOAc/ hex		B7a, C1a, D2a
95				0.50	20% EtOAc/ hex		B7a, C1a, D2a
96				0.52	20% EtOAc/ hex		B7a, C1a, D2a
97				0.79	20% EtOAc/ hex		B7a, C1a, D2a
98				0.70	30% EtOAc/ hex	391 (M+) [EI]	B1b, B7a, C1a, D2a
99		46- 49		0,65	10% EtOAc/ hex	344 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B1b, B7a, C1a, D2f
100						347 (M+) [EI]	B1b, B7a, C1a, D2a
101				0,63	30% EtOAc/ hex	361 (M+) [FAB}	B1b, B7a, C1a, D2a

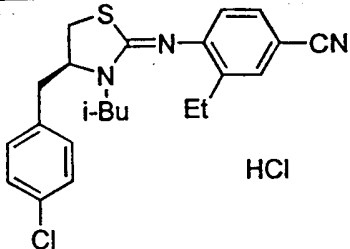
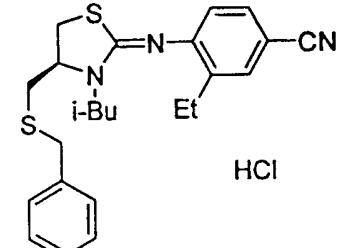
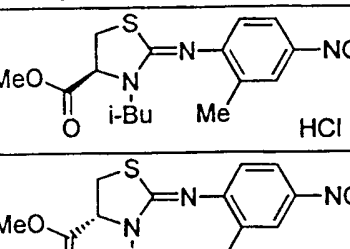
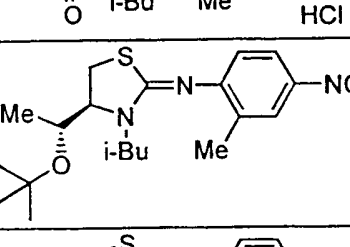
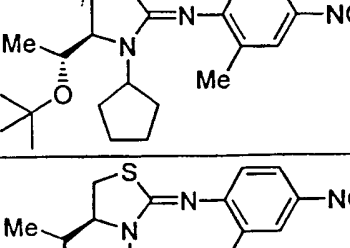
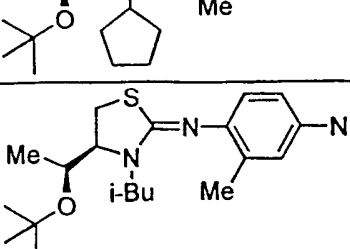
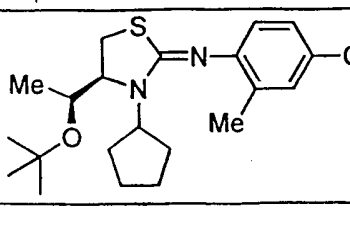
102				0.63	30% EtOAc/ hex	394 (M+H) ⁺ [FAB]	B1b, B7a, C1a, D2a, D5a
103			7.67 (b)			363 (M ⁺) [EI]	A2b, B7a, C1a, D2a
104				0.74	30% EtOAc/ hex	387 (M+H) ⁺ [FAB]	B1b, B7a, C1a, D2a
105				0.81	30% EtOAc/ hex	392 (M+H) ⁺ [FAB]	B1b, B7a, C1a, D2a
106		53- 55				360 (M+H) ⁺ [FAB]	B1b, B7a, C1a, D2a
107			17.5 (d)			348 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B1b, B7a, C1c
108			28.9 (d)			404 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B1b, B7a, C1c, D2f
109			23.7 (e)			383 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B1b, B7a, C1c, D2f
110			23.8 (d)			364 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B1b, B7a, C1c, D2f

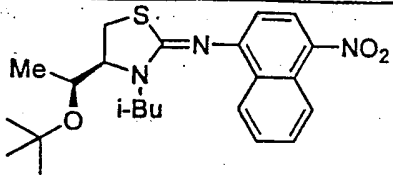
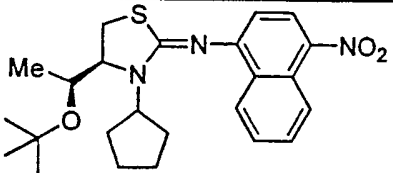
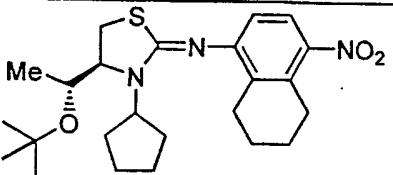
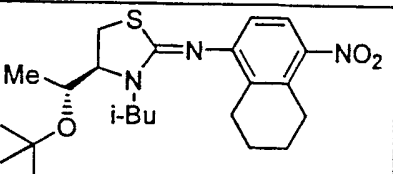
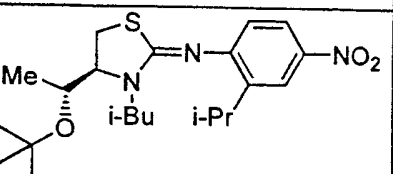
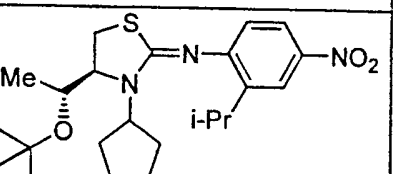
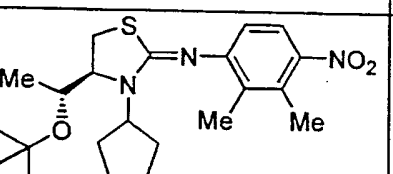
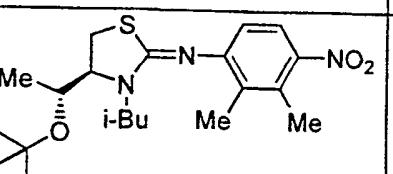
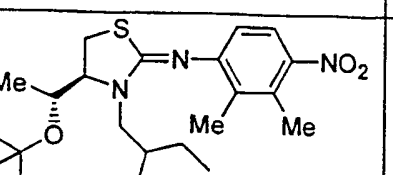
111				0,36	30% EtOAc/ hex	363 (M+H)+ [FAB]	B1b, B7a, C1a, D2a
112				0,79	30% EtOAc/ hex	364 (M+H)+ [CI]	A2a, step 3, B1b, B7a, C1a, D2a
113		130- 131				348 (M+H)+ [CI]	B1b, B7a, C1a, D2a, D6a
114				0,74	30% EtOAc/ hex	323 (M+H)+ [FAB]	B1b, B7a, C1a, D2a
115				0,74	30% EtOAc/ hex	338 (M+) [EI]	B1b, B7a, C1a, D2a
116				0,74	30% EtOAc/ hex	383 (M+H)+ [FAB]	B1b, B7a, C1a, D2a
117				0,54	50% EtOAc/ hex		C2a, D2a
118				0,44	5% EtOAc/ hex	350 (M+H)+ [CI]	B1b, B4c, B7c, C1b
119				0,50	80% EtOAc/ hex	306 (M+H)+ [CI]	A2b, B1b, B4c,

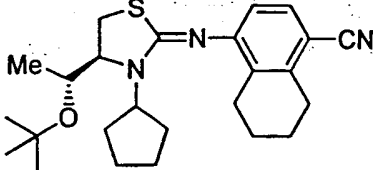
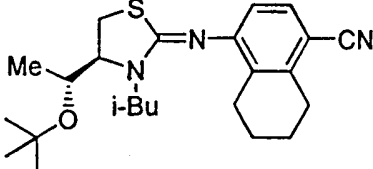
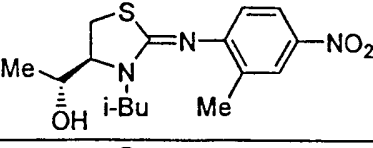
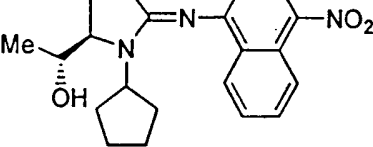
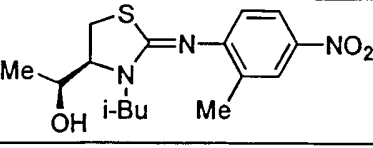
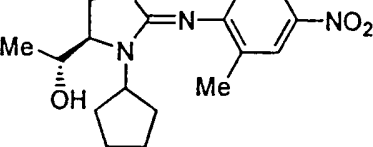
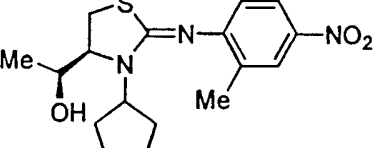
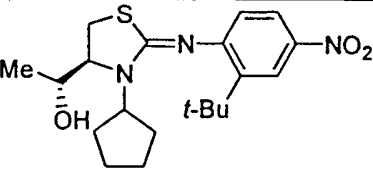
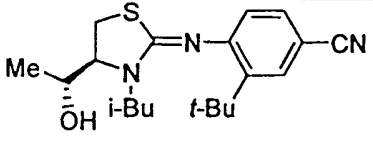
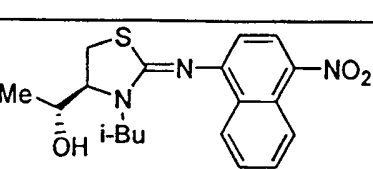
							B7c, C1b
120		124- 126		0,43	10% EtOAc/ hex		A2b, B1b, C2a, D2a
121				0,80	30% EtOAc/ hex	336 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B1b, B4c, B7c, C1f
122				0,85	30% EtOAc/ hex	316 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B1b, B4c, B7c, C1f
123				0.26	100% EtOAc	322 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2b, B1b, B4c, B7c, C1b, D4a
124				0,51	10% EtOAc/ hex		B7a, C1a, D2a
125			8,83 (b)			350 (M+H)+ [CI]	B1a step 2, B7b, C1e, D2a
126				0.50	10% EtOAc/ hex		B1a step 2, B1b, C1a, D2a
127				0.36	30% EtOAc/ hex	362 (M+H)+ [EI]	B1b, B7a, C1a, D2a

128				0,80	25% EtOAc/ hex		B7a, C1a, D2a
129		62- 64				345 (M+H)+ [FAB]	A2a, B7a, C1a, D2a
130				0,91	30% EtOAc/ hex	393 (M+H)+ [FAB]	A2a, step 3, B1b, B7a, C1a, D2a
131				0,70	30% EtOAc/ hex	384 (M+H)+ [FAB]	A2a step 3, B1b, B7a, C1a, D2a
132						386 (M+H)+ [FAB]	A2b, B1b, B7a, C1a, D2a
133				0,72	20% EtOAc/ hex	343 (M+) [EI]	B1b, B7a, C1a, D2a
134				0,70	30% EtOAc/ hex	330 (M+H)+ [FAB]	A1a, A2a step 3, B1a, B7a, D2a
135				0,70	30% EtOAc/ hex	344 (M+H)+ [FAB]	A1a, A2a step 3,

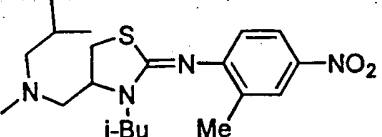
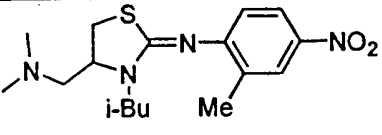
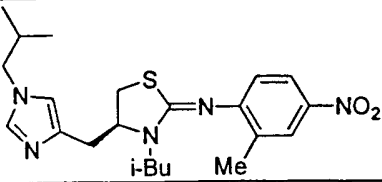
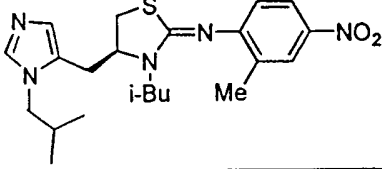
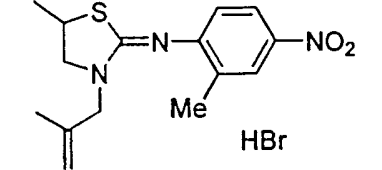
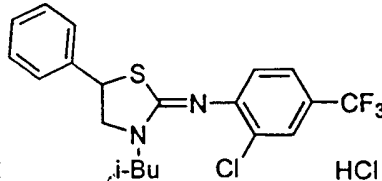
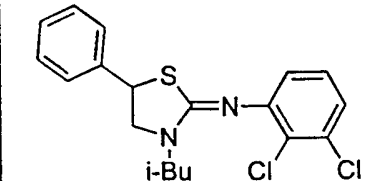
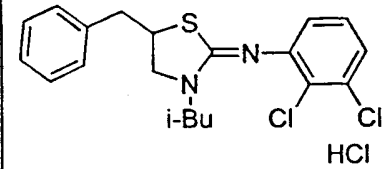
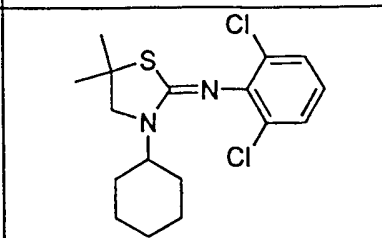
							B1a, B7a, D2a
136				0,74	30% EtOAc/ hex	364 (M+H)+ [FAB]	A2a, B1b, B7a, C1a, D2a
137			8,18 (b)			336 (M+H)+ [FAB]	C2a, D2a
138			7,91 (b)	0,73	25% EtOAc/ hex		C2a, D2a
139	 HCl			0,82	33% EtOAc/ hex		B7b, C1a, D2a
140	 HCl			0,80	33% EtOAc/ hex		B7b, C1a, D2a
141				0,59	50% EtOAc/ hex	292 (M+H)+ [CI]	B1b, B7a, C1a
142				0,49	50% EtOAc/ hex	278 (M+H)+ [FAB]	B1b, B7a, C1a
143	 HCl			0,24	20% EtOAc/ hex	394 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B1b, B4c, B7c, C1b

