

FEDERALNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 01176-92

(13) A3

5(51) C 07 D 213/64.
A 61 K 31/44

(22) 16.04.92

(32) 18.04.91, 18.04.91, 12.03.92

(31) 91/8358, 91/8357, 92/5392

(33) GB, GB, GB

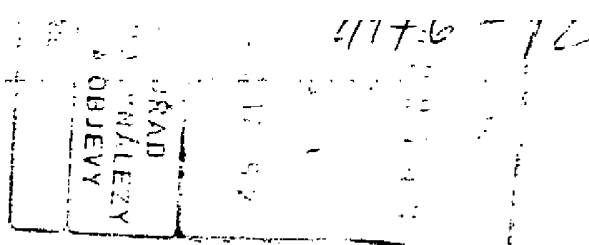
(40) 18.11.92

(71) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, London, GB

(72) Bernstein Peter Robert, Wilmington, Delaware, US
Shaw Andrew, Wilmington, Delaware, US
Thomas Royston Martin, Wilmington, Delaware, US
Warner Peter, Macclesfield, GB
Wolanin Donald John, Wilmington, Delaware, US

(54) Heterocyklické amidy, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice tyto amidy obsahující

(57) Nové heterocyklické amidy jsou 1-pyridylacetamidovými sloučeninami obecného vzorce I. Tyto sloučeniny jsou inhibitory lidské leukocytové elastázy (HLE), která je rovněž známa jako lidská neutrofilní elastáza (HNE), a jsou proto použitelné všude tam, kde je takový typ inhibice žádoucí, například v oblasti výzkumných prostředků při farmakologických, diagnostických a obdobných studiích a při léčení nemocí savců, při kterých se uvedená lidská leukocytová elastáza uplatňuje. Jsou popsány meziprodukty použitelné při syntéze uvedených heterocyklických amidů, způsoby pro přípravu heterocyklických amidů, farmaceutické kompozice obsahující uvedené amidy jako účinnou látku a způsoby jejich použití.



Heterocyklické amidy, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice tyto amidy obsahující

Oblast techniky

Vynález se týká určitých heterocyklických amidů, zejména určitých 1-pyridylacétamidových sloučenin, které jsou inhibitory lidské leukocytové elastázy (HLE - human leukocyte elastase), která je rovněž známa jako lidská neutrofilní elastáza (human neutrophil elastase - HNE), a které jsou takto užitečnými farmakologickými činidly všude tam, kde je tento typ inhibice žádoucí, například pro výzkumné účely při farmakologických, diagnostických a obdobných studiích a při léčení onemocnění savců, ve kterých se lidská leukocytová elastáza uplatňuje. Uvedená lidská leukocytová elastáza se například uplatňuje v patogenesi akutního respiračního tíšňového syndromu (ARDS - acute respiratory distress syndrome), revmatoidní artritidy, aterosklerosy, rozedmy plic a jiných zánětových onemocnění, včetně onemocnění dýchacích cest, charakterizovaných zvýšenou a abnormální sekrecí dýchacích cest, ke které například dochází při chronické bronchitidě a cystické fibrose. Lidská leukocytová elastáza se rovněž uplatňuje při některých vaskulárních onemocněních a souvisejících stavech (a jejich terapii), ve kterých je zahrnuta nebo se uplatňuje neutrofilní participace, například při hemorrhagii

sdílené s akutní nelymfocytární leukémií, jakož i při reperfusním zranění souvisejícím například s ischemií myokardu a příbuznými stavy sdruženými s onemocněním tepny věnčité, jakými jsou zejména angína srdeční a infarkt, s cerebrovaskulární ischemií, zejména s přechodnými ischemickými příhodami, a s periferním okluzivním vaskulárním onemocněním, jakým je intermitující kulhání a kritická ischemie údů, jakož i s venální insuficiencí, zejména s venální hypertenzí, křečovými žilami a venální ulcerací, a s poruchovými reperfusními stavy, jakými jsou stavy sdružené s rekonstrukční vaskulární chirurgií, trombolýzou a angioplasty.

Vynález se rovněž týká meziproduktů použitelných pro

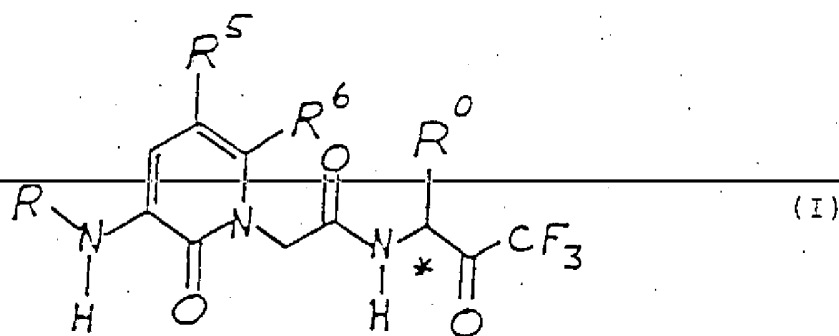
syntézu těchto heterocyklických amidů, způsobů přípravy uvedených heterocyklických amidů, farmaceutických kompozic obsahujících uvedené amidy jako účinnou látku a způsobů jejich použití.

Dosavadní stav techniky

V patentu US 4 910 190 (20.03.90, ICI Americas Inc.) je popsána skupina peptidoylových trifluormethanových derivátů, které jsou inhibitory lidské leukocytové elastázy. V tomto patentovém spisu je popsána skupina nesubstituovaných 2-(2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-/3,3,3-trifluor-1-(nižší alkyl)-2-oxopropyl/acetamidové derivátů, které mají neočekávatelné inhibiční vlastnosti vůči lidské leukocytové elastáze a které tvoří základ tohoto vynálezu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je sloučenina obecného vzorce I



ve kterém

- R^0 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy,
- R znamená atom vodíku, formylovou skupinu nebo trifluor-acetylovou skupinu nebo
- R znamená acylovou skupinu obecného vzorce $A.X.CO.$, ve kterém A, X - dohromady znamenají aminovou skupinu, skupinu

- RbRcN.O-, skupinu RaOCONH-, skupinu R^1SO_2NH- , skupinu RaOCO-, skupinu RbRcNCO- nebo skupinu RaCO, nebo
- R znamená acylovou skupinu obecného vzorce A.X.CJ-, ve kterém
- J znamená atom kyslíku nebo atom síry,
- X znamená přímou vazbu, imino-skupinu, oxy-skupinu nebo thio-skupinu a
- A znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylalkylovou skupinu, ve které cykloalkylová skupina obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů a alkylová skupina obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylovém zbytku, kde arylový nebo heteroarylový zbytek může nést jednu až tři halogenové, methylové nebo trifluormethylové skupiny a A může nést jeden nebo více substituentů zvolených ze skupiny zahrnující hydroxy-skupinu, nižší alkoxylovou skupinu, nižší acyloxy-skupinu, skupinu COORa, skupinu CONRbRc, skupinu $COO(CH_2)_2NReRf$, kyano-skupinu, skupinu SO_2R^1 , skupinu $CONRdSO_2R^1$, NReRf, NRgCOR², skupinu NRgCOOR², skupinu NRhCQRiRj, skupinu NRkSO₂R³, skupinu SO_2NRlRm , skupinu $SO_2NRnCOR^4$ a skupinu $P(O)(ORa)_2$, ve kterých
- Q znamená atom kyslíku nebo atom síry,
- Ra-Rn nezávisle znamenají atom vodíku, benzylovou skupinu nebo alkylovou skupinu nebo skupina NRbRc, skupina NReRf, skupina NRiRj nebo skupina NRlRm nezávisle znamená cyklický radikál zvolený z množiny zahrnující 1-pyrrolidinylovou skupinu, piperidino-skupinu, morfolino-skupinu nebo 1-piperazinylovou skupinu, která může v poloze 4 nést nižší alkylový substituent, nebo skupina NReRf nezávisle znamená cyklický radikál zvolený z množiny zahrnující 2-pyrrolidinon-1-ylovou skupinu, sukcinido-skupinu, oxazolidin-2-on-3-ylovou skupinu, 2-benzoxazolinon-3-ylovou

- skupinu, ftalimido-skupinu a cis-hexahydroftalimido-skupinu, a
- R^1-R^4 nezávisle znamenají trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, arylovou nebo heteroarylovou skupinu, kde aryllová nebo heteroarylová skupina mohou nést jeden nebo více substituentů zvolených z množiny zahrnující nižší alkylovou skupinu, hydroxyskupinu, nižší alkoxylovou skupinu, atom halogenu nebo trifluormethylovou skupinu, nebo
- A znamená tetrahydropyran-4-ylovou skupinu, 1-methylpiperid-4-ylovou skupinu nebo 5-methyl-1,3-dioxycyklohex-5-ylmethylovou skupinu,
- R^5 a R^6 každý nezávisle znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu nebo jeden z R^5 a R^6 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a druhý z R^5 a R^6 znamená skupinu obecného vzorce B.Y-, ve které
- B znamená aryllovou nebo heteroarylovou skupinu, ve které aryl nebo heteroaryl může nezávisle nést jeden nebo více substituentů definovaných pro obecný substituent A nebo jejich aryllových nebo heteroarylových zbytků,
- Y znamená přímou vazbu, methylenovou skupinu, ethylenovou skupinu nebo trans-vinylenovou skupinu,
-

s výhradou, že žádný alifatický atom uhlíku není vázán k více než jednomu atomu dusíku nebo atomu kyslíku s výjimkou, že tvoří součást cyklického ketalu nebo když atom dusíku nese karbonylovou skupinu,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl v případě, že sloučenina obecného vzorce I je kyselá nebo bážická.

Pokud není výslovně uvedeno jinak, mají jednotlivé generické skupiny následující významy. Atom halogenu znamená atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu. Alkylová, alkoxylová a další obdobné skupiny znamenají přímé nebo rozvětvené skupiny. V případě, že je však zmíněna individuální

skupina, jakou je například "propylová skupina", potom se tato zmínka týká pouze "normální" skupiny s přímým uhlíkovým řetězcem, přičemž odpovídající rozvětvená verze této skupiny, jakou je v daném případě "isopropylová skupina" musí být uvedena tímto individuálním označením. Nižší alkylové a nižší alkoxylové skupiny obsahují jeden až asi čtyři uhlíkové atomy. Nižší acyloxy-skupina obsahuje jeden až asi pět uhlíkových atomů. Pod pojmem "arylová skupina" se zde rozumí fenylová skupina nebo orto-kondenzovaná bicyklická karboxylová skupina mající asi devět až deset kruhových atomů, přičemž alespoň jeden z kruhů je aromatickým kruhem. Heteroarylová skupina zahrnuje skupinu připojenou přes kruhový atom uhlíku monocyklického aromatického kruhu obsahujícího pět nebo šest kruhových atomů a tvořeného atomy uhlíku a jedním až čtyřmi heteroatomy zvolenými ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, jakož i orto-kondenzovanou bicyklickou heterocyklickou skupinu s asi osmi až deseti kruhovými atomy odvozenou od uvedené skupiny, zejména benz-derivát nebo derivát odvozený nakondenzováním propylenové, trimethylenové nebo tetramethylenové dvou vazné skupiny k uvedenému radikálu, jakož i jeho stabilní N-oxid.

Je třeba uvést, že v důsledku asymetricky substituo- vaného uhlíkového atomu v chirálním centru, označeném hvězdičkou v obecném vzorci I, mohou sloučeniny existovat a být izolovány buď v opticky aktivní formě nebo v racemické formě. Jestliže sloučenina obecného vzorce I obsahuje ještě další chirální prvek, potom může být taková sloučenina izolována ve formě diastereomerní směsi nebo ve formě jediného diastereomeru. Je tedy samozřejmé, že vynález zahrnuje sloučeninu obecného vzorce I jak ve formě směsi diastereomerů, tak i ve formě individuálního diastereomeru, přičemž vynález rovněž zahrnuje sloučeninu obecného vzorce I jak ve formě směsi enantiomerů, tak ve formě individuálního enantiomeru.

Jestliže R^0 znamená isopropylovou skupinu, potom může být sloučenina obecného vzorce I považována za alanyltrifluor-

methanový derivát. S ohledem na větší potenci účinku je obecně sloučenina obecného vzorce I mající (S)-konfiguraci v chirálním centru označeném hvězdičkou, která odpovídá L-alanylové konfiguraci, výhodnější než odpovídající (R)-isomer. V souladu s touto skutečností může být výhodné použít sloučeninu obecného vzorce I ve formě, která je charakterizována tím, že obsahuje například alespoň 95%, 98% nebo 99% enantiomerní přebytek (ee - enantiomeric excess) S-formy. Nicméně vzhledem k interkovertibilitě (S)-isomeru a (R)-isomeru jednoduchou epimerací chirálního centra označeného v obecném vzorci I hvězdičkou může být výhodné použít sloučeninu obecného vzorce I ve formě směsi (S)- a (R)-isomerů v chirálním centru označeném v obecném vzorci I hvězdičkou.

Jak je pro odborníka v tomto oboru zřejmé, může trifluor-methylketon obecného vzorce I existovat ve formě solvátu, zejména hydrátu. I takový solvát sloučeniny obecného vzorce I spadá do rozsahu vynálezu.