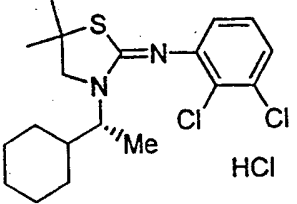
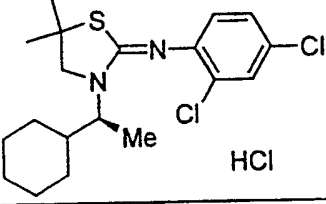
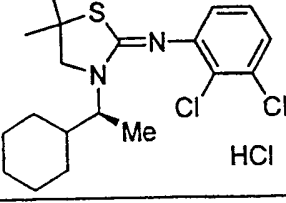
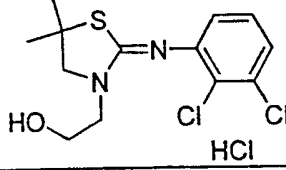
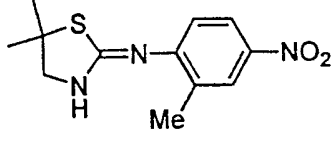
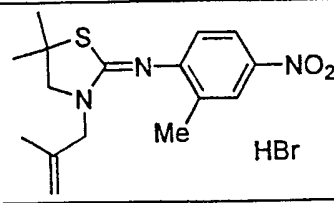
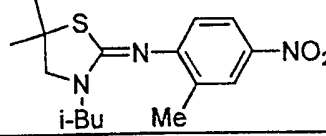
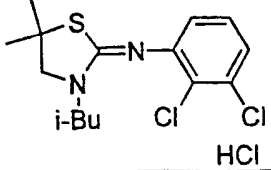
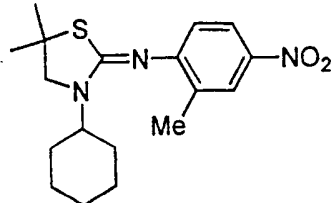
144				0,43	10% EtOAc/ hex	412 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B1b, B4c, B7c, C1b
145		88- 90		0,20	10% EtOAc/ hex	424 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B1b, B4c, B7c, C1b
146				0,40	25% EtOAc/ hex		B3a, C2a
147				0,40	25% EtOAc/ hex		B3a, C2a
148			8,79 (b)				B8a, C5b
149			9,11 (b)			406 (M+H)+ [CI]	B8a, C5b
150			8,84 (b)			406 (M+H)+ [CI]	B8a, C5b
151			8,63 (b)			394 (M+H)+ [CI]	B8a, C5b
152			4,05 (a)			385 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B8a, C5b

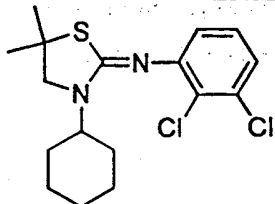
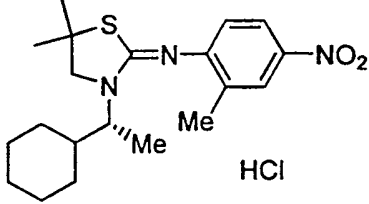
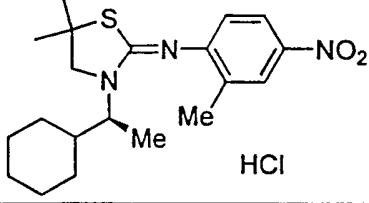
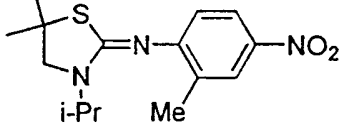
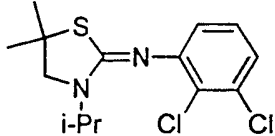
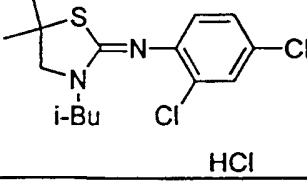
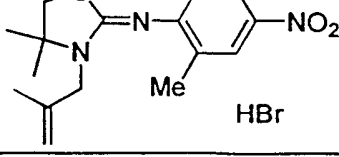
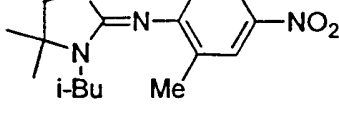
153			5.26 (a)			430 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2b, B8a, C5b
154			5.44 (a)			442 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2b, B8a, C5b
155			4.19 (a)			446 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2a, B8a, C5b
156			4.80 (a)			434 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2a, B8a, C5b
157			3.98 (a)			422 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2a, B8a, C5b
158			6.12 (a)			434 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2a, B8a, C5b
159			5.74 (a)			420 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2b, B8a, C5b
160			5.40 (a)			408 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2b, B8a, C5b
161			3.65 (a)			436 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2b, B8a, C5b

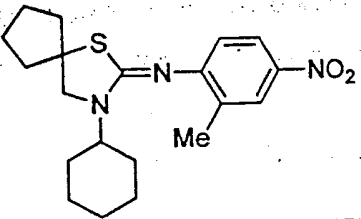
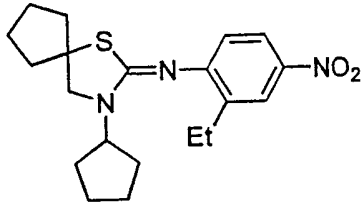
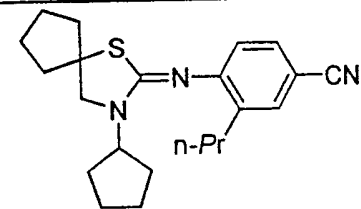
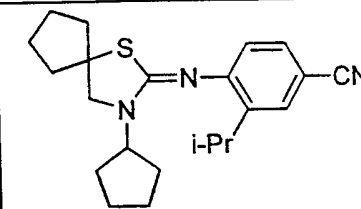
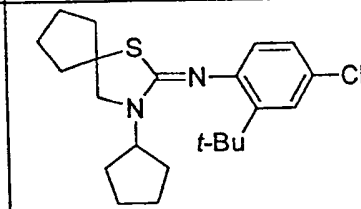
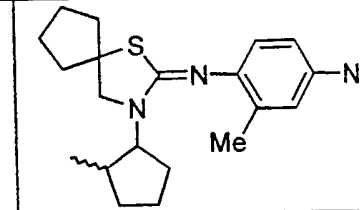
162			5,07 (a)			426 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2b, B8a, C5b
163			5,00 (a)			414 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2b, B8a, C5b
164				0.13	25% EtOAc/ hex		B8a, C5b, D3a
165			4,75 (a)			386 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2b, B8a, C5b, D3a
166			7,29 (b)			338 (M+H)+ [CI]	B8a, C5b, D3a
167				0.16	25% EtOAc/ hex		B8a, C5b, D3a
168			7,18 (b)			350 (M+H)+ [CI]	B8a, C5b, D3a
169			5,07 (a)			372 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2b, B8a, C5b, D3b
170			4,75 (a)			360 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2b, B8a, C5b, D3b
171			4,68 (a)			374 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2b, B8a, C5b, D3b

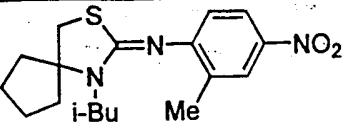
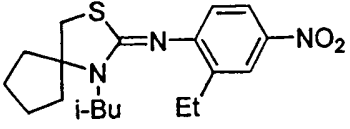
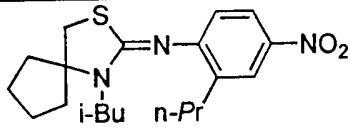
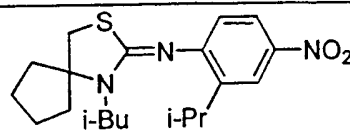
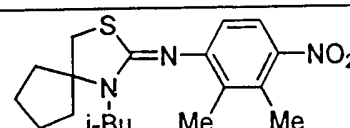
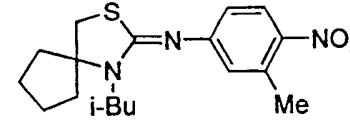
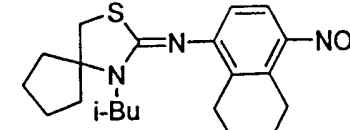
172			5.02 (a)			390 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2a, B8a, C5b, D3b
173			4.55 (a)			378 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2a, B8a, C5b, D3b
174			5.86 (a)			366 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2a, B8a, C5b, D3b
175			6.00 (a)			378 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2a, B8a, C5b, D3b
176			0.89 (a)			380 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2b, B8a, C5b, D3b
177			5.42 (a)			352 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2b, B8a, C5b, D3b
178			5.64 (a)			364 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2b, B8a, C5b, D3b
179			4.26 (a)			370 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2b, B8a, C5b, D3b
180			3.94 (a)			358 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A2b, B8a, C5b, D3b

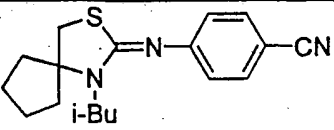
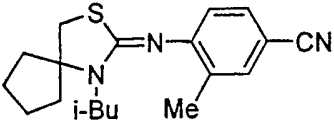
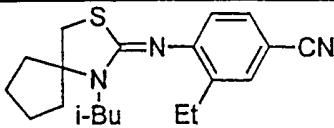
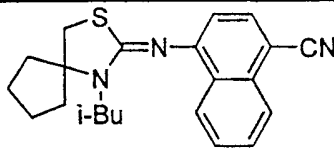
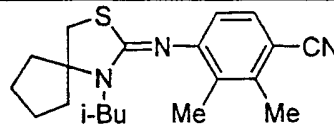
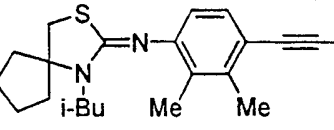
181			8,46 (b)				C2a, D13a, D2a
182				0,82	5% MeOH/ CH ₂ Cl ₂		C2a, D13a, D2a
183				0,15	25% EtOAc/ CH ₂ Cl ₂		C2a, D2a
184				0,04	25% EtOAc/ CH ₂ Cl ₂		C2a, D2a
185		211		0,78	10% MeOH/ 90% CH ₂ Cl ₂		B7a, C1a, D2g
186		159		0,28	10% EtOAc/ 90% pet. ether		B4c, C2f
187				0,26	10% EtOAc/ 90% pet. ether		B4c, C2f
188		177		0,24	10% EtOAc/ 90% pet. ether		B4c, C2f
189		134					C2f

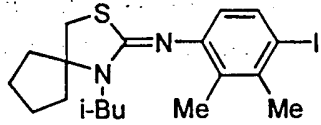
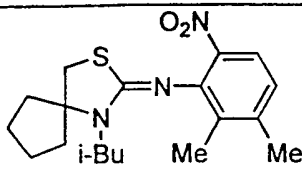
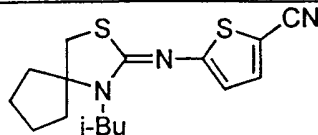
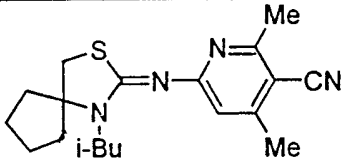
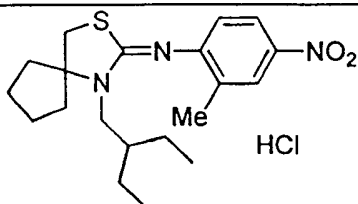
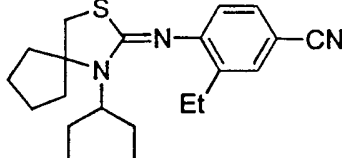
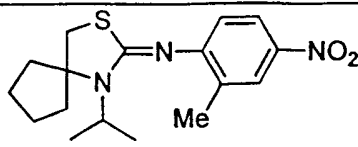
190	 HCl	209					B5b, C2f
191	 HCl	162					B5b, C2f
192	 HCl	209					B5b, C2f
193	 HCl	164					C2f, B5b
194		178	0,80	10% MeOH/ 90% CH ₂ Cl ₂			C2f
195	 HBr	181					C1a, D2g
196	 i-Bu	97					C1a, D2g
197	 i-Bu HCl	154					C1a, D2g
198		156					B4c, C2f