Sloučenina obecného vzorce I může vykazovat polymorfii. Tato sloučenina může kromě výše zmíněného solvátu ketonu tvořit i další solváty. Sloučenina obecného vzorce I může existovat ve více než jedné tautomerní formě. Je tedy samozřejmé, že vynález zahrnuje libovolnou racemickou nebo opticky aktivní formu, libovolnou polymorfní formu a libovolný tautomer

nebo solvát sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich libovolnou směs, která resp. který vykazuje inhibiční účinnost vůči lidské leukocytové elastáze, přičemž je v tomto oboru velmi dobře známo, jak připravit opticky aktivní formy (například štěpením racemické formy nebo syntézou z opticky aktivních výchozích látek) a jak stanovit inhibiční účinnost uvedených sloučenin vůči lidské leukocytové elastáze pomocí dále popsanych standardních testů.

Je výhodné, když obecné substituenty R^0 , R, R^5 a R^6 neobsahují ani nezavádějí do molekuly další chirální prvek kromě chirálního centra, které je v obecném vzorci I označeno hvězdičkou.

Specifické významy obecných substituentů a generických skupin, které jsou uvedeny v následující části popisu, mají pouze ilustrační charakter a nikterak nediskriminují ostatní možné významy jednotlivých obecných substituentů v rámci výše uvedených obecných rozmezí těchto obecných substituentů.

Specifickým významem pro obecný substituent R^0 je ethylová nebo isopropylová skupina.

Specifickými významy alkylové skupiny s 1 až 6 uhlíkových atomů je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina, terc.butylová skupina, pentylová skupina, 3-methylbutylová skupina, 1-ethylpropylová skupina, hexylová skupina nebo 4-methylpentylová skupina.

Specifickými významy cykloalkylové skupiny se 3 až 6 uhlíkovými atomy jsou cyklopropylová skupina, cyklopentylová skupina nebo cyklohexylová skupina.

Specifickými významy pro alkylový zbytek s 1 až 3 uhlíkovými atomy cykloalkylalkylové skupiny, ve které cykloalkylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů a alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, arylalkylové skupiny, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, nebo heteroarylalkylové skupiny, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, jsou methylenová skupina, ethylenová skupina nebo trimethylenová skupina.

Specifickými významy pro arylovou skupinu jsou fenylová skupina, indenylová skupina nebo naftylová skupina.

Specifickými významy pro heteroarylovou skupinu jsou furylová skupina, imidazolylová skupina, tetrazolylová skupina, pyridylová skupina (nebo její N-oxid), thienylová skupina, pyrimidinylová skupina (nebo její N-oxid), indolylová skupina nebo chinolinylová skupina (nebo její N-oxid).

Specifickými významy nižší alkylové skupiny jsou methy-

lová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina nebo terc.butylová skupina.

Specifickým významem nižší acyloxy-skupiny je acetoxy-skupina.

Specifickými významy nižší alkoxylové skupiny jsou methoxylová skupina, ethoxylová skupina, propoxylová skupina, isopropoxylová skupina nebo terc.butoxylová skupina.

Specifickými významy pro atom halogenu jsou atom bromu, atom chloru nebo atom fluoru.

Specifickými významy pro skupinu COORa jsou karboxylová skupina nebo methoxykarbonylová skupina. Specifickými významy pro skupinu CONRbRc jsou karbamoylová skupina nebo N,N-dimethylkarbamoylová skupina. Specifickým významem pro skupinu CONRdSO₂R¹ je N-fenylsulfonylkarbamoylová skupina. Specifickými významy pro skupinu A.X-, uvažováno společně, jsou tris(hydroxymethyl)methylsmino-skupina, tris(acetoxymethyl)methylamino-skupina nebo 2,2-bis(hydroxymethyl)propoxylová skupina.

Specifičtějším významem pro obecný substituent R⁰ je isopropylová skupina. Specifičtějším významem pro obecný substituent J je atom kyslíku. Specifičtějšími významy pro obecný substituent X jsou přímá vazba, imino-skupina nebo oxy-skupina. Specifičtějšími významy pro obecný substituent A jsou methylová skupina, ethylová skupina, fenylová skupina, benzylová skupina, fenetylová skupina, pyridylová skupina, thienylová skupina, 5-tetrazolylová skupina, thiazolylová skupina, pyridylmethylová skupina, thenylová skupina, 5-tetrazolylmethylová skupina, 2-(pyridyl)ethylová skupina, 2-(thienyl)ethylová skupina nebo 2-(thiazolyl)ethylová skupina, kde fenylová nebo heteroarylová skupina mohou nést jeden nebo dva atomy halogenu nebo jednu nebo dvě methylové skupiny a skupina A může nést substituent zvolený z množiny zahrnující hydroxy-skupinu, methoxylovou skupinu, terc.butoxylovou skupinu, acetoxy-skupinu, pivaloyloxy-skupinu, karboxylovou skupinu, methoxy-

karbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, dimethylkarbamoylovou skupinu, 2-(dimethylamino)-ethoxykarbonylovou skupinu, kyano-skupinu, methylsulfonylovou skupinu, fenylsulfonylovou skupinu, N-methylsulfonylkarbamoylovou skupinu, N-fenylsulfonylkarbamoylovou skupinu, aminovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, oxazolidin-2-on-3-ylovou skupinu, acetylaminovou skupinu, trifluoracetylaminovou skupinu, ureido-skupinu, methylsulfonylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, dimethylfosforylovou skupinu nebo diethylfosforylovou skupinu.

Specifickými významy pro obecný substituent R jsou například atom vodíku, trifluoracetylová skupina, hydroxyoxalylová skupina, methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, isopropoxykarbonylová skupina, 4-fluorfenoxykarbonylová skupina, 4-bromfenoxykarbonylová skupina, 4-methoxyfenoxykarbonylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, 4-fluorbenzyloxykarbonylová skupina, 4-pyridylmethoxykarbonylová skupina, 3-methyl-4-ylmethoxykarbonylová skupina, 2,6-dimethylpyrid-4-ylmethoxykarbonylová skupina, 2-pyridylmethoxykarbonylová skupina, 6-methylpyrid-2-ylmethoxykarbonylová skupina, 2-dimethylaminoethoxykarbonylová skupina, acetylová skupina, karbamoylmethylaminokarbonylová skupina nebo 4-(N-fenylsulfonylkarbamoyl)fenylacetylová skupina, přičemž specifictějšími významy pro obecný substituent R jsou například atom vodíku, trifluoracetylová skupina, methoxykarbonylová skupina, 4-bromfenoxykarbonylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina nebo 4-fluorbenzyloxykarbonylová skupina.

Zvláštní skupinu sloučenin tvoří sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 a R mají některý z výše definovaných významů, R^5 znamená benzylovou skupinu, jejíž fenylový kruh může nést 3-fluorový substituent, 4-fluorový substituent, 4-trifluormethylový substituent, 4-methoxykarbonylový substituent, 3-acetoxy-substituent, 3-hydroxy-substituent, 3-pivaloyloxy-substituent, 4-hydroxy-substituent, 4-pivaloyloxy-substituent, 3-trifluoracetylaminový substituent nebo 3-amino-

substituent, a R^6 znamená atom vodíku.

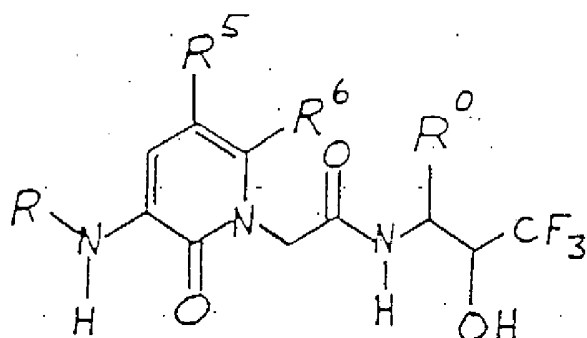
Jinou zvláštní skupinu tvoří sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 a R mají některý z výše uvedených významů, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená 2-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu, 3-pyridylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, přičemž fenylová skupina může nést jeden nebo dva atomy halogenu nebo jednu nebo dvě trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, hydroxy-skupiny, methoxylové skupiny, terc.butoxylové skupiny, methoxykarbonylové skupiny nebo karboxylové skupiny jako substituenty, přičemž R^6 zejména znamená fenylovou skupinu, 4-fluorfenylovou skupinu nebo 2-thienylovou skupinu.

Specifické sloučeniny obecného vzorce I jsou popsány v dále zařazených příkladech. S ohledem na účinnost při testu in vivo mají z těchto sloučenin mimořádný význam sloučeniny popsané v příkladech 35, 49, 157, 159 a 178 a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Farmaceuticky přijatelné soli kyselé sloučeniny obecného vzorce I zahrnují soli alkalických kovů (zejména lithné, sodné nebo draselné soli), soli kovů alkalických zemin (zejména vápenaté a hořečnaté soli), hlinité soli a amonné soli, jakož i soli vytvořené z příslušných organických bází, jakými jsou triethylamin, morfolin, piperidin a triethanolamin. Farmaceuticky přijatelné soli ~~bázické sloučeniny obecného vzorce I~~ zahrnují adiční soli s kyselinami, jakými jsou soli se silnou kyselinou, například s kyselinou chlorovodíkovou, sírovou nebo fosforečnou, kteréžto soli poskytují farmaceuticky přijatelný aniont.

Sloučenina obecného vzorce I může být připravena postupy, které jsou známy pro přípravu strukturně analogických heterocyklických a peptidových sloučenin. Tyto postupy a meziprodukty pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, která byla jednoznačně definována výše, spadají rovněž do rozsahu vynálezu a jsou ilustrovány následující postupy, kde významy generických skupin jsou v souladu s již výše definovanými významy:

A) Oxidace odpovídajícího alkoholu obecného vzorce II



Vhodnou metodou je použití přebytku dimethylsulfoxidu a ve vodě rozpustného karbodiimidu a kyseliny dichloroctové jako katalyzátoru v inertním rozpouštědle, jakým je toluen při asi okolní teplotě, jak je to například popsáno v příkladu 1. Jiné další metody, které mohou být použity, zahrnují použití alkalického vodného roztoku manganistanu draselného, použití oxalylchloridu, dimethylsulfoxidu a terciárního amínu, použití anhydridu kyseliny octové a dimethylsulfoxidu, použití komplexu oxidu chromového a pyridinu v methylenchloridu a použití vícevalenčního jodového reakčního činidla, jakým je periodan (periodinane), například 1,1,1-triacetoxy-2,1-benzoxidol-3(3H)-onu s kyselinou trifluoroctovou v dichlormethanu.

B) Za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce I, která nese hydroxy-substituent na arylové nebo heteroarylové skupině: štěpení alkyletheru nebo acyloxyesteru odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, která nese nižší alkoxylový substituent nebo nižší acyloxy-substituent na arylové nebo heteroarylové skupině. Vhodné metody například zahrnují štěpení methylové skupiny za použití bromidu boritého a štěpení terc.butoxylové skupiny za použití kyseliny trifluoroctové, jak je to popsáno v příkladech 20 a 13, pro alkylether a kyselinou nebo alkalickou hydrolýzu acyloxy-skupiny.

C) Za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R neznámá atom vodíku: acylace odpovídajícího aminu obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku. Vhodné metody zahrnují metody, které jsou dále popsány pro acylaci aminu obecného vzorce IX, například v případě, že J znamená atom kyslíku, použití aktivovaného derivátu kyseliny karboxylové, jakým je halogenid kyseliny, použití karboxylové kyseliny a kopulačního činidla, použití isokyanátu pro sloučeninu, ve které X znamená imino-skupinu, a použití diaktivovaného derivátu karboxylové kyseliny, například karbonyldiimidazolu, fosgenu, difosgenu (trichlormethylchlorformát) nebo trifosgenu (bis(trichlormethyl)karbonát) s alkoholem obecného vzorce A.OH, thiolem obecného vzorce A.SH nebo aminem obecného vzorce A.NH₂ a bází, jakou je triethylamin, nebo v případě, že J znamená síru, použití aktivovaného derivátu kyselinythiokarboxylové, jakým je thionylchlorid nebo nižší alkylester dithiokyseliny, použití thiokyseliny a kopulačního činidla, použití isothiokyanátu pro sloučeninu, ve které X znamená imino-skupinu, a použití diaktivovaného derivátu kyseliny thiokarboxylové, například dimethyltrithiokarbonátu, s alkoholem obecného vzorce A.OH, thiolem obecného vzorce A.SH nebo aminem obecného vzorce A.NH₂.

D) Za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce I, která nese skupinu COORa, kde Ra znamená atom vodíku (karboxylová skupina): rozklad esterové skupiny odpovídajícího esteru vytvořeného s vhodně odstranitelnou ochrannou skupinou kyselinové funkce, například odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Ra neznámá atom vodíku. Tento rozklad může být proveden za použití libovolného z postupů, které jsou v oboru organické chemie velmi dobře známy, například za použití alkalické hydrolýzy působením hydroxidu lithného nebo sodného, nebo za použití hydrogenolýzy benzylesteru.

E) Za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce I, která obsahuje amino-zbytek N-H: odstranění ochranné skupiny

atomu dusíku odpovídající sloučeniny nesoucí konvenční ochrannou skupinu dusíkového atomu za použití konvenční metody, například odstranění benzyloxykarbonylové skupiny hydrogenezou, odstranění benzyloxykarbonylové skupiny terc.butoxykarbonylové skupiny působením silné kyseliny, například kyseliny trifluormethansulfonové v inertním rozpouštědle, jakým je dichlormethan, nebo alkalickou hydrolýzou trifluoracetylové skupiny.