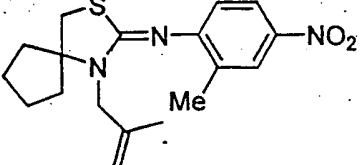
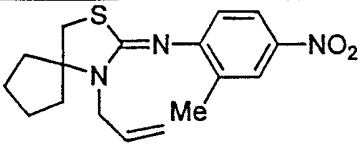
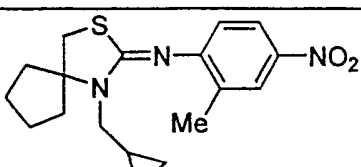
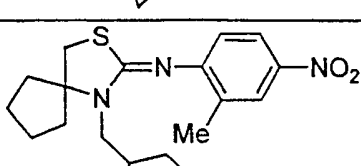
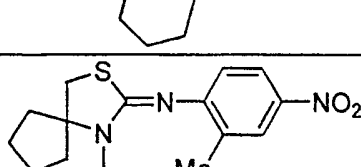
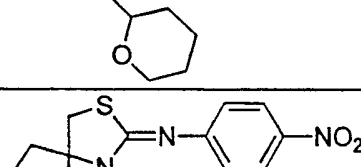
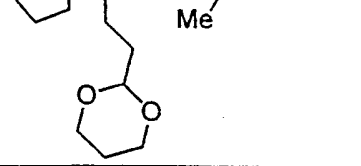
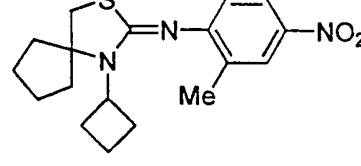
199		154					B4c, C2f
200		196					B5b, C2f
201		188 - 190		0,28	10% EtOAc/ 90% pet. ether		B5b, C2f
202		108		0,16	10% EtOAc/ 90% pet. ether		B5b, C2f
203		63		0,26	10% EtOAc/ 90% pet. ether		B5b, C2f
204		95- 97		0,34	10% EtOAc/ 90% pet. ether		B5b, C2f
205		229					B7a, C1a, D2g
206			7,83 (b)			321 (M+H)+ [EI]	B1c, B7b, C1a, D2a

207			8.59 (b)			374 (M+H) ⁺ [CI]	B1c, B4a C2a
208				0,64	30% EtOAc/ hex	374 (M+H) ⁺ [CI]	A2a, B1c, B7a, C1a, D2b
209				0.74	20% EtOAc/ hex	368 (M+H) ⁺ [CI]	A5a, A2b, B1c, B7a, C1a, D2b, D7a
210				0.74	20% EtOAc/ hex	368 (M+H) ⁺ [CI]	A5a, A2b, B1c, B7a, C1a, D2b, D7a
211		200 - 201		0.74	20% EtOAc/ hex	382 (M+H) ⁺ [CI]	A5a, A2b, B1c, B7a, C1a, D2b, D7a
212			8.65 (b)			374 (M+H) ⁺ [CI]	B1c, B4a, C2a

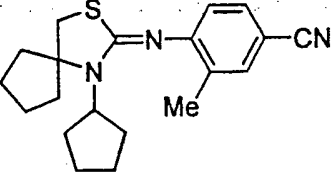
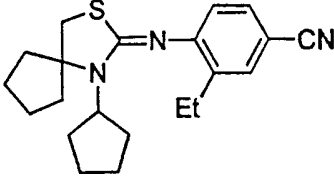
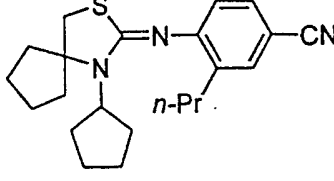
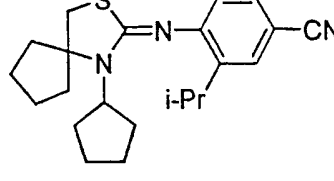
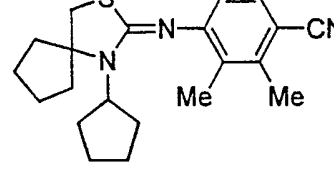
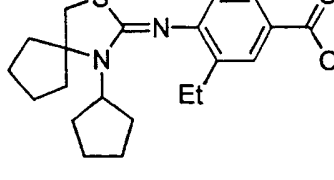
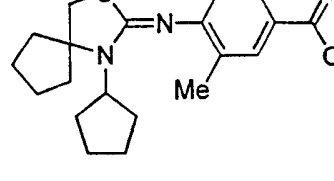
213				0,82	25% EtOAc/ hex		B1c, B7a, C1e, D2a
214				0,86	30% EtOAc/ hex	362 (M+H)+ [FAB]	A2a, B1c, B7a, C1a, D2a
215				0,80	30% EtOAc/ hex	376 (M+H)+ [FAB]	A2a, B1c, B7a, C1a, D2a
216				0,86	30% EtOAc/ hex	376 (M+H)+ [FAB]	A2a, B1c, B7a, C1a, D2a
217				0,83	30% EtOAc/ hex	362 (M+H)+ [CI]	A4a, A2d, B1c, B7e, C1c, D2a
218		68- 70				348 (M+H)+ [CI]	A2a B1c, B7a, C1a, D2a
219				0,64	30% EtOAc/ hex	383 (M+) [EI]	A2a, B1c, B7a, C1a, D2a

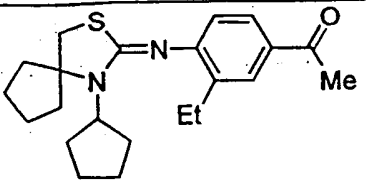
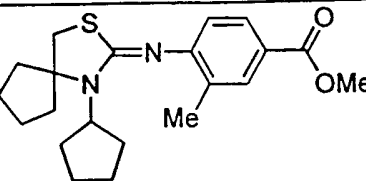
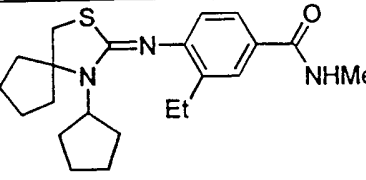
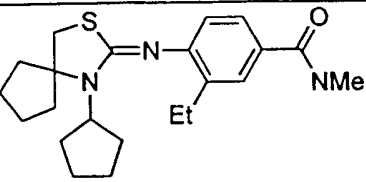
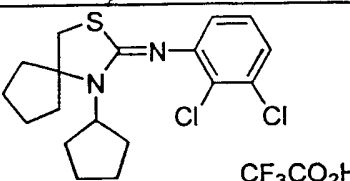
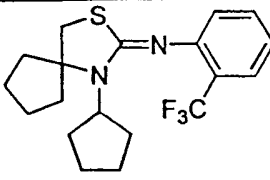
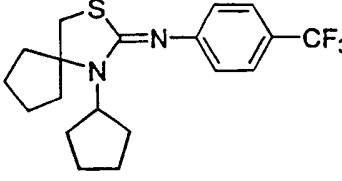
220		71-72					B1c, B7e, C1a, D2a
221		98-100				327 (M ⁺) [EI]	A1a, A2a, step 3, B1c, B7a, C1a, D2b
222			26,5 (j)			342 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B1c, B7a, C1a, D2b
223				0,73	20% EtOAc/ hex	364 (M+H) ⁺ [FAB]	A2a step 3, B1c, B7a, C1a, D2b
224				0,16	50% CH2Cl2/ hex	342 (M+H) ⁺ [CI]	A5a, A2a step 3, B1c, B7e, C1e, D2h, D7a
225				0.70	20% EtOAc/ hex		A5a, A2a step 3, B1c, C2a, D2a, D8a

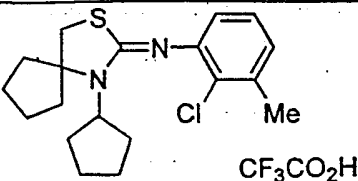
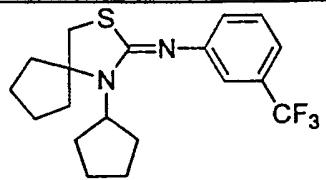
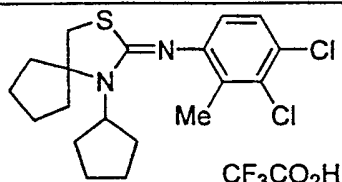
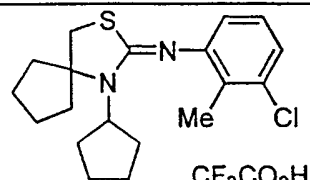
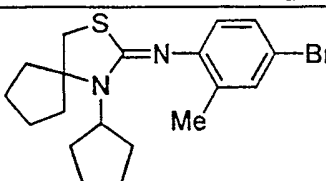
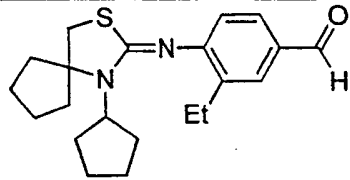
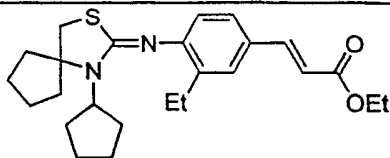
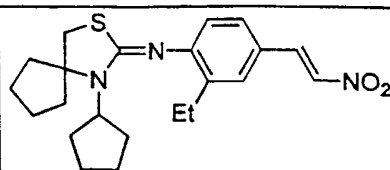
226				0,39	50% CH ₂ Cl ₂ / hex	443 (M+H) ⁺ [CI]	A5a, A2a step 3, B1c, B7e, C1e, D2h
227						362 (M+H) ⁺ [CI]	A4a, A2d, B1c, B7e, C1e, D2b
228		58- 60				320 (M+H) ⁺ [CI]	A1a, A2b, B1c, B7e, C1e, D2a
229		140 - 143		0,68	30% EtOAc/ hex	343 (M+H) ⁺ [CI-MS]	A2c, B1c, B7e, C1e, D2h
230				0,83	25% EtOAc/ hex		B1c, C2a, D2a
231		86- 88		0,74	20% EtOAc/ hex	356 (M+H) ⁺ [CI]	B1c, B7e, C1e, D2b
232		135 - 137					B1c, B7e, C1e, D2e

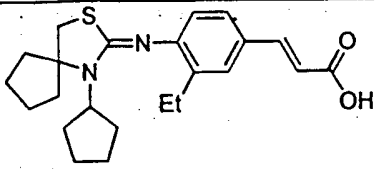
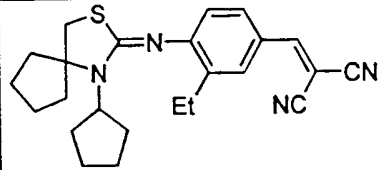
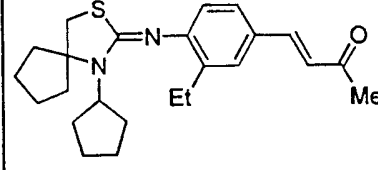
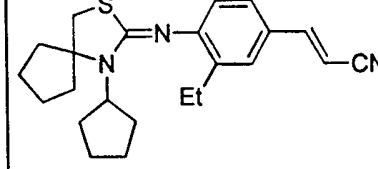
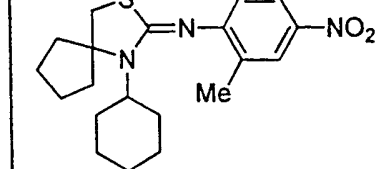
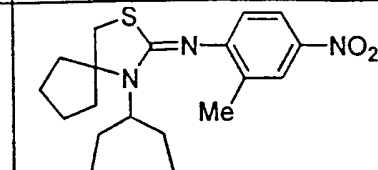
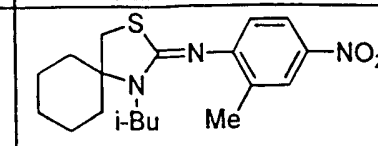
233		95-97					B1c, B7e, C1e, D2e
234				0,28	40% EtOAc/hex		B1c, B7e, C1e, D2h
235		100-102					B1c, B7e, C1e, D2e
236		85-87					B1c, B7e, C1e, D2e
237		96-98					B1c, B7e, C1e, D2e
238			4,81 (a)			406 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B1c, B7e, C1e, D2e
239			5,29 (a)			346 (M+H)+ [HPLC-ES-MS]	B1c, B7e, C1e, D2e
240		120-121		0.45	10% EtOAc/hex		B1c, C2a, D2b