F) za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce I nesoucí zbytek obecného vzorce COORa , CONRbRc , $\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{NReRf}$ nebo $\text{CONRdSO}_2\text{R}^1$: acylace odpovídající sloučeniny obecného vzorce HORA , HNRbRc , $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{NReRf}$ nebo $\text{HNRdSO}_2\text{R}^1$ odpovídající kyselinou obecného vzorce I nesoucí zbytek obecného vzorce COORa , kde Ra znamená atom vodíku, nebo jejím aktivovaným derivátem.

G) Za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce I nesoucí nižší acyloxyskupinu nebo skupinu obecného vzorce NRgCOR^2 , NRgCOOR^2 , NRhCONRiRj nebo NRkSO_2R^3 : acylace nebo sulfonace odpovídající sloučeniny obecného vzorce I nesoucí hydroxyskupinu nebo amino-skupinu obecného vzorce NHRg , NHRh nebo NHRk (tj. amino-skupinu obecného vzorce NReRf , ve kterém Re znamená atom vodíku a Rf znamená Rg, Rh nebo Rk) aktivovaným derivátem odpovídající kyseliny obecného vzorce HOCOR^2 , HOCOOR^2 , HOCNRI^2Rj (včetně isokyanátu nebo isothiokyanátu) nebo HOSO_2R^3 za použití konvenční metody.

H) Za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce I, která nese heteroarylovou N-oxidovou skupinu: oxidace odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, která nese heteroarylovou skupinu, za použití konvenčního oxidačního činidla, jakým je například dioxiran v acetonu.

I) Za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce I, která nese primární amino-skupinu: redukce odpovídající sloučeniny nesoucí nitro-skupinu za použití konvenčního redukčního postupu, jakým je například hydrogenace na paladiovém kataly-

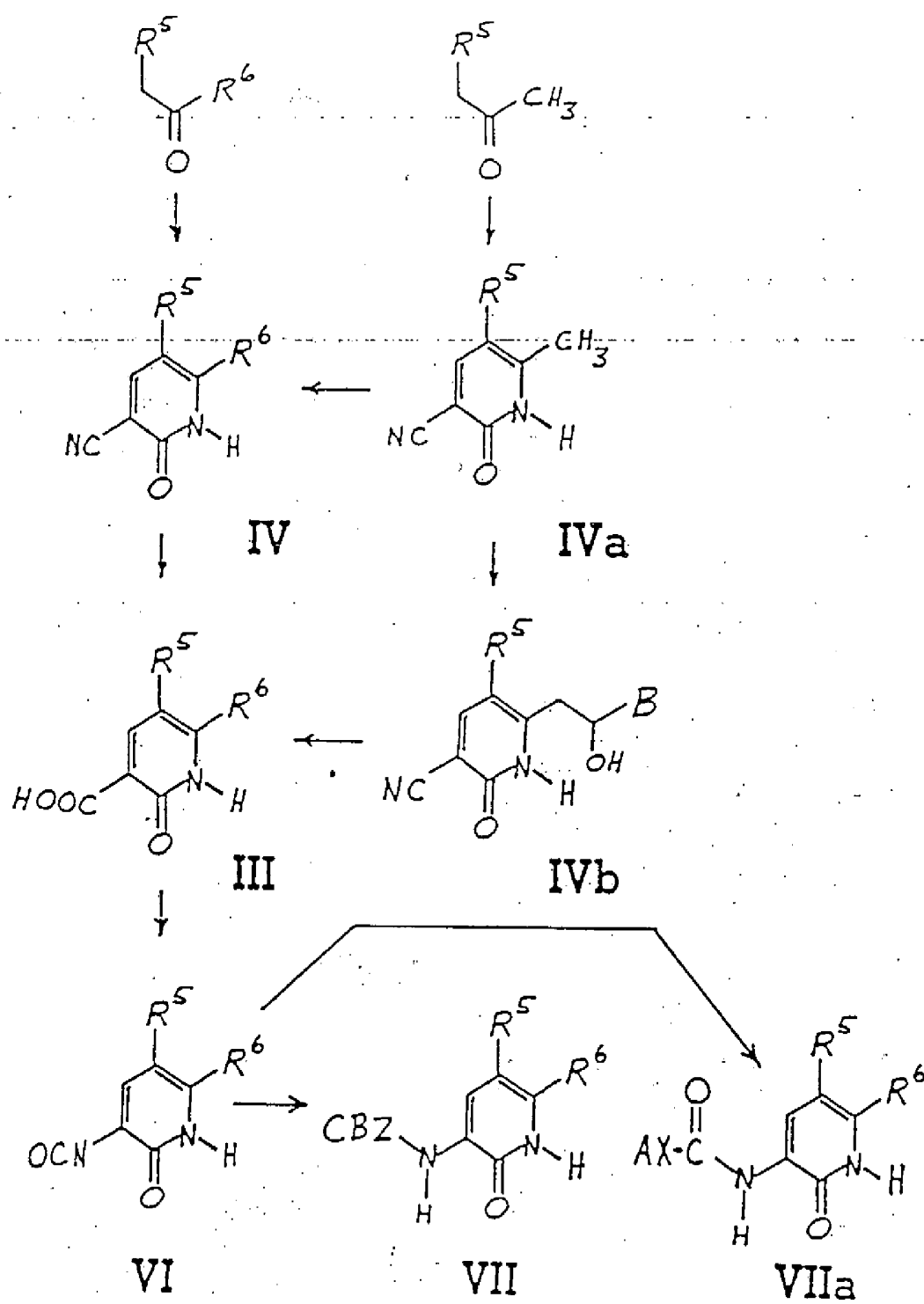
zátoru nebo redukce za použití chloridu cínatého.

V případě, že je po libovolném z výše uvedených postupů žádoucí připravit farmaceuticky přijatelnou sůl získané kyselé nebo báze sloučeniny obecného vzorce I, potom může být tato sůl získána reakcí kyselé nebo báze sloučeniny obecného vzorce I s bází, resp. kyselinou poskytující fyziologicky přijatelný odpovídající kationt nebo aniont, nebo libovolným jiným vhodným způsobem.

V případě, že potřebné výchozí látky nejsou komerčně dostupné, potom mohou být tyto výchozí látky získány postupy, které jsou vybrány ze standardních technik chemie heterocyklů a peptidů, technik, které jsou analogické s technikami použitými pro syntézu známých strukturně podobných sloučenin a technik, které jsou analogické s technikami, které byly popsány výše nebo které budou popsány v dále zařazených příkladech. Za účelem jednoznačnosti a jednotnosti jsou zde sloučeniny uváděny jako 2-pyridinové tautomery a nikoliv jako 2-hydroxypyridinové tautomery.

Jak je pro odborníka v daném oboru zřejmé, existuje pro přípravu výchozích materiálů velké množství reakčních sekvencí. Podle jednoho z možných postupů může být klíčový meziprodukt obecného vzorce III (kyselina pyrid-2-on-3-karboxylová) získán sekvencí reakčních stupňů ilustrovaných následujícím reakčním schematem I a provedených postupy popsány v dále zařazených příkladech. V tomto reakčním schematu I CBZ znamená benzyloxykarbonylovou skupinu.

Reakčni schema I



Obecně může být keton obecného vzorce $R^5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot R^6$ formylován a potom cyklizován s kyanoacetamidem za vzniku pyrid-2-on-3-karbonitrilu obecného vzorce IV. Metody přípravy nitrilu obecného vzorce IV a souvisejících pyridonů jsou popsány v části a příkladu 1 (cyklizační metoda A), části a příkladu 2 (cyklizační metoda B) a části a příkladu 3 (cyklizační metoda C). V případě, že se cyklizační reakcí může získat více než jeden produkt, může být selektivita cyklizační reakce pro požadovaný produkt regulována volbou cyklizační (a formylační) metody. Tak například cyklizace fenylacetonu provedená cyklizační metodou A poskytuje 6-methyl-5-fenylpyrid-2-on-3-karbonitril (část a příkladu 60); cyklizace fenylacetonu provedená cyklizační metodou C však poskytuje 6-benzylpyrid-2-on-3-karbonitril (část a příkladu 11). Hydrolýza kyano-skupiny sloučeniny obecného vzorce IV, provedená například zahříváním se 48% roztokem kyseliny bromovodíkové v kyselině octové (hydrolyzní metoda A, část b příkladu 1) nebo s roztokem hydroxidu sodného v tlakové nádobě (hydrolyzní metoda B, část b příkladu 2, poskytuje odpovídající karboxylový derivát obecného vzorce III. Pokud jde o sloučeninu, ve které R^6 znamená B.Y a Y znamená ethylenovou skupinu, může být tato sloučenina připravena s výhodou alternativní cestou přes kyselinu obecného vzorce III, jak je to například popsáno v příkladech 3 a 12. Cyklizace ketonu obecného vzorce $R^5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3$ takto poskytuje 6-methylpyridonový derivát obecného vzorce IVa.

Bis-metalace a následná alkylace činidlem, majícím například obecný vzorec $B \cdot CH_2 \cdot Br$ poskytují odpovídající nitril obecného vzorce IV, ve kterém Y znamená ethylenovou skupinu, jak je to například popsáno v příkladu 3.

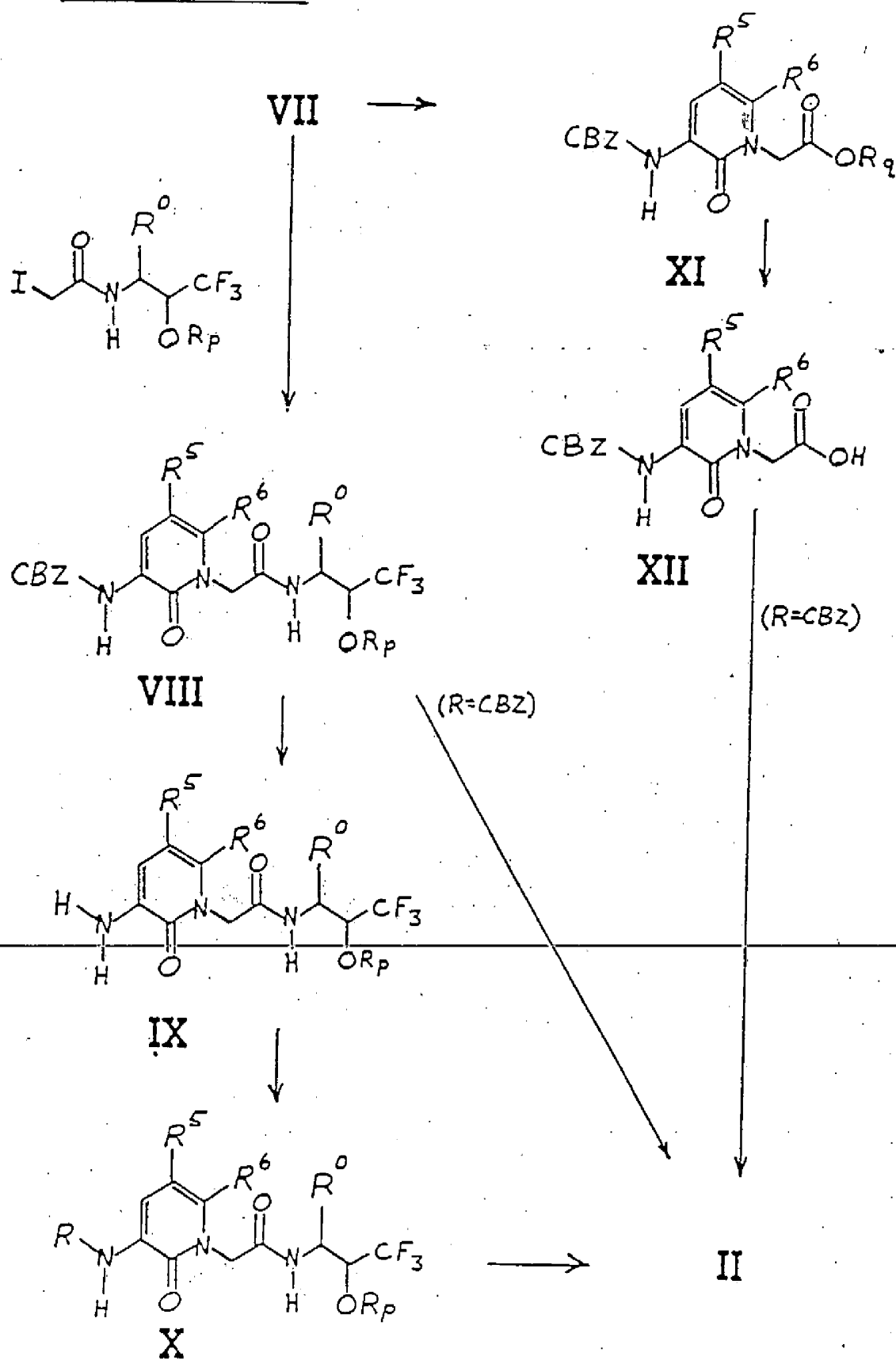
Alternativně bis-metalace 6-methylpyridonu obecného vzorce IVa následovaná kondenzací s aldehydem obecného vzorce $B \cdot CHO$ poskytuje, jak je to například popsáno v příkladu 12, pyrid-2-on-3-karbonitril obecného vzorce IVb, který může být konvertován kyselou hydrolýzou a dehydratací na odpovídající kyselinu pyrid-2-on-3-karboxylovou obecného vzorce III,

ve kterém Y znamená trans-vinylenovou skupinu.

Kyselina obecného vzorce III může být převedena na odpovídající isokyanát obecného vzorce VI konvenční metodou, například za použití difenylfosforylazidu v inertním rozpouštědle, jak je to popsáno v části c příkladu 1. Výhodně se isokyanát neizoluje, ale převede se na benzylurethan obecného vzorce VII, jak je to rovněž uvedeno v reakčním schematu I. Odborníkovi v tomto oboru je zřejmé, že obecně působením zvoleného alkoholu nebo aminu obecného vzorce A.X.H, ve kterém X znamená oxy-skupinu nebo imino-skupinu, na isokyanát obecného vzorce VI se získá odpovídající produkt obecného vzorce VIIa, ve kterém X znamená oxy-skupinu nebo imino-skupinu a že produkt obecného vzorce VIIa může být převeden na alkohol obecného vzorce II za použití jednoho z níže uvedených způsobů. (Isokyanát obecného vzorce VI může být rovněž podroben intramolekulární cyklizaci na atomu kyslíku v poloze 2 pyridonu, čímž se vytvoří odpovídající cyklický karpamát a tento karpamát může obdobně poskytnout odpovídající sloučeninu obecného vzorce VII nebo obecného vzorce VIIa).

Zpracování substituovaného aminopyridonu obecného vzorce VII (nebo VIIa) na odpovídající alkoholový meziprodukt obecného vzorce II může být provedeno sekvencí reakčních stupňů ilustrovaných na následujícím reakčním schematu II.

Reakční schema II



Alkylace sloučeniny obecného vzorce VII jođacetamido-
vým derivátem, jak je to například popsáno v části d příkladu
1 pro sloučeninu, ve které R^0 znamená isopropylovou skupinu,
poskytuje 1-substituovaný pyridon obecného vzorce VIII, ve
kterém R_p znamená ochrannou skupinu alkoholové funkce, vhodně
terc.butyldimethylsilylovou skupinu. (Rovněž je získán odpoví-
dající 2-alkoxypyridin resultující z O-alkylace. Jestliže má
 R^6 tendenci k bráněné rotaci, například v případě, kdy R^5 zname-
ná methylovou skupinu a R^6 znamená fenylovou skupinu, jako je
tomu v příkladu 9, nebo například v případě, že R^5 znamená
atom vodíku a R^6 znamená 2-chlorfenylovou skupinu, jako je to-
mu v příkladu 21, potom se zvýší poměr N-alkylovaného produktu
k O-alkylovanému produktu). Je-li žádoucí alkohol obecného
vzorce II, ve kterém R znamená benzyloxykarbonylovou skupinu,
může být tento produkt získán přímo ze sloučeniny obecného
vzorce VIII odstraněním ochranné skupiny R_p , například desily-
lační reakcí, popsanou v části e příkladu 1.

V případě, že je žádoucí připravit alkohol obecného
vzorce II s různými významy obecného substituentu R, potom
může být odstraněna benzyloxykarbonylová skupina sloučeniny
obecného vzorce VIII konvenční metodou, například hydrogenolýzou,
jak je to popsáno v části a příkladu 14, za vzniku odpovída-
jícího 3-aminopyridonu obecného vzorce IX. 3-Aminopyridon obec-
ného vzorce IX může být potom acylován za použití konvenční
metody za vzniku odpovídajícího pyridonu obecného vzorce X.
Konvenční acylační metody zahrnují použití acylhalogenidů
(jak je to například popsáno při acylační metodě A v části
b příkladu 14), použití karboxylové kyseliny a kopulačního
činiđla (jak je to například popsáno při acylační metodě B
v části a příkladu 15), použití isokyanátu za účelem získání
sloučeniny, ve které X znamená imino-skupinu (jak je to na-
příklad popsáno při acylační metodě v části a příkladu 16) a
použití trifosgeňu (bis(trichlormethyl)karbonát) s alkoholem
obecného vzorce A.OH nebo aminu obecného vzorce A.NH₂ a bází,
jakou je například triethylamin (jak je to například popsáno
při acylační metodě D v části e příkladu 22). Finální odstranění

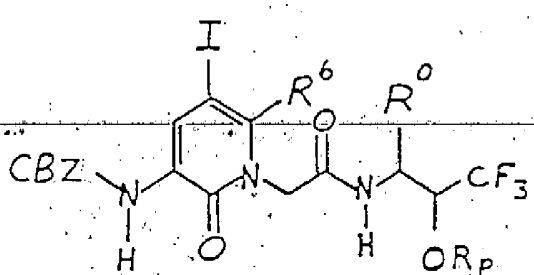
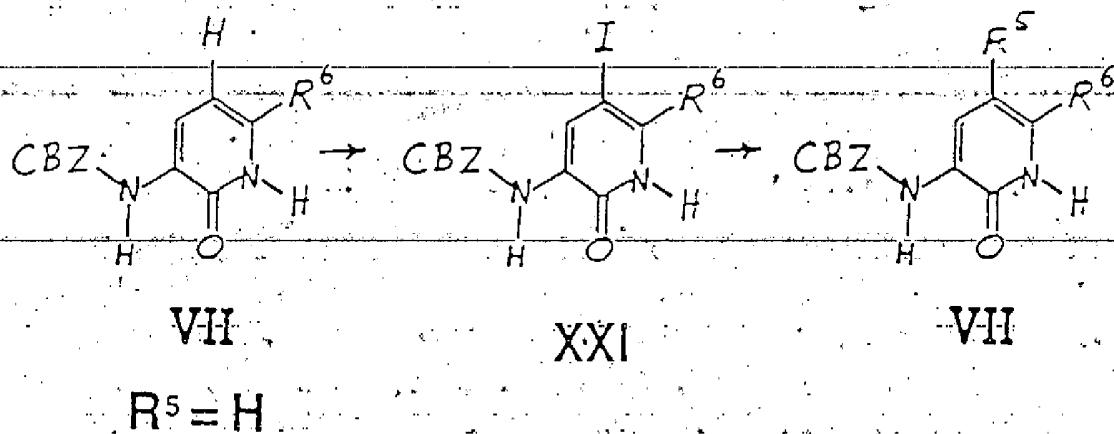
ochranné skupiny alkoholové funkce R_p sloučeniny obecného vzorce X poskytne odpovídající alkohol obecného vzorce II. Místo deprotekčního postupu popsaného v příkladu 1 (část a) může být výhodné použít alternativní pufovanou deprotekční metodu, popsanou v části b příkladu 19.

V reakčním schématu II je rovněž zahrnut jiný způsob, který obchází nezbytnost alkoholového deprotekčního stupně. Pyridon obecného vzorce VII (nebo VIIa) může být alkylován například ethyl- nebo terc.butyljodacetátem za vzniku odpovídajícího esteru obecného vzorce XI, ve kterém R_q znamená vhodně odstranitelnou ochrannou skupinu kyselinové funkce, například ethylovou nebo terc.butylovou skupinu. Odstranění ochranné skupiny kyselinové funkce esteru obecného vzorce XI konvenční metodou, například báží katalyzovanou hydrolýzou nebo kyselinou katalyzovanou eliminací, jak je to například popsáno v části f příkladu 3, poskytuje odpovídající kyselinu obecného vzorce XII. Kyselina obecného vzorce XII může být kopulována s 3-amino-1,1,1-trifluor-4-methyl-2-pentanolem, jak je to například popsáno v části g příkladu 3, za vzniku odpovídajícího alkoholu obecného vzorce II.

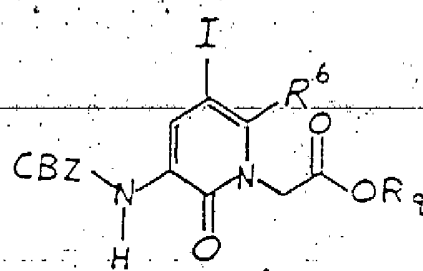
Alternativní postup přípravy kyselinového meziprojektu obecného vzorce XII vychází z ketonů obecného vzorce $R^5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot R^6$ a zahrnuje novou syntézu pyridonu, která může být výhodným způsobem, jak je to popsáno v částech d až i příkladu 49, pro konverzi acetofenonu na kyselinu 3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyloctovou. Kopulace provedená za účelem získání odpovídajícího alkoholu obecného vzorce II, 2-(3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamidu, je rovněž popsána v části j příkladu 49.

Syntézní postupy zahrnující křížovou kopulační reakci pro zavedení obecného substituentu R^5 do meziprojektových sloučenin jsou ilustrovány v následujícím reakčním stupni III.

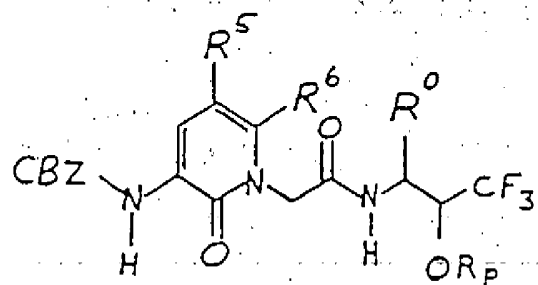
Reakční schema III



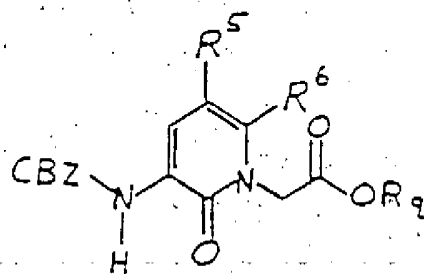
XXII



XXIII



VIII



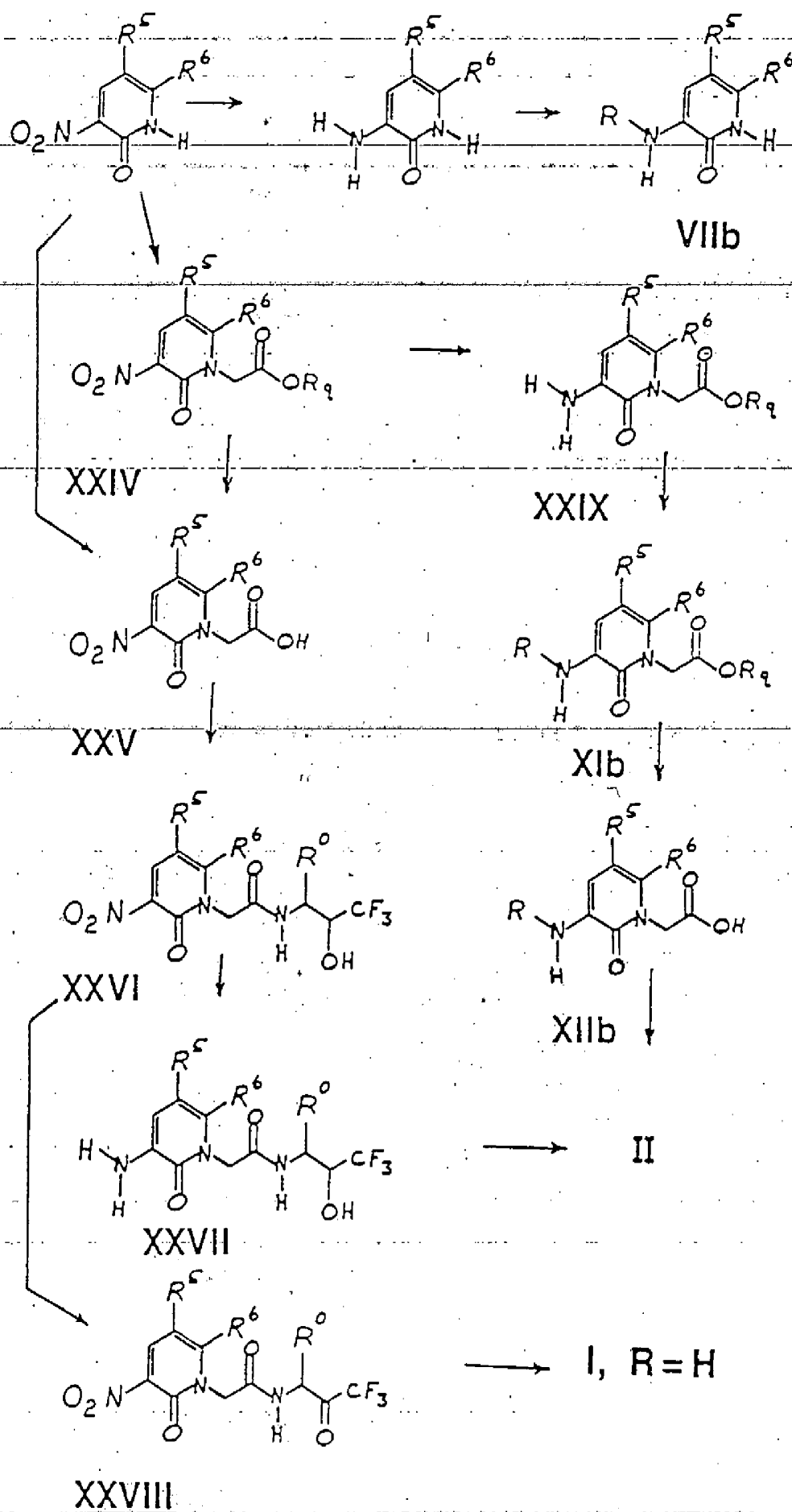
XI

Tyto postupy mohou být výhodné v případě, kdy R^5 znamená B.Y- a Y znamená methylenovou, ethylenovou nebo trans-vinylenovou skupinu. Pyridon obecného vzorce VII, ve kterém R^5 znamená atom vodíku, může být takto převeden na odpovídající 5-jodpyridon obecného vzorce XXI působením jodačnického činidla, například jodsukcinimidu. Příslušný halogenid, například bromid obecného vzorce $B.CH_2.Br$, může být převeden na odpovídající organozinkové činidlo, například $B.CH_2.Zn.Br$, působením zinkového prachu v tetrahydrofuranu a křížově kopulován s jodidem obecného vzorce XXI za použití paladiového katalyzátoru, jakým je dichlor/1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen/-paladium(II) za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce VII, ve které R^5 znamená B.Y- a Y znamená methylenovou skupinu. Obdobná křížová kopulace, při které se používá bromid obecného vzorce $B.Y.Br$, ve kterém Y znamená trans-vinylenovou skupinu, může být použita pro převedení jodidu obecného vzorce XXI na odpovídající sloučeninu obecného vzorce VII, ve kterém R^5 znamená B.Y- a Y znamená transvinylenovou skupinu. Ve vhodném stádiu syntézy může být sloučenina, ve které R^5 znamená B.Y- a Y znamená trans-vinylenovou skupinu, hydrogenována za vzniku odpovídající sloučeniny, ve které R^5 znamená B.Y- a Y znamená ethylenovou skupinu.