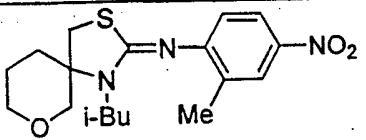
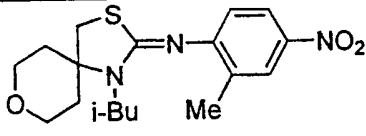
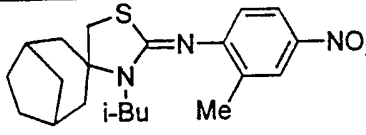
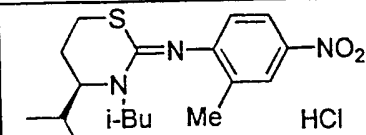
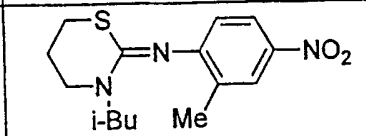
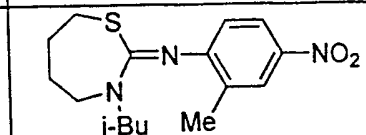
241		126-128	0,10	25% EtOAc/ hex		B1c, C2a, D2b, D4a
242		181 DEC	0,27	25% EtOAc/ hex		B1c, C2a, D2b, D4a
243			0,86	30% EtOAc/ hex	374 (M+H)+ [CI]	A2a, B1c, B7e, C1e, D2b
244		136-137			360 (M+H)+ [FAB]	A2a step 3, B1c, B7e, C1e, D2b
245		83-84			374 (M+H)+ [CI]	A2a, B1c, B7e, C1e, D2b
246					374 (M+H)+ [CI]	A2a, B1c, B7e, C1e, D2b
247		158-159				B1c, B7e, C1e, D2b D2h

248		106-107		0,73	30% EtOAc/ hex	340 (M+H)+ [CI]	A1a, A2b, B1c, B7e, C1e, D2b
249			18,1 (j)	0,66	20% EtOAc/ hex	354 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A1a, A2b, B7a, D2f
250				0,74	20% EtOAc/ hex	368 (M+H)+ [CI]	B1c, B7e, C1e, D2b
251				0,74	20% EtOAc/ hex	368 (M+H)+ [CI]	A2b, B1c, C2a, D2b, D7a
252				0,18	50% CH2Cl2/ hex	354 (M+H)+ [CI]	A2b, B1c, C2a, D2b, D7a
253		208-209					B1c, B7e, C2e, D2b, D9a
254		228-229					A1a, A2b, B1c, B7e, C1e, D2b, D9a

255		114-115					B1c, B7e, C2e, D2b, D9a, D10a
256				0,63	30% EtOAc/hex		A2b, B1c, C2a, D2h
257				0,44	30% EtOAc/hex		B1c, B7e, C1e, D2b, D9a, D6b
258				0,44	30% EtOAc/hex		B1c, B7e, C1e, D2b, D9a, D6b
259				0,71	10% EtOAc/hex	369 (M+H)+ [Cl]	A3a, B1c, B4d, C6c
260				0,62	10% EtOAc/hex	369 (M+H)+ [Cl]	A3a, B1c, B4d, C6c
261				0,78	10% EtOAc/hex	369 (M+H)+ [Cl]	A3a, B1c, B4d, C6c

262				0,84	10% EtOAc/ hex	349 (M+H)+ [Cl]	A3a, B1c, B4d, C6c
263				0,80	10% EtOAc/ hex	369 (M+H)+ [Cl]	A3a, B1c, B4d, C6c
264				0,44	2% EtOAc/ hex	383 (M+H)+ [Cl]	A3a, B1c, B4d, C6c
265				0.65	2% EtOAc/ hex	349 (M+H)+ [Cl]	A3a, B1c, B4d, C6c
266				0.71	20% EtOAc/ hex		C2a, D2a
267		104- 105		0.16	10% EtOAc/ hex		B1c, B7e, C1e, D2b, D11a
268				0,68	30% EtOAc/ hex		B1c, B7e, C1e, D2b, D11a D12a
269		141- 142		0.61	20% EtOAc/ hex		B1c, B7e, C1e, D2b, D11a D12b

270		182-183					B1c, B7e, C1e, D2b, D11a D12a D6a
271		135-136		0,52	20% EtOAc/ hex		B1c, B7e, C1e, D2b, D11a D12c
272				0,68	30% EtOAc/ hex		B1c, B7e, C1e, D2b, D11a D12a
273				0,56	30% EtOAc/ hex		B1c, B7e, C1e, D2b, D11a D12d
274		155-157					B1c, C2a, D2e
275		159-162					B1c, C2a, D2e
276				0,69	20% EtOAc/ hex		B1a, C2a, D2b

277		101-104		0.15	10% EtOAc/ hex	364 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A3a, B1b, B4c, C6c
278		102-105		0.29	10% EtOAc/ hex	364 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A3a, B1b, B4c, C6c
279				0.72	25% EtOAc/ hex		B1a, B2a, B7a, C1a
280				0.76	33% EtOAc/ hex		B6a, B7e, C2a, D2a
281				0.53	20% EtOAc/ hex	308 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B9a, C1a
282				0.51	20% EtOAc/ hex	322 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	B9a, C1a

a) Hewlett Packard 1100 HPLC vybavený detektorem Finnigan LCQ MS a sloupcem 2 x 300 mm Phenomenex 3 μ M C-18; rychlost průtoku 1,0 ml/minutu; pufr A: 0,02 % kyseliny trifluor-octové/2 % CH_3CN /voda, pufr B: 0,018 % kyseliny trifluor-octové/98 % CH_3CN /voda; udržuje se při 100 % pufru A po dobu 1 minuty, gradient od 100 % pufru A k 100 % pufru B

během 3 minut, udržuje se při 100 % pufru B 1 minutu, gradient od 100 % pufru B k 100 % pufru A během 0,5 minuty, udržuje se při 100 % pufru A 1,5 minuty.

(b) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 4 x 100 mm Dynamax 3 μ M C-18, rychlost průtoku 1,5 ml/minutu; pufr A: 0,5 % kyseliny trifluoroctové/voda, pufr B: 0,5 % kyseliny trifluoroctové/CH₃CN; gradient od 100 % pufru A k 100 % pufru B během 10 minut, udržuje se při 100 % pufru B 5 minut.

(c) Hewlett Packard 1090 HPLC vybavený UV detektorem (210 nM) a sloupcem 4 x 125 mm Nucleosil 3 μ M C-18; rychlost průtoku 2,0 ml/minutu; pufr A: 0,01 % molárního kyseliny fosforečné/voda, pufr B: 0,01 % molárního kyseliny fosforečné/CH₃CN; 10 % pufru B po dobu 1 minut, gradient od 10 % pufru B do 90 % pufru B během 8 minut, gradient od 90 % pufru B do 10 % pufru B během 4 minut.

(d) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 2500 mm Dynamax 8 μ M C-18; rychlost průtoku 18 ml/minutu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % voda, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH₃CN; gradient od 30 % pufru B do 100 % pufru B během 25 minut, udržuje se při 100 % pufru B 30 minut.

(e) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 2500 mm Dynamax 8 μ M C-18; rychlost průtoku 18 ml/minutu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 %

kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH_3CN ; gradient od 50 %
pufru B do 60 % pufru B během 25 minut, gradient od 60 % do
100 % během 32 minut.

(f) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem
vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 21 x 2500
mm Microsorb 5 μM C-18; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr
A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 %
kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH_3CN ; gradient od 30 %
pufru B do 100 % pufru B během 25 minut, udržuje se při 100
% pufru B 100 % 30 minut.

(g) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem
vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 21 x 2500
mm Microsorb 5 μM C-18; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr
A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 %
kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH_3CN ; gradient od 50 %
pufru B do 100 % pufru B během 25 minut, udržuje se při 100
% pufru B 100 % 7 minut.

(h) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových
délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 21 x 2500 mm
Microsorb 5 μM C-18; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr A:
0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 %
kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH_3CN ; gradient od 10 %
pufru B do 100 % pufru B během 30 minut, udržuje se při
100% pufru B 100 % 7 minut.

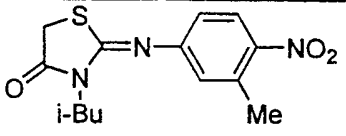
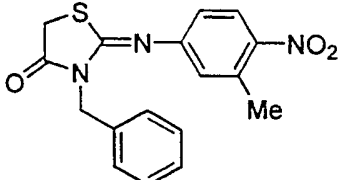
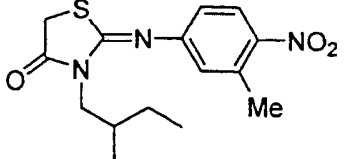
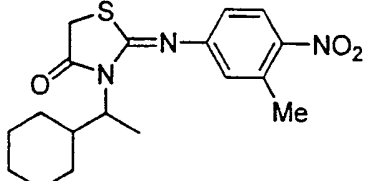
(i) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem
vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 4,6 x 100
mm Microsorb 5 μM C-8, rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr
A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 %

kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH₃CN; gradient od 10 %
pufru B do 100 % pufru B během 5 minut, udržuje se při 100%
pufru B 100 % 1,5 minuty.

(j) Ranin Dynamax HP~LC vybavený duálním detektorem
vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 21 x 2500
mm Microsorb 5 μM C-18; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr
A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1%
kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH₃CN; gradient od 20 %
pufru B do 100 % pufru B během 30 minut, udržuje se při 100
% pufru B 100 % 7 minut.

Tabulka 2

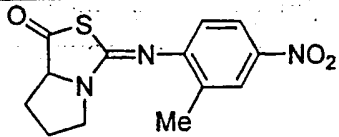
2-Imino-1,3-thiazolidin-4-ony a 2-imino-1,3-thiazolidin-5-
-ony

Polož- ka	Sloučenina	t.t. (°C)	HPL (min)	TLC R _f	Systém rozpuště- del pro TLC	Hmot. spek. (zdroj)	Způsob syntézy
283			8,03 (c)	0,44	100% CH ₂ Cl ₂	307 (M+) [EI]	C8a
284			7,98 (c)	0,20	100% CH ₂ Cl ₂	341 (M+) [EI]	C8a
285			8,46 (c)	0,26	100% CH ₂ Cl ₂	321 (M+) [EI]	C8a
286			9,46 (c)	0,30	100% CH ₂ Cl ₂	361 (M+) [EI]	C8a

287			8,03 (c)	0,58	100% CH ₂ Cl ₂	307 (M+) [EI]	C8a
288			8,45 (c)	0,62	100% CH ₂ Cl ₂	321 (M+) [EI]	C8a
289			8,02 (c)	0,61	100% CH ₂ Cl ₂	341 (M+) [EI]	C8a
290			8,53 (c)	0,67	100% CH ₂ Cl ₂	321 (M+) [EI]	C8a
291			9,37 (c)	0,62	100% CH ₂ Cl ₂	361 (M+) [EI]	C8a
292			9,35 (c)	0,76	100% CH ₂ Cl ₂	361 (M+) [EI]	C8a
293		98	9,36 (c)	0,76	100% CH ₂ Cl ₂	361 (M+) [EI]	C8a
294			9,01 (c)	0,78	100% CH ₂ Cl ₂	383 (M+) [EI]	C8a
295		63- 67	9,78 (c)	0,73	100% CH ₂ Cl ₂	375 (M+) [EI]	C8a

296		62-63	10,1 1 (c)	0,86	100% CH ₂ Cl ₂	437 (M ⁺) [EI]	C8a
297		68-71	9,77 (c)	0,74	100% CH ₂ Cl ₂	375 (M ⁺) [EI]	C8a
298		69-71	10,0 0 (c)	0,91	100% CH ₂ Cl ₂	437 (M ⁺) [EI]	C8a
299			9,23 (c)	0,70	100% CH ₂ Cl ₂	349 (M ⁺) [EI]	C8a
300			9,47 (c)	0,79	100% CH ₂ Cl ₂	363 (M ⁺) [EI]	C8a
301			10,2 0 (c)	0,86	100% CH ₂ Cl ₂	391 (M ⁺) [EI]	C8a
302			9,83 (c)	0,82	100% CH ₂ Cl ₂	377 (M ⁺) [EI]	C8a
303			9,61 (c)	0,34	50% CH ₂ Cl ₂ / cyclohex	363 (M ⁺) [EI]	C8a
304			9,23 (c)	0,32	50% CH ₂ Cl ₂ / cyclohex	349 (M ⁺) [EI]	C8a

305			8.37 (c)	0.55	100% CH ₂ Cl ₂	321 (M+) [EI]	C8a
306			9.90 (c)	0.78	100% CH ₂ Cl ₂	377 (M+) [EI]	C8a
307				0.50	25% EtOAc/ hex		B3a, B7b, C2a
27			8.97 (c)	0.40	30% EtOAc/ hex	362 (M+H)+ [FAB]	C8a
308			7.95 (c)	0.35	10% EtOAc/ hex	365 (M+H)+ [FAB]	C8a
309			7.95 (c)	0.35	10% EtOAc/ hex	635 (M+H)+ [FAB]	C8a
310		152	7.28 (c)			307 (M+) [EI]	C11a
311			8.79 (c)	0.66	100% CH ₂ Cl ₂	335 (M+) [EI]	C8a
312			8.66 (c)	0.17	100% CH ₂ Cl ₂	363 (M+) [EI]	C11a

313		138	5.88 (c)	0.57	2% MeOH/ CH ₂ Cl ₂	291 (M+) [EI]	C11a
-----	---	-----	-------------	------	--	------------------	------

(a) Hewlett Packard 1100 HPLC vybavený detektorem Finnigan LCQ MS a sloupcem 2 x 300 mm Phenomenex 3 μ M C-18; rychlost průtoku 1,0 ml/minutu; pufr A: 0,02 % kyseliny trifluor-octové/2 % CH₃CN/voda, pufr B: 0,018 % kyseliny trifluor-octové/98 % CH₃CN/voda; udržuje se při 100 % pufru A po dobu 1 minuty, gradient od 100 % pufru A do 100 % pufru B během 3 minut, udržuje se při 100 % pufru B 1 minutu. gradient od 100 % pufru B do 100 % pufru A během 0,5 minuty, udržuje se při 100 % pufru A 1,5 minuty.

(b) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 4 x 100 mm Dynamax 3 μ M C-18; rychlost průtoku 1,5 ml/minutu; pufr A: 0,5% kyseliny trifluor-octové/voda, pufr B: 0,5 % kyseliny trifluor-octové/CH₃CN; gradient od 100 % pufru A do 100 % pufru B během 10 min, udržuje se při 100 % pufru B 5 minut.

(c) Hewlett Packard 1090 HPLC vybavený UV detektorem (210 nm) a sloupcem 4 x 125 mm Nucleosil 3 μ M C-18; rychlost průtoku 2,0 ml/minutu; pufr A: 0,01 % molárních směsí kyselina fosforečná/voda, pufr B: 0,01 % molárních směsí kyselina fosforečná/CH₃CN; 10 % pufru B po dobu 1 minuty, gradient od 10 % pufru B do 90 % pufru B během 8 minut, gradient od 90 % pufru B do 10 % pufru B během 4 minut.

(d) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 2500 mm Dynamax 8 μ M C-18; rychlost průtoku 18 ml/minutu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH_3CN ; gradient od 30 % pufru B do 100 % pufru B během 25 minut, udržuje se při 100 % pufru B 30 minut.

(e) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 2500 mm Dynamax 8 μ M C-18; rychlost průtoku 18 ml/minutu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH_3CN ; gradient od 50 % pufru B do 60 % pufru B během 25 minut, gradient od 60 % do 100 % během 32 minut.

(f) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 21 x 2500 mm Microsorb 5 μ M C-18; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH_3CN ; gradient od 30 % pufru B do 100 % pufru B během 25 minut, udržuje se při 100 % pufru B 100 % 30 minut.

(g) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 21 x 2500 mm Microsorb 5 μ M C-18; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH_3CN ; gradient od 50 % pufru B do 100 % pufru B během 25 minut, udržuje se při 100 % pufru B 100 % 7 minut

(h) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 21 x 2500 mm Microsorb 5 μ M C-18; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr A: 0,1% kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH₃CN; gradient od 10 % pufru B do 100 % pufru B během 30 minut, udržuje se při 100 % pufru B 100 % 7 minut.

(i) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 4,6 x 100 mm Microsorb 5 μ M C-8; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr A: 0,1% kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH₃CN; gradient od 10 % pufru B do 100 % pufru B během 5 minut, udržuje se při 100 % pufru B 100 % 1,5 minuty.

(j) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 21 x 2500 mm Microsorb 5 μ M C-18; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr A: 0,1% kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9% CH₃CN; gradient od 20 % pufru B do 100 % pufru B během 30 minut, udržuje se při 100 % pufru B 100 % 7 minut.

Tabulka 3

2-Imino-1,3-oxazolidiny

Polož- ka	Sloučenina	t.t. (°C)	HPLC (min)	TLC R _f	ysiem rozpouště- del pro TLC	Hmot. spek. (zdroj)	Způsob syntézy
314				0,30	30% EtOAc/ hex	276 (M+H)+ [CI]	B8a C5a
315			6,77 (c)	0,30	20% EtOAc/ hex	319 (M+) [EI]	B1b B4c B7b C4a
316			7,42 (c)	0,25	30% EtOAc/ hex	334 (M+H)+ [CI]	B1b B4c B7b C4a
317				0,35	10% EtOAc/ hex	328 (M+H)+ [HPLC ES-MS]	A3a B1b B4c C7b
318		134- 136		0,55	15% EtOAc/ hex	318 (M+H)+ [CI]	A3a B4c C7a
319		112- 114		0,60	15% EtOAc/ hex	312 (M+H)+ [CI]	A3a, B4c, C7a
320			8,25 (b)			344 (M+H)+ [CI]	B1c, B4d, B7b, C4a
321			7,83 (b)				B1c, B4a, B7b, C4a
322			8,30 (b)			358 (M+H)+ [CI]	B1c, B4a, B7b, C4a
323				0,38	10% EtOAc/ hex	338 (M+H)+ [FAB]	A3a, B1c, B4d,

(a) Hewlett Packard 1100 HPLC vybavený detektorem Finnigan LCQ MS a sloupcem 2 x 300 mm Phenomenex 3 μ M C-18; rychlost průtoku 1,0 ml/minutu; pufr A: 0,02 % kyseliny trifluor-octové/2 % směsi CH_3CN /voda, pufr B: 0,018 % kyseliny trifluor-octové/98 % směsi CH_3CN /voda; udržuje se při 100 % pufru A po dobu 1 minuty, gradient od 100 % pufru A do 100 % pufru B během 3 minut, udržuje se při 100 % pufru B 1 minutu, gradient od 100 % pufru B do 100 % pufru A během 0,5 minuty, udržuje se při 100 % pufru A 1,5 minuty.

(b) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 4 x 100 mm Dynamax 3 μ M C-18; rychlost průtoku 1,5 ml/minutu; pufr A: 0,5 % směsi kyselina trifluor-octová/voda, pufr B: 0,5 % směsi kyselina trifluor-octová/ CH_3CN ; gradient od 100 % pufru A do 100 % pufru B během 10 min, udržuje se při 100 % pufru B 5 minut.

(c) Hewlett Packard 1090 HPLC vybavený UV detektorem (210 nm) a sloupcem 4 x 125 mm Nucleosil 3 μ M C-18; rychlost průtoku 2,0 ml/minutu; pufr A: 0,01 % molárních směsi kyselina fosforečná/voda, pufr B: 0,01 % molárních směsi kyselina fosforečná/ CH_3CN ; 10 % pufru B po dobu 1 minuty, gradient od 10 % pufru B do 90 % pufru B během 8 minut, gradient od 90 % pufru B do 10 % pufru B během 4 minut.

(d) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 2500 mm Dynamax 8 μ M C-18; rychlost průtoku 18 ml/minutu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluor-octové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluor-octové/99,9 % CH_3CN ; gradient od 30 % pufru B do 100 % pufru B během 25 minut, udržuje se při 100

% pufru B 30 minut.

(e) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 2500 mm Dynamax 8 μ M C-18; rychlost průtoku 18 ml/minutu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH_3CN ; gradient od 50 % pufru B do 60 % pufru B během 25 minut, gradient od 60 % do 100 % během 32 minut.

(f) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 21 x 2500 mm Microsorb 5 μ M C-18; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr A: 0,1% kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH_3CN ; gradient od 30 % pufru B do 100 % pufru B během 25 minut, udržuje se při 100 % pufru B 100 % 30 minut.

(g) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 21 x 2500 mm Microsorb 5 μ M C-18; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr A: 0,1% kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH_3CN ; gradient od 50 % pufru B do 100 % pufru B během 25 minut, udržuje se při 100 % pufru B 100 % 7 minut.

(h) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 21 x 2500 mm Microsorb 5 μ M C-18; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH_3CN ; gradient od 10 % pufru B do 100 % pufru B během 30 minut, udržuje se při 100 %

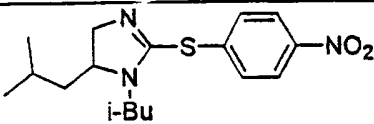
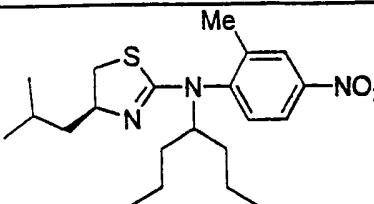
3 pufru B 100 % 7 minut.

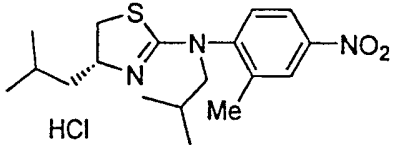
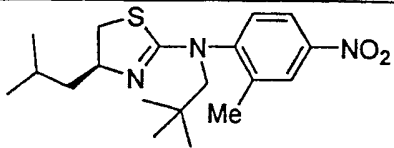
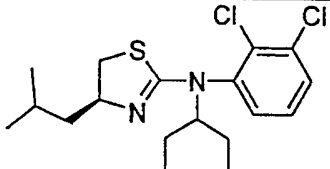
(i) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 4,6 x 100 mm Microsorb 5 μ M C-8; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH₃CN; gradient od 10 % pufru B do 100 % pufru B během 5 minut, udržuje se při 100 % pufru B 100 % 1,5 minuty.

(j) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 21 x 2500 mm Microsorb 5 μ M C-18; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH₃CN; gradient od 20 % pufru B do 100 % pufru B během 30 minut, udržuje se při 100 % pufru B 100 % 7 minut.

Tabulka 4

Další příklady

Položka	Sloučenina	t.t. (°C)	HPLC (min)	Systém		Hmot. spek.	
				TLC R _f	rozpouštědel pro TLC	(zdroj) [zdroj]	Způsob syntézy
324				0,67	30% EtOAc/ hex	336 (M+H) ⁺ [HPLC ES-MS]	B1b, B4c, B7c, C1f
325				0,81	30% EtOAc/ hex	392 (M+H) ⁺ [FAB]	B7a, C1a, D2a

326			7,99 (b)	0,59	20% EtOAc/ hex	350 (M+H)+ [FAB]	B1b B7a, C1a, D2a
327				0,81	30% EtOAc/ hex	364 (M+H)+ [FAB]	B7a, C1a, D2a
328				.74	30% EtOAc/ hex	387 (M+H)+ [FAB]	B7a, C1a, D2a

(a) Hewlett Packard 1100 HPLC vybavený detektorem Finnigan LCQ MS a sloupcem 2 x 300 mm Phenomenex 3 μ M C-18; rychlost průtoku 1,0 ml/minutu; pufr A: 0,02 % kyseliny trifluor-octové/2 % směsi CH₃CN/voda, pufr B: 0,018 % kyseliny trifluor-octové/98 % směsi CH₃CN/voda; udržuje se při 100 % pufru A po dobu 1 minuty, gradient od 100 % pufru A do 100 % pufru B během 3 minut, udržuje se při 100 % pufru B 1 minutu, gradient od 100 % pufru B do 100 % pufru A během 0,5 minuty, udržuje se při 100 % pufru A 1,5 minuty.

(b) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 4 x 100 mm Dynamax 3 μ M C-18; rychlost průtoku 1,5 ml/minutu; pufr A: 0,5 % kyseliny trifluor-octové/voda, pufr B: 0,5 % kyseliny trifluor-octové/CH₃CN; gradient od 100 % pufru A do 100 % pufru B během 10 min, udržuje se při 100 % pufru B 5 minut.

(c) Hewlett Packard 1090 HPLC vybavený UV detektorem (210 nM) a sloupcem 4 x 125 mm Nucleosil 3 μ M C-18, rychlost průtoku 2,0 ml/minutu; pufr A: 0,01 % molárních kyselina fosforečná/voda, pufr B: 0,01 % molárních kyselina fosforečná/CH₃CN; 10 % pufru B po dobu 1 minuty, gradient od 10 % pufru B do 90 % pufru B během 8 minut, gradient od 90 % pufru B do 10 % pufru B během 4 minut.

(d) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 2500 mm Dynamax 8 μ M C-18; rychlost průtoku 18 ml/minutu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH₃CN; gradient od 30 % pufru B do 100 % pufru B během 25 minut, udržuje se při 100 % pufru B 30 minut.

(e) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 2500 mm Dynamax 8 μ M C-18; rychlost průtoku 18 ml/minutu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH₃CN; gradient od 50 % pufru B do 60 % pufru B během 25 minut, gradient od 60 % do 100 % během 32 minut.

(f) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 21 x 2500 mm Microsorb 5 μ M C-18; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH₃CN; gradient od 30 % pufru B do 100 % pufru B během 25 minut, udržuje se při 100 % pufru B 30 minut.

(g) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 21 x 2500 mm Microsorb 5 μ M C-18; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH₃CN; gradient od 50 % pufru B do 100 % pufru B během 25 minut, udržuje se při 100 % pufru B 100 % 7 minut.

(h) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 21 x 2500 mm Microsorb 5 μ M C-18; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH₃CN; gradient od 10 % pufru B do 100 % pufru B během 30 minut, udržuje se při 100 % pufru B 100 % 7 minut.

(i) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 4,6 x 100 mm Microsorb 5 μ M C-8; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH₃CN; gradient od 10 % pufru B do 100 % pufru B během 5 minut, udržuje se při 100 % pufru B 100 % 1,5 minuty.