Alternativně může být jodid obecného vzorce XXI alkylován za vzniku odpovídajícího jodidu obecného vzorce XXII nebo XXIII, který může být dále křížově kopulován postupem, který již byl výše popsán pro přípravu odpovídající sloučeniny obecného vzorce VIII nebo XI.

Alternativní syntézní postup, při kterém 3-nitropyridon slouží jako prekurzor pro 3-aminopyridon, je ilustrován následujícím reakčním schématem IV.

Reakční schéma IV



Tyto postupy mohou být obzvláště užitečné v případě, kdy 3-nitro-deriváty jsou snadno dostupné, například v případě, kdy R^5 a R^6 znamenají atom vodíku. Jestliže se alternativně vychází z ketonu obecného vzorce $R^5.CH_2.CO.R^6$, potom může být odpovídající 3-nitropyrididon připraven postupem popsaným v částech a a b příkladu 185, kdy se vychází z 3-methoxykarbonylacetofenonu.

Přímá redukce nitro-skupiny a následná acylace získaného aminu poskytuje pyridon obecného vzorce VIIb, který může být převeden na odpovídající meziproduct obecného vzorce II za použití postupu, který je obdobný s postupem uvedeným v reakčním schematu II pro získání sloučeniny obecného vzorce VII. Použitím odlišného pořadí reakčních stupňů může být 3-nitropyridon nejdříve alkylován za vzniku esteru obecného vzorce XXIV. Takto získaný ester obecného vzorce XXIV může být převeden na odpovídající kyselinu obecného vzorce XXV.

~~Kyselina obecného vzorce XXV může být rovněž získána~~
allylací výchozího 3-nitro-pyridonu a následným oxidačním štěpením 1-allylové skupiny za použití manganistanu draselného. Kopulací s příslušným aminoalkoholem může být kyselina obecného vzorce XXV převedena na nitro-alkohol obecného vzorce XXVI. Uvedený nitro-alkohol obecného vzorce XXVI může být potom redukován za vzniku odpovídajícího 3-aminopyridonu obecného vzorce XXVII. Acylace 3-aminopyridonu obecného vzorce XXVII poskytuje odpovídající alkoholový meziproduct obecného vzorce II.

Kromě toho může být nitro-alkohol obecného vzorce XXVI oxidován na odpovídající nitro-keton obecného vzorce XXVIII. Redukce nitro-skupiny nitro-ketonu obecného vzorce XXVIII poskytne aminový meziproduct obecného vzorce V.

Analogický postup z nitro-sloučeniny obecného vzorce XXIV zahrnuje nejdříve redukci nitro-skupiny za vzniku odpovídající amino-sloučeniny obecného vzorce XXIX. Acylace sloučeniny obecného vzorce XXIX poskytuje sloučeninu obecného vzor-

ce XIb, která může být dále převedena na odpovídající sloučeninu obecného vzorce II za použití metody, která je obdobná s metodou popsanou v reakčním schématu II pro získání sloučeniny obecného vzorce XI, tj. konverze na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XIb a následné kopulace s nezbytným aminoalkoholem.

Trifluormethylaminoalkoholy potřebné pro výše popsané syntézní postupy mohou být připraveny známými postupy. Tak například 3-amino-1,1,1-trifluor-4-methyl-2-pentanol (ve formě jeho hydrochloridové soli) může být vhodně získán, postupem popsaným v příkladu 4 (jako jediný diastereomer) nebo v příkladu 6 (jako jediný enantiomer jediného diastereomeru) patentového spisu US 4 910 190.

Jestliže je žádoucí provést chirální syntézu sloučeniny obecného vzorce I, potom takovou syntézu poskytuje použití jediného enantiomeru ve v podstatě enantiomerně čisté formě a použití postupů a podmínek, při kterých nedochází k epimeraci v chirálním centru označeném v obecném vzorci I hvězdičkou.

V průběhu všech etap výše popsaných postupů může být žádoucí případné použití ochranných skupin. Za účelem vytvoření finální sloučeniny nebo požadovaného výchozího produktu může být potom ochranná skupina vhodným způsobem odstraněna. Jak je to zřejmé pro odborníka v tomto oboru, může být pořadí reakčních stupňů v sekvencích vedoucích k výchozím látkám a produktům podle vynálezu měněno podle toho, jak je to vhodné s ohledem na následné kopulční, racemizační, deprotekční a další postupy.

Použitelnost sloučeniny podle vynálezu nebo jejích farmaceuticky přijatelných solí (dále bude použito společného označení "sloučenina podle vynálezu) může být demonstrována standardními testy a klinickými studiemi, včetně testů a studií, které jsou uvedeny v následující části popisu.

Měření inhibičního účinku

Potence sloučeniny podle vynálezu ve funkci inhibitoru lidské leukocytové elastázy (HLE) na nízkomolekulárním peptidovém substrátu, methoxy-sukcinyl-alanyl-alanyl-propyl-valin-p-nitroanilidu, se stanoví postupem popsáným v patentovém spisu US 4 910 190. Potence inhibitoru je vyhodnocena získáním kinetického stanovení disociační konstanty K_i komplexu vytvořeného při interakci inhibitoru s lidskou leukocytovou elastázou. V případě, že se zjistí, že sloučenina podle vynálezu je "pomalu vázajícím" inhibitorem lidské leukocytové elastázy, potom se provedou speciální analytické metody za účelem přesného stanovení hodnot K_i odrážejících uvedenou potenci inhibičního účinku vůči lidské leukocytové elastáze, přičemž tyto speciální analytické metody jsou popsány v patentu US 4 910 190.

I když některé sloučeniny podle vynálezu, ve kterých R^5 a R^6 oba znamenají atomy vodíku, mají účinné hodnoty K_i v mikromolárním měřítku, pohybují se hodnoty K_i sloučenin podle vynálezu, které byly testovány, obecně kolem hodnoty asi 10^{-7} nebo jsou ještě mnohem nižší. Tak například pro sloučeninu popsanou v příkladu 167 byla naměřena hodnota K_i 39 nM.

Modelové akutní poranění plic

Modelový test s indukovanou rozedmou plic u pokusných zvířat zahrnuje intratracheální podání elastolytické proteázy za účelem pomalé progresivní destruktivní lese plic. Tyto lese jsou normálně vyhodnoceny několik týdnů až několik měsíců po uvedeném podání elastolytické proteázy. Nicméně tyto proteázy indukují rovněž lesi, která je patrná již v několika prvních hodinách po podání uvedené proteázy. Tato raná lese je nejdříve hemorrhagická a po uplynutí prvních 24 hodin po podání proteázy přechází do formy zánětové lese, která odezní během prvního týdne po uvedeném podání. Z cílem využití této rané lese pro vyhodnocení potence sloučenin podle vynálezu byl

použít následující testový model.

Jako pokusná zvířata jsou při tomto modelu použiti křečci, kteří se nejdříve mírně anestetizují Brevitalem. Těmto křečkům se potom přímo do průdušnice podá fosfátem pufrovaný fyziologický roztok (pH 7,4) a to buď samotný nebo s obsahem lidské leukocytové elastázy (HLE). Dvacetčtyři hodiny později se pokusná zvířata utratí, extrahují se jim plíce, které se pečlivě oddělí od vnější nepatřičné tkáně. Po stanovení mokré hmotnosti plic se plíce promyjí fosfátem pufrovaným fyziologickým roztokem a stanoví se celková množství vymytelných červených a bílých krvinek. Hodnoty mokrých hmotností plic, celkem vymytelných červených krvinek a celkem vymytelných bílých krvinek se po podání lidské leukocytové elastázy vynesou do grafu dávka-odezva.

Sloučeniny, které jsou účinné jako inhibitory lidské leukocytové elastázy mohou eliminovat nebo zmírnit intenzitu enzymem indukované lese, což se projeví ve snížení mokré hmotnosti plic a ve snížených hodnotách celkově vymytých červených i bílých krvinek a to ve srovnání s podáním pouze samotné lidské leukocytové elastázy.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být vyhodnoceny tak, že se podávají intratracheálně ve formě roztoků nebo suspenzí ve fosfátem pufrovaném fyziologickém roztoku (pH 7,4) a to buď současně s lidskou leukocytovou elastázou nebo různé doby před podání lidské leukocytové elastázy (400 μ g) nebo se dávkuje intravenózně nebo perorálně ve formě roztoků různé doby před podáním lidské leukocytové elastázy (100 μ g), přičemž se stanoví jejich použitelnost při inhibici lese indukované v plicích podáním lidské leukocytové elastázy.

Roztok sloučeniny podle vynálezu se vhodně připraví za použití 10% roztoku polyethylenglykolu 400 ve fosfátem pufrovaném fyziologickém roztoku nebo 10% roztoku polyethylenglykolu 400 ve vodě. V případě sloučeniny podle vynálezu, která je kyselá nebo bázičká, může být přidána báze (například

roztok hydroxidu sodného) nebo kyselina (například kyselina chlorovodíková) za účelem převedení této sloučeniny do roztoku. Sloučeniny podle vynálezu produkují statisticky významné snížení mokré hmotnosti plic a snížení celkového množství vymytých krvinek ve srovnání s případem, kdy je podána pouze samotná lidská leukocytová elastáza.

Akutní hemorrhagický test

Tento test je založen na pouhém monitorování hemorrhagie v plicích po intratracheálním podání lidské neutrofilní elastázy (HNE). Tato hemorrhagie je kvantifikována rozrušenými erythrocyty získanými v plicní promývací tekutině a srovnáním množství těchto erythrocytů s množstvím erythrocytů obsaženým v celkové krvi křečků. Přitom se použije následující metodika, která je analogická s metodikou, popsanou Fletcher-em a kol. v American Review of Respiratory Disease (1990), 141, 672-677. Sloučeniny podle vynálezu, u kterých má být demonstrována inhibiční účinnost in vitro, se připraví způsobem popsaným ve spojitosti s výše uvedeným modelovým akutním poraněním plic. Tyto sloučeniny se potom podávají perorálně samečkům syrských křečků v přesně stanovené době, například 30 nebo 90 minut před intratracheálním podáním 50 μ g/pokusné zvíře lidské neutrofilní elastázy ve 300 μ l fosfátem pufovaného fyziologického roztoku (pH 7,4). Čtyři hodiny po podání enzymu se pokusná zvířata utratí předávkováním pentobarbitalu sodného, otevře se jim hrudník a uextrahují se plice a průdušnice. Izolované plice se potom pomocí tracheální cévky promyjí třikrát 2 ml normálního fyziologického roztoku. Získané promývací tekutiny se sloučí, zaznamenají se jejich objemy (asi 5 ml) a uloží se při teplotě 4 °C až do okamžiku provedení stanovení.

Za účele stanovení množství krve v každém vzorku se promývací tekutiny nechají roztát a vzorky celkové krve křečků se sonifikují za účelem rozrušení erythrocytů a příslušným způsobem zředí do jamek mikrotitrační plotny s 96 jamkami.

Optické hustoty (OD - optical density) rozrušených promývacích tekutin a krevních vzorků se stanoví při vlnové délce 405 nm. Srovnáním optické hustoty testovaných vzorků s optickou hustotou standardní křivky získané z celkové krve křečků se stanoví (μ l krevní ekvivalenty) / (ml promývací tekutiny). Celkové μ l ekvivalenty získané krve se stanoví vynásobením získaného objemu promývací tekutiny uvedeným poměrem (μ l krevní ekvivalenty) / (ml promývací tekutiny) pro každý vzorek. Výsledky se vyjádří jako procentická inhibice hemorrhagie vzhledem ke kontrolní skupině pokusných zvířat, která byla ošetřena pouze uvedeným fosfátem pufrovaným fyziologickým roztokem, kdy je testovaná sloučenina podávána ve specifické dávce a ve specifickou dobu před podáním lidské neutrofilní elastázy.