(j) Ranin Dynamax HPLC vybavený duálním detektorem vlnových délek UV-DII (254 a 220 nm) a sloupcem 21 x 2500 mm Microsorb 5 μ M C-18; rychlost průtoku 20 ml/minutu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % vody, pufr B: 0,1 % kyseliny trifluoroctové/99,9 % CH₃CN; gradient od 20 % pufru B do 100 % pufru B během 30 minut, udržuje se při 100 % pufru B 100 % 7 minut.

Biologický protokol

Aktivita dané sloučeniny při vazbě na progesteronový receptor se může stanovit rutinně podle postupu popsaného dále. Tento postup byl použit pro stanovení progesteronových vazebných aktivit sloučenin podle tohoto vynálezu.

Stanovení vazby na progesteronový receptor

Do silikonizovaných skleněných zkumavek chlazených na vodní lázni se přidá vazebný pufr (100 ml; 50 mM Tris, pH 7,4, 10 mM kyseliny molybdenové, 2 mM EDTA, 150 mM NaCl, 5 % glycerolu, 1 % DMSO) obsahující různé koncentrace stanovované sloučeniny, buněčný cytosol T47D (100 μ l roztoku, který poskytne alespoň 4000 cpm vazby) a ^3H -progesteron (50 μ l, 10 nM, NET-381). Směs se inkubuje 16 hodin při teplotě 4 °C a zpracuje se aktivním uhlím (250 μ l a 0,5% směsí 0,05 % dextranem potaženého aktivního uhlí, které se dvakrát promyje vazebným pufrem). Výsledná směs se inkubuje 10 minut při teplotě 4 °C. Zkumavky se odstředí (20 min při 2800 x g) při teplotě 4 °C. Supernatant se přenese do scintilačních skleniček obsahujících scintilační kapalinu (4 ml). Zbývající ^3H -progesteron se stanoví pomocí beta čítače Packard 1900TR. Každé stanovení zahrnuje následující kontrolní skupiny:

- 1) celková vazebná skupina (bez sloučeniny),
- 2) nespecifická vazebná skupina (se 400 nM progesteronu) a
- 3) pozitivní kontrolní skupina (s 2 nM progesteronu nebo známého inhibitoru).

U sloučenin podle předloženého vynálezu bylo nalezeno, že způsobují inhibici vazby ^3H -progesteronu na progesteronový receptor vyšší nebo rovnou 30 % při koncentraci sloučeniny 200 nM. Rozmezí aktivit sloučenin podle tohoto vynálezu při stanovení vazby na progesteronový receptor při koncentraci sloučeniny 200 nM jsou uvedena v tabulce 5.

Tabulka 5

Inhibiční aktivita sloučenin uvedených v příkladech

Compounds Which Cause 30-59% Inhibition at 200 nM (Entry Number)	Compounds Which Cause 60-79% Inhibition at 200 nM (Entry Number)	Compounds Which Cause 80-100% Inhibition at 200 nM (Entry Number)
1	2	3
5	4	8
6	9	11
7	15	14
10	16	17
12	19	18
13	26	20
27	29	21
34	30	22
43	31	23
45	32	24
48	35	25
49	36	28
56	37	33
57	38	40
59	39	41
61	42	44
64	46	47
66	54	50
67	60	51
74	63	52
75	71	53

79	73	55
83	77	58
84	78	62
87	81	65
89	82	68
92	86	69
94	88	70
96	95	72
108	103	76
113	106	80
120	110	85
123	112	90
129	114	91
130	119	93
131	134	97
135	144	99
136	149	102
141	150	104
143	153	105
146	154	107
147	155	109
148	160	111
151	162	115
152	164	116
156	166	117
157	170	118
158	174	121
159	180	122
161	188	125
163	193	126
169	198	127
175	200	128
181	201	132
182	210	133
183	211	137
184	212	138

185	225	139
186	236	140
187	241	145
189	242	165
190	246	167
191	258	168
192	260	171
194	261	172
195	269	173
199	277	176
202	279	177
203	290	178
204	294	179
205	296	196
207	297	197
226	300	206
227	301	208
228	317	209
229		213
238		215
254		218
257		219
262		220
263		221
264		223
265		224
266		230
270		231
272		232
273		233
308		234
309		235
310		237
312		240
313		243
314		244

321		245
324		247
326		248
327		249
328		250
		251
		252
		253
		255
		256
		259
		267
		268
		271
		274
		275
		276
		278
		280
		281
		282
		283
		284
		285
		286
		287
		288
		289
		291
		292
		293
		295
		298
		299
		302

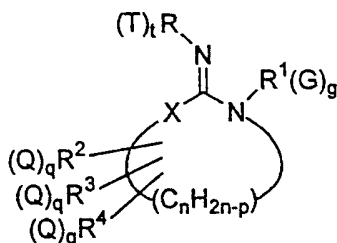
		303
		304
		305
		306
		307
		311
		315
		316
		318
		319
		320
		322
		323
		325

Předcházející příklady mohou být opakovány s podobným úspěchem tím, že reaktanty a/nebo podmínky postupu podle tohoto vynálezu použité v předchozích příkladech budou nahrazeny obecně nebo specificky popsány reaktanty a/nebo podmínkami způsobu podle tohoto vynálezu.

Jiná ztělesnění tohoto vynálezu budou odborníkovi v oboru zřejmá z poznatků tohoto popisu nebo z provedení tohoto vynálezu zde popsaného. Má se za to, že popis a příklady jsou uvedeny pouze jako příklad, přičemž skutečný rozsah a duch tohoto vynálezu je označen v následujících patentových nárocích.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce



ve kterém

R je aryl se 6 až 14 atomy uhlíku nebo heteroaryl se 3 až 10 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N, O a S, za předpokladu, že R není benzofuran nebo benzothiofen;

R¹ je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku; cykloalkyl se 3 až 12 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 kruhy; heterocykloalkyl se 4 až 7 uhlíku a obsahující 1 až 3 kruhy a 1 až 3 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N, O a S; alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku; cykloalkenyl s 5 až 12 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 kruhy nebo alkinyl se 3 až 10 atomy uhlíku;

R², R³ a R⁴ jsou nezávisle zvolené ze skupiny sestávající z atomu vodíku; alkylu s 1 až 10 atomy uhlíku; cykloalkylu se 3 až 12 atomy uhlíku; alkenylu se 2 až 10 atomy uhlíku; cykloalkenylu s 5 až 12 atomy uhlíku; arylu se 6 až 13 atomy uhlíku;

heteroarylu se 3 až 9 atomy uhlíku a obsahujícího
1 až 3 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající
z N, O a S;

skupiny CO_2R^5 ; kde R^5 je alkyl s 1 až 4 atomy
uhlíku, halogenalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,
cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku nebo

halogencykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku;

atomu halogenu a

skupiny $=\text{O}$, představující dvě ze skupin R^2 , R^3 ,
a R^4 ;

x je 0 nebo $\text{S}(\text{O})_y$; kde y je 0, 1 nebo 2;

n je 2, 3, 4 nebo 5;

p je součet substituentů R^2 , R^3 a R^4 , které nejsou
atomem vodíku;

T je substituent zvolený ze skupiny sestávající z
alkylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;
arylu se 6 až 10 atomy uhlíku;
skupiny CO_2H ;
skupiny CO_2R^5 ;
alkenylu se 2 až 4 atomy uhlíku;
alkynylu se 2 až 4 atomy uhlíku;
skupiny $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$;
skupiny $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$; kde R^6 je atom vodíku nebo
alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku a R^7 je atom vodíku
nebo alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku;
skupiny $\text{S}(\text{O})_{y'}\text{R}^8$; kde y' je 1 nebo 2 a R^8 je
alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku;
skupiny SO_2F ;

skupiny CHO;

skupiny OH;

skupiny NO₂;

skupiny CN;

halogenu;

skupiny OCF₃;

N-oxidu;

skupiny O-C(R⁹)₂-O, kde atomy kyslíku jsou připojeny v sousedních polohách na R a kde R⁹ je atom vodíku, halogen nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;

skupiny C(O)NHC(O), kde atomy uhlíku jsou připojeny v sousedních polohách na R a

skupiny C(O)C₆H₄, kde karbonylový atom uhlíku a atom uhlíku z kruhu v poloze ortho ke karbonylovému uhlíku jsou připojeny v sousedních polohách na R;

t je 1 až 5; za předpokladu, že když substituentová část T je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aryl se 6 až 10 atomy uhlíku, skupina CO₂R⁵, alkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinyl se 2 až 4 atomy uhlíku, skupina C(O)C₆H⁵, skupina C(O)N(R⁶)(R⁷), skupina S(O)_yR⁸, skupina O-C(R⁹)₂-O nebo skupina C(O)C₆H₄, pak T může případně nést sekundární substituenty zvolené ze skupiny sestávající z alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku; alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku; skupiny CO₂R⁵; skupiny CO₂H; skupiny C(O)N(R⁶)(R⁷); skupiny CHO; skupiny OH; skupiny NO₂; skupiny CN; halogenu; skupiny S(O)_yR⁸ nebo skupiny =O, přičemž počet uvedených

sekundárních substituentů je 1 nebo 2 kromě atomu halogenu, který může být použit až do perhalogenové úrovně;

- G je substituent zvolený ze skupiny sestávající z halogenu;
- skupiny OH;
- skupiny OR^5 ;
- skupiny $=O$, představující dva substituenty G;
- alkylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- alkenylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- cykloalkylu se 3 až 7 atomy uhlíku;
- heterocykloalkylu se 3 až 5 atomy uhlíku a 1 až 3 heteroatomy zvolenými ze skupiny sestávající z N, O a S;
- cykloalkenylu s 5 až 7 atomy uhlíku;
- heterocykloalkenylu se 4 až 6 atomy uhlíku a 1 až 3 heteroatomy zvolenými ze skupiny sestávající z N, O a S;
- skupiny CO_2R^5 ;
- skupiny $C(O)N(R^6)(R^7)$;
- arylu se 6 až 10 atomy uhlíku;
- heteroarylu se 3 až 9 atomy uhlíku a 1 až 3 heteroatomy zvolenými ze skupiny sestávající z N, O a S;
- skupiny NO_2 ;
- skupiny CN;
- skupiny $S(O)_yR^8$;
- skupiny SO_3R^8 a
- skupiny $SO_2N(R^6)(R^7)$;

- g je 0 až 4, kromě halogenu, který může být použit až do perhalogenové úrovně;

za předpokladu když substituent G je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku, heterocykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku, cykloalkenyl s 5 až 7 atomy uhlíku nebo heterocykloalkenyl se 4 až 6 atomy uhlíku, pak G může případně nést sekundární substituenty halogenu až do perhalogenové úrovně a když substituent G je aryl nebo heteroaryl, pak G může případně nést sekundární substituenty nezávisle zvolené ze skupiny sestávající z alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku a halogenu, přičemž počet uvedených sekundárních substituentů je až 3 pro alkylové části a až do perhalogenové úrovně pro halogen;

Q je substituent zvolený ze skupiny sestávající z

- alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku;
- halogenalkyly s 1 až 4 atomy uhlíku;
- cykloalkyly se 3 až 8 atomy uhlíku;
- alkoxy skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku;
- alkenylu se 2 až 5 atomy uhlíku;
- cykloalkenylu s 5 až 8 atomy uhlíku;
- arylu se 6 až 10 atomy uhlíku;
- heteroarylu se 3 až 9 atomy uhlíku a obsahujícího 1 až 3 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N, O a S;
- skupiny CO_2R^5 ;
- skupiny $=\text{O}$, představující dva substituenty Q;
- skupiny OH;
- halogenu;
- skupiny $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$;
- skupiny SO_yR^8 ;
- skupiny SO_3R^8 a

skupiny $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$;

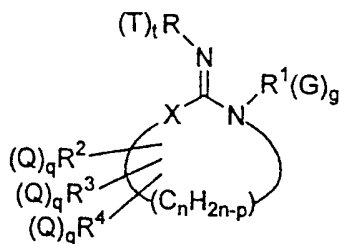
q je 0 až 4 za předpokladu, že když substituent Q je aryl nebo heteroaryl, pak Q může případně nést sekundární substituenty nezávisle zvolené ze skupiny sestávající z alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku a halogenu, počet uvedených sekundárních substituentů je až 3 pro alkylové části a až do perhalogenové úrovně pro halogen a za dalších předpokladů, že:

- a) dvě ze skupin $(\text{Q})_q\text{R}^1$, $(\text{Q})_q\text{R}^2$, $(\text{Q})_q\text{R}^3$ a $(\text{Q})_q\text{R}^4$ mohou být spojeny a pojaty dohromady spolu s atomem (atomy), na něž jsou připojeny tvoří spiro nebo nesprio nearomatický kruh se 3 až 8 členy obsahující 0 až 2 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N, O a S;
- b) když $n = 2$ nebo 3, alespoň jeden z R^2 , R^3 a R^4 není atom vodíku,
- c) když $n = 2$ a $\text{X} = \text{O}$, pokud $t = 1$, pak T je zvolen ze seznamu substituentů T uvedeného výše, kromě alkyly, přičemž poloha 4 1,3-oxazolidinového kruhu musí nést substituent,
- d) když $n = 3$ a $\text{X} = \text{O}$, pokud t je rovno nebo větší než 1, pak alespoň jeden T je zvolen ze seznamu substituentů T uvedeného výše, kromě alkyly a alkoxy skupiny;
- e) když $n = 2$ nebo 3 a $\text{X} = \text{O}$ nebo S, pak součet nevodíkových atomů v R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je alespoň 5,
- f) když $n = 2$, $\text{X} = \text{O}$, poloha 4 1,3-oxazolidinového kruhu nese karbonylovou skupinu a R nese halogen na svých polohách 2 a 4, pak poloha 5 substituentu R nese atom vodíku;

- g) když $n = 2$ a $X = O$, poloha 4 1,3-oxazolidinového kruhu může nést karbonyl pouze pokud poloha 5 uvedeného kruhu nese alespoň jeden nevodíkový substituent;
- h) když $n = 2$, $X = S(O)_y$, poloha 4 1,3 thiazolidinového kruhu nese karbonylovou skupinu, R^1 je substituován methylovou skupinou a G je fenylová skupina, pak uvedená fenylová skupina nese sekundární substituent;
- i) když $n = 4$, $X = S$ a G je skupina CO_2R^5 , pak R^5 obsahuje alespoň dva atomy uhlíku;

a její farmaceuticky přijatelné soli.

2. Sloučenina obecného vzorce



ve kterém

R je fenyl nebo pyridyl,

R^1 je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku;
 cykloalkyl se 3 až 12 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 kruhy;
 alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku;
 cykloalkenyl s 5 až 12 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 kruhy nebo
 alkynyl se 3 až 10 atomy uhlíku;

R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle zvolené ze skupiny sestávající z

atomu vodíku;

alkylu s 1 až 10 atomy uhlíku;

cykloalkylu se 3 až 12 atomy uhlíku;

alkenylu se 2 až 10 atomy uhlíku;

cykloalkenylu s 5 až 12 atomy uhlíku;

skupiny $=O$, představující dvě ze skupin R^2 , R^3 ,
a R^4 ;

x je 0 nebo $S(O)_y$; kde y je 0, 1 nebo 2;

n je 2 nebo 3;

p je součet substituentů R^2 , R^3 a R^4 , které nejsou
atomem vodíku;

T je substituent zvolený ze skupiny sestávající z
alkylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;
alkenylu se 2 až 4 atomy uhlíku;
alkinylu se 2 až 4 atomy uhlíku;
skupiny NO_2 ;
skupiny CN a
halogenu,

t je 1 až 5; za předpokladu, že když substituentová
část T je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,
alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenyl se 2
až 4 atomy uhlíku, alkinyl se 2 až 4 atomy
uhlíku, pak T může případně nést sekundární
substituenty zvolené ze skupiny sestávající z
alkylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;
skupiny CO_2R^5 , kde R^5 je alkylová skupina s 1 až 4

atomy uhlíku, halogenalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, nebo halogen-cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku,

skupiny CO_2H ;

skupiny $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, kde R^6 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku a R^7 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku,

skupiny CHO ;

skupiny OH ;

skupiny NO_2 ;

skupiny CN ;

halogenu;

skupiny $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^8$, kde R^8 je alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, a

skupiny $=\text{O}$, představující 2 sekundární substituenty, přičemž počet uvedených sekundárních substituentů je 1 nebo 2 kromě atomu halogenu, který může být použit až do perhalogenové úrovně;

G je substituent zvolený ze skupiny sestávající z halogenu;

skupiny OR^5 ;

alkylu s 1 až 4 atomy uhlíku;

alkenylu s 1 až 4 atomy uhlíku;

cykloalkylu se 3 až 7 atomy uhlíku;

cykloalkenylu s 5 až 7 atomy uhlíku;

arylu se 6 až 10 atomy uhlíku a

skupiny CN ;

g je 0 až 4, kromě halogenu, který může být použit až do perhalogenové úrovně;
za předpokladu když substituent G je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku nebo cykloalkenyl s 5 až 7 atomy uhlíku, pak G může případně nést sekundární substituenty halogenu až do perhalogenové úrovně a když substituent G je aryl, pak G může případně nést sekundární substituenty nezávisle zvolené ze skupiny sestávající z alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku a halogenu, přičemž počet uvedených sekundárních substituentů je až 3 pro alkylové části a až do perhalogenové úrovně pro halogen;

Q je substituent zvolený ze skupiny sestávající z alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku;
halogenalkylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
cykloalkylu se 3 až 8 atomy uhlíku;
alkoxyskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku;
alkenylu se 2 až 5 atomy uhlíku;
cykloalkenylu s 5 až 8 atomy uhlíku;
skupiny CO_2R^5 ;
skupiny $=\text{O}$, představující dva substituenty Q;
skupiny OH;
halogenu;
skupiny $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ a
skupiny SO_yR^8 ;

q je 0 až 4, a

za dalších předpokladů, že:

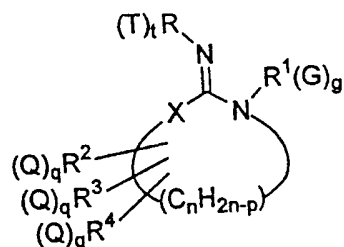
a) dvě ze skupin $(\text{Q})_q\text{R}^1$, $(\text{Q})_q\text{R}^2$, $(\text{Q})_q\text{R}^3$ a $(\text{Q})_q\text{R}^4$

mohou být spojeny a pojaty dohromady spolu s atomem (atomy), na něž jsou připojeny tvoří spiro nebo nespriro nearomatický kruh se 3 až 8 členy obsahující 0 až 2 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N, O a S;

- b) když $n = 2$ nebo 3, alespoň jeden z R^2 , R^3 a R^4 není atom vodíku,
- c) když $n = 2$ a $X = O$, pokud $t = 1$, pak T je zvolen ze seznamu substituentů T uvedeného výše, kromě alkylu, přičemž poloha 4 1,3-oxazolidinového kruhu musí nést substituent,
- d) když $n = 3$ a $X = O$, pokud t je rovno nebo větší než 1, pak alespoň jeden T je zvolen ze seznamu substituentů T uvedeného výše, kromě alkylu a alkoxyskupiny;
- e) když $n = 2$ nebo 3 a $X = O$ nebo S, pak součet nevodíkových atomů v R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je alespoň 5,
- f) když $n = 2$, $X = O$, poloha 4 1,3-oxazolidinového kruhu nese karbonylovou skupinu a R nese halogen na svých polohách 2 a 4, pak poloha 5 substituentu R nese atom vodíku;
- g) když $n = 2$ a $X = O$, poloha 4 1,3-oxazolidinového kruhu může nést karbonyl pouze pokud poloha 5 uvedeného kruhu nese alespoň jeden nevodíkový substituent;
- h) když $n = 2$, $X = S(O)_y$, poloha 4 1,3 thiazolidinového kruhu nese karbonylovou skupinu, R^1 je substituován methylovou skupinou a G je fenylová skupina, pak uvedená fenylová skupina nese sekundární substituent;

a její farmaceuticky přijatelné soli.

3. Sloučenina obecného vzorce



ve kterém

R je fenyl nebo
pyridyl,

R¹ je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku;
cykloalkyl se 3 až 12 atomy uhlíku a obsahující 1
až 3 kruhy;
alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku nebo
cykloalkenyl s 5 až 12 atomy uhlíku a obsahující
1 až 3 kruhy;

R², R³ a R⁴ jsou nezávisle zvolené ze skupiny sestávající z
atomu vodíku;
alkylu s 1 až 10 atomy uhlíku;
cykloalkylu se 3 až 12 atomy uhlíku;
alkenylu se 2 až 10 atomy uhlíku a
cykloalkenylu s 5 až 12 atomy uhlíku;

X je 0 nebo S(O)_y ; kde y je 0, 1 nebo 2;

n je 2 nebo 3;

p je součet substituentů R², R³ a R⁴, které nejsou
atomem vodíku;

T je substituent zvolený ze skupiny sestávající z

alkylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
 alkenylu se 2 až 4 atomy uhlíku;
 skupiny NO_2 ;
 skupiny CN a
 halogenu,

t je 1 až 5; za předpokladu, že když substituentová
 část T je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo
 alkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku, pak T může
 případně nést sekundární substituenty zvolené ze
 skupiny sestávající z alkylu s 1 až 4 atomy
 uhlíku;
 alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;
 skupiny CO_2R^5 , kde R^5 je alkylová skupina s 1 až 4
 atomy uhlíku, halogenalkylová
 skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,
 cykloalkylová skupina se 3 až 6
 atomy uhlíku, nebo halogen-
 cykloalkylová skupina se 3 až 6
 atomy uhlíku,
 skupiny CO_2H ;
 skupiny $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, kde R^6 je atom vodíku nebo
 alkylová skupina s 1 až 5 atomy
 uhlíku a
 R^7 je atom vodíku nebo alkylová
 skupina s 1 až 5 atomy uhlíku,
 skupiny CHO ;
 skupiny OH ;
 skupiny NO_2 ;
 skupiny CN;
 halogenu;
 skupiny $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^8$, kde R^8 je alkylová skupina s 1 až
 5 atomy uhlíku, a

skupiny =0,
přičemž počet uvedených sekundárních substituentů
je 1 nebo 2 kromě atomu halogenu, který může být
použit až do perhalogenové úrovně;

- G je substituent zvolený ze skupiny sestávající z
halogenu;
alkylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
alkenylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
cykloalkylu se 3 až 7 atomy uhlíku;
cykloalkenylu s 5 až 7 atomy uhlíku a
aryl se 6 až 10 atomy uhlíku;
- g je 0 až 4, kromě halogenu, který může být použit
až do perhalogenové úrovně;
za předpokladu když substituent G je alkyl s 1 až
4 atomy uhlíku, alkenyl s 1 až 4 atomy uhlíku,
cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku nebo
cykloalkenyl s 5 až 7 atomy uhlíku, pak G
může případně nést sekundární substituenty
halogenu až do perhalogenové úrovně a když
substituent G je aryl, pak G může případně nést
sekundární substituenty nezávisle zvolené ze
skupiny sestávající z alkylu s 1 až 4 atomy
uhlíku a halogenu, přičemž počet uvedených
sekundárních substituentů je až 3 pro alkylové
části a až do perhalogenové úrovně pro halogen;
- Q je substituent zvolený ze skupiny sestávající z
alkylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
halogenalkylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
cykloalkylu se 3 až 8 atomy uhlíku;
alkoxyskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku;
alkenylu se 2 až 5 atomy uhlíku;

cykloalkenylu s 5 až 8 atomy uhlíku a halogenu;

q je 0 až 4, a

za dalších předpokladů, že:

- a) dvě ze skupin $(Q)_qR^1$, $(Q)_qR^2$, $(Q)_qR^3$ a $(Q)_qR^4$ mohou být spojeny a pojaty dohromady spolu s atomem (atomy), na něž jsou připojeny tvoří spiro nebo nespoiro nearomatický kruh se 3 až 8 členy obsahující 0 až 2 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N, O a S;
- b) když $n = 2$ nebo 3, alespoň jeden z R^2 , R^3 a R^4 není atom vodíku,
- c) když $n = 2$ a $X = O$, pokud $t = 1$, pak T je zvolen ze seznamu substituentů T uvedeného výše, kromě alkylu, přičemž poloha 4 1,3-oxazolidinového kruhu musí nést substituent,
- d) když $n = 3$ a $X = O$, pokud t je rovno nebo větší než 1, pak alespoň jeden T je zvolen ze seznamu substituentů T uvedeného výše, kromě alkylu;
- e) když $n = 2$ nebo 3 a $X = O$ nebo S, pak součet nevodíkových atomů v R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je alespoň 5,

a její farmaceuticky přijatelné soli.

4. Sloučenina podle nároku 1 zvolené ze skupiny zahrnující:

(4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidin,

(4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3,4-diisobutyl-1,3-

-thiazolidin,

(4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazolidin,

(4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-cyklopentyl-4-isobutyl-1,3-thiazolidin,

(4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidin,

(4S)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-cyklopentyl-4-isopropyl-1,3-thiazolidin,

(4R)-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-4-isopropyltetrahydro-2H-1,3-thiazin,

(4S)-2-(4-nitro-1-naftylimino)-3-cyklopentyl-4-((1R)-1-hydroxyethyl)-1,3-thiazolidin;

2-(4-kyan-2-methylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan,

2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan,

2-(4-kyanfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan,

2-(4-kyan-2-methylfenylimino)-1-isobutyl-3-thia-1-azaspiro[4.4]nonan,

2-(4-kyan-2,3-dimethylfenylimino)-1-isobutyl-3-thia-1-aza

spiro[4.4]nonan,

2-(4-kyan-2-methylfenylimino)-1-(1-ethyl-1-propyl)-3-thia-
azaspiro[4.4]nonan,

2-(4-kyan-1-naftylimino)-1-isobutyl-3-thia-1-azaspi-
ro[4.4]nonan,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-(prop-2-en-1-yl)-3-thia-1-
-azaspiro[4.4]nonan,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-isopropyl-3-thia-1-azaspi-
ro[4.4]nonan,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-isobutyl-3-thia-1-azaspi-
ro[4.4]nonan,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-aza-
spiro[4.4]nonan,

2-(3-methyl-4-nitrofenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-aza-
spiro[4.4]nonan,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-1-cyklohexyl-3-thia-1-aza-
spiro[4.4]nonan,

2-(2,3-dimethyl-4-nitrofenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-
-azaspiro[4.4]nonan a

2-(4-kyan-2,3-dimethylfenylimino)-1-cyklopentyl-3-thia-1-
-azaspiro[4.4]nonan.