Tak například sloučenina podle vynálezu, která je popsána v příkladu 167, způsobuje statisticky významnou inhibici hemorrhagie v případě, kdy je podána v dávce 5 mg/kg 30 minut před podáním lidské neutrofilní elastázy.

Při výše uvedených testech nebyla u sloučenin podle vynálezu pozorována žádná akutní toxicita.

Je třeba uvést, že uplatnění inhibiční účinnosti sloučenin podle vynálezu při modelovém akutním poranění plic a při akutním hemorrhagickém testu neznamena omezení účinku sloučenin podle vynálezu pouze na rozedmu plic, ale pouze demonstruje obecnou inhibiční účinnost sloučenin podle vynálezu in vivo vůči lidské neutrofilní elastáze.

Sloučeniny podle vynálezu, které byly výše uvedeným způsobem testovány, vykazují účinnost alespoň při jednom z výše uvedených testů, zahrnujících měření inhibičního účinku, modelové akutní poranění plic a akutní hemorrhagický test. Je třeba poznamenat, že zde vždy neexistuje přímá korelace mezi účinnostmi sloučenin měřenými jako hodnoty K_1 při měření inhibiční účinnosti a jako snížené hodnoty celkových vymytelných krvinek a snížené hmotnosti mokrých plic oproti podání samotné lidské leukocytové elastázy při modelovém akutním po-

ranění plic a mezi inhibicí hemorrhagie stanovenou při akutním hemorrhagickém testu.

Předmětem vynálezu je rovněž farmaceutická kompozice, je-
jíž podstata spočívá v tom, že obsahuje farmaceuticky účinné
množství sloučeniny podle vynálezu a farmaceuticky přijatelné
ředidlo nebo nosič. Jak již bylo uvedeno výše, je dalším zna-
kem vynálezu způsob použití sloučeniny podle vynálezu při léčení
nemoci nebo stavů u savců, zejména u člověka, u kterých se
uplatňuje lidská leukocytová elastáza.

Sloučenina podle vynálezu může být podána teplokrevné-
mu živočichu, zejména člověku, který potřebuje léčení nemoci,
u které se uplatňuje lidská leukocytová elastáza, ve formě
konvenční farmaceutické kompozice, jejichž typy jsou obecně
popsány v patentu US 4 910 190. Výhodným způsobem podání je
podání prostřednictvím práškového nebo kapalného aerosolu. V
práškové formě může být sloučenina podle vynálezu podána stej-
ným způsobem jako cromolyn-sodium, který je rozprašován turbo-
inhalačním zařízením Spinhaler, které je komerčně dostupné u
firmy Fisons Corp., Bedford, Massachusetts, v množství 0,1 až
50 mg/kapsle, přičemž průměrnému člověku se denně podává 1 až
8 takových kapslí.

Každá kapsle určená pro použití v uvedeném turbo-inha-
lačním zařízení obsahuje požadované množství sloučeniny podle
vynálezu, přičemž zbytek obsahu kapsle mající hmotnost 20 mg
je tvořen farmaceuticky přijatelným nosičem, jakým je napří-
klad laktóza.

V případě kapalného aerosolu může být sloučenina podle
vynálezu podávána prostřednictvím mlhového rozprašovače, jakým
je například mlhový rozprašovač Retec, ve kterém se roztok
účinné látky rozprašuje stlačeným vzduchem. Tento aerosol
může být například podáván jednou až asi osmkrát denně násle-
dujícím způsobem: rozprašovač se naplní roztokem sloučeniny
podle vynálezu, například 3,5 ml roztoku obsahujícího 10 mg/ml
účinné látky. Roztok v mlhovém rozprašovači se rozpráší tlako-

vým vzduchem a pacient normálně dýchá (respirační objem) po dobu osmi minut s rozprašovačem v ústech.

Alternativně mohou být sloučeniny podle vynálezu podávány perorálně nebo parenterálně, včetně subkutánního podání pomocí osmotického čerpadla. Sloučenina podle vynálezu může být vhodně formulována v perorálních a parenterálních dávkovacích formách, obsahujících asi 10 až 250 mg v dávkovací jednotce sloučeniny podle vynálezu a dále konvenční vehikulum, excipient, pojivo, konzervační činidlo, stabilizátor aromatizační přísadu a další látky přijatelné ve farmaceutické praxi, které jsou například popsány v patentu US 3 755 340.

Za účelem parenterálního podání by měly být aplikovány 1 ml až 10 ml intravenózní, intramuskulární nebo subkutánní injekce obsahující asi 0,02 mg až 10 mg/kg tělesné hmotnosti sloučeniny podle vynálezu, přičemž tyto injekce by měly být aplikovány 3- nebo 4-krát denně. Tato injekce bude obsahovat sloučeninu podle vynálezu ve vodném isotonickém sterilním roztoku nebo suspenzi, případně společně konzervačním činidlem, jakým je fenol, nebo solubilizačním činidlem, jaký je kyselina ethylendiamintetraoctová (EDTA).

Za účelem parenterálního podání nebo použití ve formě aerosolu může být 10mg/ml vodná formulace sloučeniny podle vynálezu připravena například rozpuštěním sloučeniny podle vynálezu (10 mg), primárního fosforečnanu sodného (USP, 0,74 mg), chloridu sodného (USP, 4,50 mg) a dostatečného množství 1N roztoku hydroxidu sodného nebo 0,05M roztoku primárního fosforečnanu sodného k dosažení pH 7,0 až 7,5 v dostatečném množství vody (USP) k získání objemu 1,0 ml (1,01 g), následnou aseptickou filtrací a sterilním skladování za standardních podmínek.

Obecně bude sloučenina podle vynálezu podávána lidem v denní dávce, která například činí 5 až 100 mg sloučeniny podle vynálezu ve formě aerosolu nebo 50 až 1000 mg sloučeniny podle vynálezu při intravenózní aplikaci, nebo při kombinaci

ci obou uvedených forem. Je však samozřejmé, že každá konkrétní podaná dávka bude v souladu s vžitou lékařskou praxí záviset na charakteru a závažnosti léčené nemoci, na konkurentní terapii a na stáří, hmotnosti a pohlaví pacienta, který takové léčení podstupuje. Je rovněž samozřejmé, že mohou být použita ekvivalentní množství farmaceuticky přijatelných solí sloučenin obecného vzorce I.

Metodika podávání inhibitorů lidské leukocytové elastázy a ohodnocení pacientů je popsána v evropských patentových přihláškách 458535, 458536, 458537 a 463811 pro léčení nebo prevenci cystické fibrosy, ARDS, bronchitidy a hemorrhagie sdružené s akutní nelymfocytární leukémií nebo její terapií. Sloučeniny podle vynálezu mohou být použity pro léčení uvedených nemocí nebo stavů obdobným způsobem a to buď samotné nebo v kombinaci s dalšími terapeutickými činidly, která jsou obvykle indikována pro léčení takovýchto nemocí. Při terapii nebo profylaxi vaskulárních chorob nebo souvisejících stavů u savců, při kterých se uplatňují neutrofily, mohou být sloučeniny podle vynálezu vhodně podány parenterálně a to buď samotné nebo současně nebo postupně s dalšími terapeuticky účinnými činidly, která se obvykle podávají v souvislosti s těmito stavy.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezuji rozsah vynálezu, který je jednoznačně definován formulací patentových nároků. V těchto příkladech, pokud není výslovně uvedeno jinak:

- i) teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia ($^{\circ}\text{C}$);
operace prováděné při pokojové nebo okolní teplotě se provádí při teplotě z teplotního rozmezí od 18 do 25 $^{\circ}\text{C}$;
- ii) organické roztoky se suší nad bezvodým síranem sod-

ným; odpaření rozpouštědel se provádí za použití rotační odparky za sníženého tlaku (600 až 4000 Pa) při teplotě lázně nejvýše 60 °C;

iii) pod chromatografií je míněna "mžiková chromatografie" (podle Still-a) prováděná na silikagelu Merck Kieselgel (číslo artiklu 9385 u firmy Merck, Darmstadt, Spolková republika Německo); chromatografie na tenké vrstvě (TLC) se provádí na deskách s 0,25 mm silnou vrstvou silikagelu GHLF (číslo artiklu 21521 u firmy Analtech. Newark, DE, USA);

iv) obecně se průběh reakcí sleduje pomocí chromatografie na tenké vrstvě a reakční doby jsou uvedeny pouze pro ilustraci;

v) teploty tání jsou nekorigované a zmínka "(za rozkladu)" znamená, že při tání dochází k rozkladu produktu; uvedené teploty tání jsou teplotami tání produktů připravených popsáním způsobem; polymorfie může způsobit izolaci materiálů s odlišnými teplotami tání v různě připravených preparátech;

vi) finální produkty mají uspokojivá nukleární magneticko-rezonanční spektra (NMR) a v případě, kdy byly analyzovány mžikovou chromatografií, byly shledány v podstatě čistými;

vii) výtěžky jsou uvedeny pouze pro ilustraci a nepředstavují nezbytně výtěžky, kterých by se dosáhlo optimalizací způsobu přípravy; v případě, že je žádoucí větší množství produktu, způsob přípravy se zopakuje;

viii) v případě, že jsou uvedena nukleární magneticko-rezonanční spektra; potom jsou uvedena ve formě hodnot δ pro majoritní diagnostické protony

v ppm vzhledem k tetramethylsilanu (TMS), použitému ve funkci vnitřního standardu, přičemž stanovení je provedeno při 250 MHz za použití DMSO- d_6 jako rozpouštědla; v uvedených spektrech jsou použity pro konfiguraci signálů konvenční zkratky; v případě spekter AB jsou uvedeny přímo pozorované posuny;

ix) chemické symboly mají své obvyklé významy, přičemž je použito jednotek a symbolů SI;

x) snížené tlaky jsou uvedeny jako absolutní tlaky v pascálech (Pa); zvýšené tlaky jsou uvedeny jako naměřené tlaky v MPa;

xi) poměry rozpouštědel jsou uvedeny v objemových poměrech;

xii) ~~hmotová spektra (MS) byla stanovena při elektronové energii 70 elektronvoltů v chemickém ionizačním~~
modu za použití přímé expoziční sondy; je-li to uvedeno, byla ionizace provedena elektronovou srážkou (EI) nebo bombardováním rychlými atomy (FAB); obecně jsou uvedeny pouze píky, které indikují základní hmotu; a

xiii) v případě, že je použito vysokotlaké kapalinové chromatografie (HPLC), potom je t_R (retenční doba) uvedena v minutách, FR (prutoková rychlost) je uvedena v ml/min, Col A je analytickou kolonou Zorbax ODS (4,6 mm x 25 cm) a Col B je analytická kolona Zorbax C-8 (4,6 mm x 35 cm); rozpouštědlový systém A je systémem tvořeným směsí vody, acetonitrilu, tetrahydrofuranu a kyseliny trifluoroctové v objemovém poměru 55:35:15:0,1.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1.

2-(3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-
N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

K roztoku 2-(3-benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamidu (0,78 g) v bezvodém dimethylsulfoxidu (4 ml) a toluenu (4 ml) se přidá 1-(3-dimethylaminopropylpropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (2,81 g) a kyselina dichloroctová (0,48 ml). Reakční směs se míchá přes noc, načež se zředí ethylacetátem (100 ml), postupně promyje 10% kyselinou chlorovodíkovou (dvakrát), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (dvakrát) a solankou, vysuší a odpaří, přičemž se získá bělavý pevný produkt (0,75 g). Po mžikové chromatografii, při které se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a ethylacetátu v objemovém poměru 95:5, a vysušení ve vakuové sušárně přes noc se získá požadovaná sloučenina ve formě bělavého pevného produktu.

Výtěžek: 0,53 g.

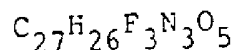
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,29$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 20:1),

vysokotlaková chromatografie: $t_R=7,19$, $FR=3,0$ (Col A, rozpouštědlový systém A),

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

0,83(d,3,J=6,8),
0,89(d,3,J=6,7),
2,10-2,21(m,1),
4,46(d,1,J=16),
4,54(d,1,J=16),
4,63(t,1,J=6),
5,19(s,2),
6,23(d,1,J=7,6),
7,33-7,49(m,10),
7,92(d,1,J=7,6),
8,55(s,1),
8,74(d,1,J=7,0),

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	61,24	4,95	7,94
nalezeno	61,17	5,06	7,91.

2-(3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamidový meziprodukt může být připraven následujícím způsobem:

a) 6-Fenylpyrid-2-on-3-karbonitril

Roztok acetofenonu (30,6 g) a N,N-dimethylformamiddimethylacetalu (94% hmotn., 100 g) v acetonitrilu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem přes noc. Reakční směs se potom ochladí, odpaří a vysuší za vakua přes noc, čímž se získá žlutý polopevný produkt (36,68 g). K roztoku tohoto produktu v dimethylformamidu (400 ml) se přidá kyanoacetamid (19,4 g) a methoxid sodný (27,18 g). Červenooranžový roztok se potom zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 5 hodin, ochladí se, zředí vodou (200 ml) a okyselí na asi pH 5 10% kyselinou chlorovodíkovou. Žlutá sraženina se odfiltruje a suší za vakua přes noc při teplotě 40 °C, čímž se získá 6-fenylpyrid-2-on-3-karbonitril.

výtěžek: 35,28 g,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,21$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 50:1),

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)

6,77(šir.d,1,J=6),

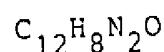
7,55(m,3),

7,80(m,2),

8,20(dd,1,J=0,8,J=7),

hmotové spektrum: $m/z=197(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	73,46	4,11	14,28
nalezeno	73,09	4,11	14,24.

Způsob přípravy 2-pyridonu, který byl výše popsán v příkladu 1a, je zde označován jako cyklizační metoda A.

b) Kyselina 6-fenylpyrid-2-on-3-karboxylová

Suspenze 6-fenylpyrid-2-on-3-karbonitrilu (8,54 g) ve směsi ledové kyseliny octové (100 ml) a 48% vodného roztoku kyseliny bromovodíkové (50 ml) se zahřívá přes noc na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se ochladí, zředí vodou (50 ml) a její hodnota pH se upraví 10% vodným roztokem hydroxidu sodného na asi 5. Vyloučená sraženina se odfiltruje, postupně promyje 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a vodou a suší přes noc za vaku, přičemž se získá kyselina 6-fenylpyrid-2-on-3-karboxylová.

Výtěžek: 8,49 g,

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)

7,02(d, 1, J=7,6),

7,58(m, 3),

7,85(m, 2),

8,42(d, 1, J=7,6),

hmotové spektrum: $m/z=216(M+1)$.

Způsob hydrolýzy 3-kyano-skupiny na 3-karboxylovou skupinu, který byl popsán výše v příkladu 1b, je zde označován jako hydrolyzní metoda A.

c) 3-Benzyl oxykarbonylamino-6-fenylpyrid-2-on

Ke kyselině 6-fenylpyrid-2-on-3-karboxylové (10, g) suspendované v bezvodém dioxanu (260 ml) se po kapkách rychle přidá triethylamin (7,8 ml) za intenzivního míchání a potom ještě difenylfosforylazid (11,1 ml). Tato suspenze se potom zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin za použití olejové lázně přehřáté na 120 °C. Potom se přidá benzylalkohol (9,58 ml) a směs se za míchání zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem přes noc. Suspenze se potom ochladí a odpaří. Rezultující polopevný produkt se suspenduje ve vodě (600 ml)

a zfiltruje. Pevný filtrační koláč se promyje 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (dvakrát), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Rozetřením s chloroformem se pevný produkt převede na olej, který ztuhne po přidání etheru, načež se rozpouštědla odsají. Po rekrystalizaci z chloroformu (600 ml) a methanolu (450 ml) se získá žlutý pevný produkt (2,42 g), který se rozetře s etherem a vysuší za vakua při teplotě 40 °C. Matečný louh se odpaří a zbytek se rekrystalizuje z chloroformu. Celkové množství izolovaného 3-benzyloxykarbonylamino-6-fenylpyrid-2-onu činí 4,75 g.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f = 0,76$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 20:1), $R_f = 0,32$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 10:1),

nukleární magnetickorezonanční spektrum:
(300 MHz)

5,19(s,2),
6,61(d,1,J=7,6),
7,33-7,49(m,8),
7,70(m,2),
7,93(d,1,J=7,6),
8,47(s,1).

d) 2-(3-Benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyl dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid

K suspenzi hydridu sodného (0,14 g) v bezvodém dimethylformamidu (50 ml) se přidá 3-benzyloxykarbonyl-6-fenylpyrid-2-on (1,7 g). Po 15 minutovém míchání se ke kalnému oranžovému roztoku přidá N-(2-terc.butyl dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-2-jodacetamid (2,65 g) a získaná směs se míchá přes noc. Tato směs se potom zředí 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (125 ml) a extrahuje ethylacetátem (dvakrát 150 ml). Sloučené extrakty se promyjí 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a vodou (dvakrát), vysuší a odpaří, přičemž se získá oranžovohnědý sklovitý produkt. Pře-

čištěním mřížkovou chromatografií (eluční gradient: 1 až 4% roztok ethylacetátu v dichlormethanu) a sušením za vakua přes noc se získá N-alkylovaný produkt, 2-(3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid.

Výtěžek: 0,97 g (28 %),

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,35$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 97:3),

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)

0,08(s,3),
0,10(s,3),
0,81(d,3,J=6,6),
0,86(s,9),
0,93(d,3,J=6,6),
1,67-1,78(m,1),
3,81(t,1,J=10),
4,22-4,40(m,2),
4,64(šir.d,1,J=15),
5,19(s,2),
6,22(d,1,J=7,6),
7,33-7,48(m,10),
7,63(d,1,J=9,9),
7,92(d,1,J=7,6),
8,53(s,1).

Rovněž byl získán O-alkylovaný produkt, 2-(3-benzyloxykarbonylamino-6-fenylpyrid-2-yloxy)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid.

Výtěžek: 2,11 g (62 %),

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,61$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 97:3),

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)

0,01(s,3),
0,07(s,3),
0,75(s,9),
0,77(d,3,J=6,6),
0,89(d,3,J=6,6),
1,67-1,81(m,1),

3,84(t,1,J=10),
 4,26(m,1),
 4,81(d,1,J=15),
 5,14(d,1,J=15),
 5,20(s,2),
 7,35-7,48(m,9),
 7,62(d,1,J=8),
 7,99(dd,2,J=1,6,J=8,4),
 8,12(d,1,J=8),
 9,31(s,1),

hmotové spektrum: $m/z=646(M+1)$ (rovněž byla získána směsná frakce: 0,25 g (7 %)).

e) 2-(3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

K roztoku 2-(3-benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidu (0,96 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (8 ml) se přidá tetrabutylamóniumfluorid (1M v tetrahydrofuranu, 1,62 ml) a získaná směs se míchá po dobu 4,5 hodiny. Reakční směs se zředí ethylacetátem (75 ml), promyje vodou (dvakrát) a solankou a vysuší a odpaří, přičemž se získá žlutý pěnovitý produkt. Po přečištění mžíkovou chromatografií, při které se jako eluční soustava použije směs ethylacetátu a chloroformu (zprvu v objemovém poměru 5:95 a potom v objemovém poměru 10:90), a sušení přes noc za vakua se získá 2-(3-benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid ve formě bílého pevného produktu.

Výtěžek: 0,793 g,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,19$ (chloroform/ethylacetát v objemovém poměru 20:1),

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)

0,81(d,3,J=6,7),
 0,88(d,3,J=6,7),
 1,67-1,84(m,1),

3,82(t,1,J=8,8),
4,0-4,17(m,1),
4,34(d,1,J=15),
4,50(m,1),
5,18(s,2),
6,20(d,1,J=7,7),
6,49(d,1,J=7),
7,31-7,47(m,10),
7,86(d,J=9,7),
7,91(d,1,J=7,7),
8,53(s,1),

hmotové spektrum: $m/z=532(M+1)$.

Jodid použitý ve stupni d se připraví následujícím způsobem:

f) 2-Chlor-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

K roztoku 3-amino-1,1,1-trifluor-4-methyl-2-pentanolhydrochloridu (20 g) v čerstvě destilovaném tetrahydrofuranu (480 ml) se pod atmosférou dusíku přidá 4-methylmorfolin (21,8 ml), což má za následek vyloučení bílé sraženiny. Ke směsi se potom v průběhu jedné hodiny po kapkách přidá roztok chloracetylchloridu (7,7 ml) v čerstvě destilovaném tetrahydrofuranu (40 ml) a získaná směs se míchá přes noc. Reakční směs se potom zředí ethylacetátem a zfiltruje za účelem odstranění pevného podílu. Filtrát se promyje 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom solankou. Odfiltrovaný pevný podíl se rozpustí ve vodě, získaná vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (dvakrát) a získané extrakty se promyjí stejně jako první extrakt. Organické fáze se sloučí, vysuší a odpaří, přičemž se získá 2-chlor-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)-acetamid ve formě oleje.

Výtěžek: 23,8 g.

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,70$ (dichlormethan/methanol

v objemovém poměru 95:5),

hmotové spektrum: $m/z=248(M+1)$ pro ^{35}Cl .

g) N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-2-chloracetamid

Výše uvedeným způsobem připravený a přímo použitý 2-chlor-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)-acetamid (23,79 g) se rozpustí v dichlormethanu (96 ml) a k získanému roztoku se přidá 2,6-lutidin (22,5 ml). Ke směsi se potom rychle po kapkách přidá terc.butyldimethylsilyltriflat (33 ml). Probíhá silně exotermní reakce za tvorby bílého kouře. Doporučuje se chlazení reakční směsi. Směs se míchá přes noc, načež se zředí ethylacetátem (500 ml) a promyje 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (dvakrát), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou. Ethylacetátový roztok se adsorbuje na silikagelu (120 ml) odpařením a chromatografuje za použití eluční soustavy tvořené směsí hexanu a ethylacetátu (gradient: 100:0, 93:7, 85:15 a 80:20 objemových dílů), přičemž se získá N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-2-chloracetamid ve formě bílého pevného produktu.

Výtěžek: 20,49 g,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,19$ (hexan/ethylacetát v objemovém poměru 9:1),

hmotové spektrum: $m/z=362(M+1)$, ^{35}Cl .

h) N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-2-jodacetamid

K roztoku jodidu sodného (19,3 g) v acetonu (130 ml) se přidá N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-2-chloracetamid (15,56 g). Získaná směs se míchá přes noc a žlutá reakční směs se zředí vodou (180 ml). Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a nasyceným vodným roztokem sirnatanu sodného a vysuší přes noc za vakua při teplotě 40°C . Potom, co spektrální data prokázala přítomnost,

výchozí látky, byl produkt opakovaně zpracován za výše uvede-
ných reakčních podmínek. Další zpracování již bylo stejné s
výjimkou spočívající v tom, že nebylo provedeno promytí sirna-
tanem. Po chromatografickém přečištění, při kterém byla jako
eluční soustava použita směs hexanu a ethylacetátu (eluční gra-
dient: 80:20 a 50:50 objemových dílů), a vysušení za vakua byl
získán N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopro-
pylpropyl)-2-jodacetamid.

Výtěžek: 17,91 g,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,30$ (hexan/ethylacetát v
objemovém poměru 9:1),

hmotové spektrum: $m/z=454(M+1)$ pro ^{35}Cl .

Příklad 2

2-/3-Benzoyloxykarbonyl-6-(4-methoxyfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-
1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

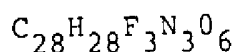
Za použití postupu, který je analogický s postupem podle
příkladu 1, s výjimkou spočívající v tom, že se při chromatografii
použije eluční soustava tvořená směsí dichlormethanu, ethyl-
acetátu a ethanolu v objemovém poměru 100:3:0,5, se 2-/3-benzyl-
oxykarbonylamino-6-(4-methoxyfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-
N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid oxiduje
za vzniku požadované sloučeniny.

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,16$ (dichlormethan/ethylace-
tát/ethanol v objemovém poměru 92:3:5),

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $T_R=6,82$, $FR=2$ (Col A,
acetonitril/voda v objemovém poměru 1:1),

hmotové spektrum: $m/z=560(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	60,13	5,04	7,51
nalezeno	59,85	5,19	7,13

2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(4-methoxyfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropyl)-acetamidový meziprodukt může být připraven následujícím způsobem:

a) 6-(4-Methoxyfenyl)pyrid-2-on-3-karbonitril

K míchané směsi bezvodého tetrahydrofuranu (60 ml), bezvodého etheru (60 ml) a methoxidu sodného (8,95 g) se v průběhu 35 minut po kapkách přidá roztok ethylformiátu (11,55 g), 4'-methoxyacetofenonu (10,06 g) a bezvodého tetrahydrofuranu (90 ml). Po ukončení přidavku se dělicí nálevka, ze které byl uvedený roztok ke směsi přikapáván, nahradí zpětným chladičem a směs se zahřívá na teplotu 40 °C (lázeň) po dobu 3 hodin. Zpětný chladič se potom nahradí destilační hlavou a směs se zahřívá na teplotu 90 °C (lázeň), přičemž se takto z reakční směsi oddestiluje podstatné množství rozpouštědel. Zbylá rozpouštědla se odpaří a ochlazený zbytek se rozpustí ve vodě (240 ml), načež se k získanému roztoku přidá kyselina octová za účelem nastavení pH roztoku na hodnotu 9. K roztoku se potom přidá kyanoacetamid (10,06 g) a získaná směs se zahřívá na teplotu 90 °C po dobu 18 hodin. Po ochlazení směsi se rozpouštědlo dekantuje od gumovitého zbytku. Zbytek se postupně rozetře s 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a chloroformem, načež se pevný podíl odfiltruje, promyje etherem a vysuší za vakua, přičemž se získá 6-(4-methoxyfenyl)pyrid-2-on-3-karbonitril.

Výtěžek: 2,97 g,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f = 0,50$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 4:96),

hmotové spektrum: $m/z = 227(M+1)$.