5. Sloučenina podle nároku 1 zvolená ze skupiny zahrnující:

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-on,

2-(3-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-on,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-on,

2-(3-methyl-4-nitrofenylimino)-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-on,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-methyl-1-butyl)-1,3-thiazolidin-4-on,

2-(3-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-methyl-1-butyl)-1,3-thiazolidin-4-on,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(1-cyklohexyl-1-ethyl)-1,3-thiazolidin-4-on,

2-(3-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(1-cyklohexyl-1-ethyl)-1,3-thiazolidin-4-on,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-(2-ethyl-1-butyl)-1,3-thiazolidin-4-on,

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-5-methylen-1,3-thiazolidin-4-on a

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-5-methyl-1,3-

-thiazolidin-4-on.

5. Sloučenina podle nároku 1 zvolená ze skupiny zahrnující:

2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-isobutyl-4,4-dimethyl-1,3-
-oxazolidin,

1-cyklopentyl-2-(4-kyan-2-ethylfenylimino)-3-oxa-1-aza-
spiro[4.4]nonan,

1-cyklopentyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-oxa-1-aza-
spiro[4.4]nonan a

1-cyklohexyl-2-(2-methyl-4-nitrofenylimino)-3-oxa-1-aza-
spiro[4.4]nonan.

7. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že zahrnuje sloučeninu podle nároku 1, 2, 3, 4, 5
nebo 6 a farmaceuticky přijatelný nosič.

8. Způsob léčby savce, v y z n a č u j í c í s e t í m,
že zahrnuje podávání uvedenému savciúčinného množství
sloučeniny k:

A1) usnadnění tvorby kosti při chorobách oslabujících kost
k léčbě nebo prevenci osteopenie nebo osteoporosy;

A2) usnadnění hojení zlomenin;

B1) použití jako ženského kontraceptiva;

B2) prevenci endometriální implantace;

B3) indukci porodu;

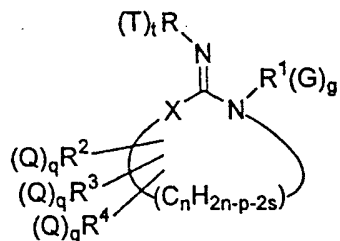
B4) léčbě luteální nedostatečnosti;

B5) usnadnění rozpoznání a udržení těhotenství;

B6) zvrácení preeklampsie, eklampsie v těhotenství a

- předčasného porodu;
- B7) léčbě neplodnosti, včetně nápomoci spermatogenesi, indukci akrosomové reakce, dozrávání oocytů nebo in vitro oplodnění oocytů;
- C1) léčbě dysmenorrhey;
- C2) léčbě dysfunkčního děložního krvácení;
- C3) léčbě ovariaálního hyperandrogynismu;
- C4) léčbě ovariaálního hyperaldosteronismu;
- C5) zmírnění premenstruálního syndromu a premenstruálního napětí;
- C6) zmírnění perimenstruálních poruch chování;
- C7) léčbě klimakterních poruch, včetně menopausálního přechodu, změn nálady, poruch spánku a vysušování vaginální sliznice;
- C8) usnadnění ženské sexuální vnímavosti;
- C9) léčbě postmenopausální inkontinence moči;
- C10) zlepšení sensorických a motorických funkcí;
- C11) zlepšení krátkodobé paměti;
- C12) léčbě poporodní deprese;
- C13) léčbě genitální atrofie;
- C14) prevenci torby postchirurgických srůstů;
- C15) regulaci děložní imunitní funkce;
- C16) prevenci infarktu myokardu;
- D1) substituční hormonální léčbě;
- E1) léčbě rakovin, včetně rakoviny prsu, rakoviny dělohy, rakoviny ovárií a rakoviny endometria;
- E2) léčbě endometriosy;
- E3) léčbě děložních fibroidů;
- F1) léčbě hirsutismu;
- F2) inhibici růstu vlasů;
- G1) aktivitě jako mužského kontraceptiva;
- G2) aktivitě jako abortiva a
- H1) usnadnění obnovy myelinu;

kde uvedená sloučenina má obecný vzorec



ve kterém,

- R je aryl se 6 až 14 atomy uhlíku nebo heteroaryl se 3 až 10 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N, O a S, za předpokladu, že R není benzofuran nebo benzothiofen;
- R¹ je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku; cykloalkyl se 3 až 12 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 kruhy; heterocykloalkyl se 4 až 7 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 kruhy a 1 až 3 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N, O a S; aryl se 6 až 10 atomy uhlíku; heteroaryl se 3 až 9 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 kruhy a 1 až 3 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N, O a S; alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku; cykloalkenyl s 5 až 12 atomy uhlíku a obsahující 1 až 3 kruhy nebo alkynyl se 3 až 10 atomy uhlíku;

- R², R³ a R⁴ jsou nezávisle zvolené ze skupiny sestávající z atomu vodíku; alkyly s 1 až 10 atomy uhlíku; cykloalkyly se 3 až 12 atomy uhlíku;

- alkenylu se 2 až 10 atomy uhlíku;
 cykloalkenylu s 5 až 12 atomy uhlíku;
 arylu se 6 až 13 atomy uhlíku;
 heteroarylu se 3 až 9 atomy uhlíku a obsahujícího
 1 až 3 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající
 z N, O a S;
 skupiny CO_2R^5 ; kde R^5 je alkyl s 1 až 4 atomy
 uhlíku, haloalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,
 cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku nebo
 halogencykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku;
 halogenu a
 skupiny $=\text{O}$, představující dvě ze skupin R^2 , R^3 a
 R^4 ;
- X je 0 nebo skupina $\text{S}(\text{O})_y$; kde y je 0, 1 nebo 2;
- n je 2, 3, 4 nebo 5;
- p je součet nevodíkových substituentů R^2 , R^3 a R^4 ;
- s představuje počet dvojných vazeb v kruhu a je 0,
 1 nebo 2;
- T je substituent zvolený ze skupiny sestávající z
 alkylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
 alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;
 arylu se 6 až 10 atomy uhlíku;
 skupiny CO_2H ;
 skupiny CO_2R^5 ;
 alkenylu se 2 až 4 atomy uhlíku;
 alkynylu se 2 až 4 atomy uhlíku;
 skupiny $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$;
 skupiny $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$; kde R^6 je atom vodíku nebo
 alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku a R^7 je atom vodíku

nebo alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku;
 skupiny $S(O)_{y'}R^8$; kde y' je 1 nebo 2 a
 R^8 je alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku;
 skupiny SO_2F ;
 skupiny CHO ;
 skupiny OH ;
 skupiny NO_2 ;
 skupiny CN ;
 halogenu;
 skupiny OCF_3 ;
 N-oxidu;
 skupiny $O-C(R^9)_2-O$, přičemž atomy uhlíku jsou
 připojeny na R v sousedících polohách a kde R^9 je
 atom vodíku, halogen nebo alkyl s 1 až 4 atomy
 uhlíku;
 skupiny $C(O)NHC(O)$, přičemž atomy uhlíku jsou
 připojeny na R v sousedících polohách a
 skupiny $C(O)C_6H_4$, přičemž karbonylový atom uhlíku
 atom uhlíku v poloze ortho v kruhu jsou připojeny
 na R v sousedících polohách;

t je 1 až 5; za předpokladu když substituentová
 část T je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;
 alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku; aryl se 6 až
 10 atomy uhlíku; skupina CO_2R^5 ; alkenyl se 2 až 4
 atomy uhlíku; alkynyl se 2 až 4 atomy uhlíku;
 skupina $C(O)C_6H_5$; skupina $C(O)N(R^6)(R^7)$; skupina
 $S(O)_{y'}R^8$, skupina $O-C(R^9)_2-O$ nebo skupina $C(O)C_6H_4$,
 pak T může případně nést sekundární substituenty
 zvolené ze skupiny sestávající z alkylu s 1 až 4
 atomy uhlíku; alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy
 uhlíku; skupiny CO_2R^5 ; skupiny CO_2H ; skupiny
 $C(O)N(R^6)(R^7)$; skupiny CHO ; skupiny OH ; skupiny

NO_2 ; skupiny CN ; halogenu; skupiny $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^8$ nebo skupiny $=\text{O}$, přičemž počet uvedených sekundárních substituentů je 1 nebo 2 kromě halogenu, který může být využit až do perhalogenové úrovně;

- G je substituent zvolený ze skupiny sestávající z halogenu;
- skupiny OH ;
 - skupiny OR^5 ,
 - skupiny $=\text{O}$, představující dva substituenty G;
 - alkylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
 - alkenylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
 - cykloalkylu se 3 až 7 atomy uhlíku;
 - heterocykloalkylu se 3 až 5 atomy uhlíku a 1 až 3 heteroatomy zvolenými ze skupiny sestávající z N, O a S;
 - cykloalkenylu s 5 až 7 atomy uhlíku;
 - heterocykloalkenylu se 4 až 6 atomy uhlíku a 1 až 3 heteroatomy zvolenými ze skupiny sestávající z N, O a S;
 - skupiny CO_2R^5 ;
 - skupiny $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$;
 - arylu se 6 až 10 atomy uhlíku;
 - heteroarylu se 3 až 9 atomy uhlíku a 1 až 3 heteroatomy zvolenými ze skupiny sestávající z N, O a S;
 - skupiny NO_2 ;
 - skupiny CN ;
 - skupiny $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^8$;
 - skupiny SO_3R^8 a
 - skupiny $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$;

- g je 0 až 4, kromě halogenu, který může být použit

až do perhalogenové úrovně;
 za předpokladu, že když substituent G je alkyl s
 1 až 4 atomy uhlíku, alkenyl s 1 až 4 atomy
 uhlíku, cykloalkyl se 3 až 7 atomy uhlíku,
 heterocykloalkyl se 3 až 5 atomy uhlíku,
 cykloalkenyl s 5 až 7 atomy uhlíku nebo
 heterocykloalkenyl se 4 až 6 atomy uhlíku, pak G
 může případně nést sekundární substituenty
 halogenu až do perhalogenové úrovně, a když
 substituent G je aryl neboheteroaryl, pak G může
 případně nést sekundární substituenty nezávisle
 zvolené ze skupiny sestávající z alkyly s 1 až 4
 atomy uhlíku a halogenu, přičemž počet uvedených
 sekundárních substituentů je až 3 pro alkylové
 části a až do perhalogenové úrovně pro halogen;

Q je substituent zvolený ze skupiny sestávající z
 alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku;
 haloalkylu s 1 až 4 atomy uhlíku;
 cykloalkylu se 3 až 8 atomy uhlíku;
 alkoxy skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku;
 alkenylu se 2 až 5 atomy uhlíku;
 cykloalkenylu s 5 až 8 atomy uhlíku;
 arylu se 6 až 10 atomy uhlíku;
 heteroaryl se 3 až 9 atomy uhlíku a obsahujícího
 1 až 3 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající
 z N, O a S;
 skupiny CO_2R^5 ;
 skupiny $=\text{O}$, představující dva substituenty Q;
 skupiny OH;
 halogenu;
 skupiny $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$;
 skupiny $\text{S}(\text{O})_y\text{R}^8$;

skupiny SO_3R^8 a
 skupiny $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$;

q je 0 až 4
 za předpokladu, že když substituent Q je aryl
 nebo heteroaryl, pak Q může případně nést
 sekundární substituenty nezávisle zvolené
 ze skupiny sestávající z alkyly s 1 až 4 atomy
 uhlíku a halogenu, přičemž počet uvedených
 sekundárních substituentů je až 3 pro alkylové
 části a až do perhalogenové úrovně pro halogen;
 a za dalšího předpokladu, že dva $(Q)_q\text{R}^1$, $(Q)_q\text{R}^2$,
 $(Q)_q\text{R}^3$ a $(Q)_q\text{R}^4$ mohou být spojeny a pojaty
 dohromady spolu s atomem (atomy), na něž jsou
 připojeny, tvoří spiro- nebo nespiro-
 nearomatický kruh se 3 až 8 členy obsahující 0 až
 2 heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z N,
 O a S;

a její farmaceuticky přijatelné soli.

9. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e
 t í m, že uvedeným savcem je člověk.