Způsob přípravy 2-pyridonu, který byl popsán v příkladu 2a, je zde označován jako cyklizační metoda B.

b) Kyselina 6-(4-methoxyfenyl)pyrid-2-on-3-karboxylová

Suspenze 6-(4-methoxyfenyl)pyrid-2-on-3-karbonitrilu (2,95 g) v 50% vodném roztoku hydroxidu sodného (hm./hm., 13 ml) se zahřívá přes noc v utěsněné tlakové nádobě na teplotu 140 °C. Reakční směs se potom ochladí na okolní teplotu a ponechá se v klidu po dobu 24 hodin. Reakční směs se zředí vodou (150 ml) a okyselí na hodnotu pH 1 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Pevný podíl se izoluje filtrací, promyje vodou (třikrát) a vysuší ve vakuové sušárně přes noc při teplotě 40 °C. Vysušená kyselina 6-(4-methoxyfenyl)pyrid-2-on-3-karboxylová nevyžaduje žádné další čištění.

Výtěžek: 3,22 g,

hmotové spektrum: $m/z=246(M+1)$.

Způsob hydrolýzy 3-kyano-skupiny na 3-karboxylovou skupinu, který byl popsán v příkladu 2b, je zde označován jako hydrolyzní metoda B.

c) 3-Benzoyloxykarbonyl-6-(4-methoxyfenyl)pyrid-2-on

Za použití postupu, který je analogický s postupem podle příkladu 1c, se kyselina 6-(4-methoxyfenyl)pyrid-2-on-3-karboxylová zpracuje difenylfosforylazidem a potom benzylalkoholem. Surový pevný podíl se suspenduje v dichlormethanu a promyje 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Po odfiltrování pevného podílu se získá surový produkt, který se dále čistí rozetřením s chloroformem za vzniku mírně znečištěného urethanu. Promytí výchozího dichlormethanového roztoku nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného poskytne další sraženinu čistého urethanu. Odpařením zbývajícího dichlormethanového roztoku a následným rozetřením zbytku s chloroformem se získá další část čistého urethanu, která se sloučí s dříve získanou čistou částí urethanu. Urethan se potom promyje horkou vodou a vysuší za vakua, přičemž se získá 3-benzoyloxykarbonylamino-6-(4-methoxyfenyl)pyrid-2-on.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,56$ (dichlormethan/ethylacetát/ethanol v objemovém poměru 95:3:2),

hmotové spektrum: $m/z=351(M+1)$.

d) 2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(4-methoxyfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid

Za použití postupů, který je ekvivalentní s postupem popsaným v příkladu 1d s výjimkou, že se provedou dvě následující čištění mžikovou chromatografií, při kterých se jako eluční soustava použije směs ethylacetátu a dichlormethanu (na počátku v objemovém poměru 1,5:100, potom v objemovém poměru 2,5:100 při druhé chromatografii), se 3-benzoyloxykarbonylamino-6-(4-methoxyfenyl)pyrid-2-on převede na 2-/3-benzoyloxykarbonylamino-6-(4-methoxyfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,26$ (ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 3:97),
hmotové spektrum: $m/z=676(M+1)$.

e) 2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(4-methoxyfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1e s výjimkou, spočívající v tom, že se vypustí chromatografie, se 2-/3-benzoyloxykarbonylamino-6-(4-methoxyfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid převede na 2-/3-benzoyloxykarbonylamino-6-(4-methoxyfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,52$ (ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 3:97),
hmotové spektrum: $m/z=562(M+1)$.

Příklad 3

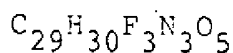
2-(3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenethyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1, a za použití eluční chromatografické soustavy tvořené směsí ethylacetátu a dichlormethanu v objemovém poměru 5:95 se 2-(3-benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenethyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropyl-propyl)acetamid oxiduje na požadovaný produkt.

Vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=6,16$, $FR=2,0$ (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 2:3),

hmotové spektrum: $m/z=588(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	62,57	5,42	7,54
nalezeno	62,31	5,47	7,42

Výchozí alkohol, který byl použit při výše uvedeném způsobu přípravy, se připraví následujícím způsobem:

a) 6-Methylpyrid-2-on-3-karbonitril

K míchané směsi methoxidu sodného (46,5 g) v bezvodém etheru (950 ml) (směs se míchá mechanickým míchadlem a chladí na lední lázni) se přidá směs acetonu (destilovaného v přítomnosti uhličitanu draselného pod dusíkovou atmosférou, 46,5 g) a ethylformiátu (destilovaného v přítomnosti oxidu fosforečného pod atmosférou dusíku, 59,6 g), přičemž tento přírůstek se provádí po kapkách v průběhu jedné hodiny. Po ukončení tohoto přírůstku se odstaví chladicí lázeň a reakční směs se ohřeje na okolní teplotu v průběhu jedné hodiny. Zpětný chladič se potom nahradí destilačním chladičem a těkavé podíly se oddestilují zahříváním na olejové lázni, jejíž teplota nepřestoupí -60°C . K pevnému zbytku se potom přidá roztok kyano-

acetamidu (67,0 g) ve vodě (400 ml) a piperidinacetát (připravený přidáním piperidinu k roztoku 8 ml ledové kyseliny octové ve 20 ml vody až k dosažení alkalické reakce na lakmus). Baňka se potom uzavře zpětným chladičem a směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Reakční směs se potom ochladí na okolní teplotu a okyselí na hodnotu pH 5 ledovou kyselinou octovou. Po ponechání v klidu přes noc při okolní teplotě se směs chladí na lední lázni po dobu asi 45 minut, načež se žlutý pevný produkt odfiltruje, promyje ledovou vodou (čtyřikrát) a vysuší za vakua v sušárně přes noc při teplotě 80 °C. Po krystalizaci z 50% (ob./obj.) ethanolu se získá 6-methylpyrid-2-on-3-karbonitril ve formě žluté pevné látky.

Výtěžek: 52,6 g,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,29$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 95:5),

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 2,27(s,3),
6,20(d,1,J=7,4),
8,01(d,1,J=7,4),

hmotové spektrum: $m/z=135(M+1)$.

Způsob přípravy 2-pyridonu, který byl popsán v příkladu 3a, je zde označován jako cyklizační metoda C.

b) 6-Fenethylpyrid-2-on-3-karbonitril

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v dále zařazeném příkladu 12a s výjimkou spočívající v tom, že se namísto benzaldehydu použije benzylbromid, se 6-methylpyrid-2-on-3-karbonitril alkyluje za vzniku 6-fenethylpyrid-2-on-3-karbonitrilu, který se promyje isopropanolem a etherem a vysuší za vakua.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,49$ (methanol/chloroform v objemovém poměru 3:97),

hmotové spektrum: $m/z=225(M+1)$.

c) Kyselina 6-fenethylpyrid-2-on-3-karboxylová

Za použití hydrolyzní metody A se 6-fenethylpyrid-2-on-

3-karbonitril hydrolyzuje na kyselinu 6-fenethylpyrid-2-on-karboxylovou, která se odfiltruje, promyje vodou a vysuší za vakua.

Hmotové spektrum: $m/z=244(M+1)$

d) 3-Benzylloxykarbonylamino-6-fenethylpyrid-2-on

Za použití metody, která je analogická s metodou popsanou v příkladu 1c, a izolací produktu filtrací, jeho promytím ethylacetátem a vysušením za vakua se kyselina 6-fenethylpyrid-2-on-3-karboxylová převede na 3-benzylloxykarbonylamino-6-fenethylpyrid-2-on.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,48$ (methanol/chloroform v objemovém poměru 4:96),

hmotové spektrum: $m/z=349(M+1)$.

e) Terc.butyl(3-benzylloxykarbonyl-2-oxo-6-fenethyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)acetát

Za použití postupu, který je analogický s postupem podle příkladu 1d, se 3-benzylloxykarbonylamino-6-fenethylpyrid-2-on (1,64 g) suspenduje v bezvodém dimethylformamidu (20 ml) a k takto získané suspenzi se potom přidá hydrid sodný (0,22 g 60% disperze v minerálním oleji). Získaná směs se míchá po dobu 1,5 hodiny a po uplynutí této doby se rozpustí všechny pevné podíly. Přidá se terc.butylbromacetát (0,92 g) a směs se míchá přes noc. Reakční směs se potom zředí vodou (100 ml) a extrahuje ethylacetátem (čtyřikrát). Extrakty se promyjí solankou, vysuší a odpaří. Zbytek se přečistí chromatograficky, přičemž se jako eluční soustava použije směs methanolu a dichlormethanu zpočátku v objemovém poměru 0:100 a potom v objemovém poměru 3:97). Z odpovídající frakce eluátu se získá terc.butyl-(3-benzylloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenethyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-acetát.

Výtěžek: 0,578 g,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,17$ (dichlormethan),

hmotové spektrum: $m/z=436(M+1)$.

Z chromatografického eluátu byl rovněž izolován odpovídající O-alkylovaný produkt.

Výtěžek: 0,512 g,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,61$ (dichlormethan).

f) Kyselina (3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenethyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)octová

K roztoku terc.butyl-(3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenethyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)acetátu (0,554 g) v dichlormethanu (čerstvě destilovaném v přítomnosti hydridu vápenatého) se přidá kyselina trifluoroctová (1,50 ml) a získaná směs se míchá přes noc, odpaří a vysuší za vakua, přičemž se získá kyselina (3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenethyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)octová.

Hmotové spektrum: $m/z=407(M+1)$.

g) 2-(3-Benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenethyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

Kyselina (3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenethyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)octová (0,50 g) se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml) společně s 3-amino-1,1,1-trifluor-4-methyl-2-pentanolhydrochloridem (0,25 g), 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridem (0,23 g), 4-methylmorpholinem (0,27 g) a 1-hydroxybenzotriazolhydrátem (0,47 g). Tato směs se míchá po dobu dvou dnů. Reakční směs se potom odpaří a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (50 ml) a 10% vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (25 ml). Vrstvy se oddělí a organická vrstva se promyje 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (dvakrát) a solankou, vysuší a odpaří, přičemž se získá pěnovitý produkt. Po chromatografii, při které se jako eluční soustava použije směs methanolu a dichlormethanu v objemovém poměru 4:96, se získá 2-(3-benzyloxykarbonyl-2-oxo-6-fenethyl-

1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropyl)-acetamid.

Výtěžek: 0,51 g,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,48$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 4:96),

hmotové spektrum: $m/z=560(M+1)$.

Příklady 4 až 12

Za použití postupů, které jsou analogické s postupem popsaným v příkladu 1, se oxidací odpovídajících alkoholů obecného vzorce II připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená benzyloxykarbonylovou skupinu a R^5 a R^6 mají dále uvedené významy.

Příklad 4

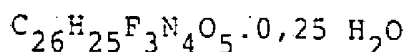
R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3-pyridylovou skupinu (chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v objemovém poměru 1,5:98,5),

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,24$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 3:97),

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=6,80$, FR=2,0 (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 1:1),

hmotové spektrum: $m/z=531(M+1)$,

elementární analýza:



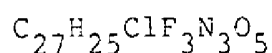
	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	58,37	4,80	10,47
nalezeno	58,36	4,89	10,27.

Alternativní syntéza této sloučeniny je popsána v příkladu 170.

Příklad 5

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 4-chlorfenylovou skupinu (chromatografická eluční soustava: chloroform/ethylacetát v

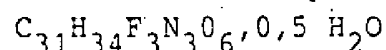
objemovém poměru 20:1),
 chromatografie na tenké v rstvě: $R_f=0,29$ (chloroform/ethylacetát v objemovém poměru 20:1,
 hmotové spektrum: $m/z=564(M+1)$ pro ^{35}Cl),
 elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	57,50	4,47	7,45
nalezeno	57,45	4,66	7,47.

Příklad 6

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3-terc.butoxyfenylovou skupinu (chromatografická eluční soustava: ethanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 0,25:2,5:97,25),
 chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,59$ (methanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 2:3:95),
 vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=5,54$, $FR=2,0$ (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 2:3),
 hmotové spektrum: $z/m=602(M+1)$,
 elementární analýza:



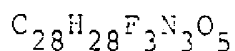
	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	60,98	5,78	6,88
nalezeno	60,96	5,69	6,66.

Příklad 7

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 4-methylfenylovou skupinu (eluční chromatografická soustava: ethanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 0,5:5:94,5 při první chromatografii a v objemovém poměru 0,25:2,5:97,25 při druhé chromatografii- byly tedy provedeny dvě chromatografie),
 chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,21$ (ethanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 0,5:5:94,5),
 vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=8,27$, $FR=1$ (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 2:3),

hmotové spektrum: $m/z=544(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	61,87	5,19	7,73
nalezeno	61,62	5,21	7,58.

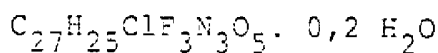
Příklad 8

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3-chlorfenylovou skupinu
(chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát
v objemovém poměru nejdříve 50:1 a potom 50:2),

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=9,36$; $FR=2,0$ (Col A,
voda/acetonitril v objemovém poměru 1:1),

hmotové spektrum: $m/z=564(M+1)$ pro ^{35}Cl ,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	57,13	4,52	7,40
nalezeno	57,07	4,55	7,30.

Příklad 9

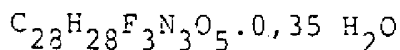
R^5 znamená methylovou skupinu, R^6 znamená fenylovou skupinu
(chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát/etha-
nol v objemovém poměru 95:5:1),

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,57$ (dichlormethan/ethyl-
acetát/ethanol),

vysokotlaká chromatografie: $t_R=5,84$, $FR=3,0$ (Col A, voda/ace-
tonitril v objemovém poměru 1:1),

hmotové spektrum: $m/z=544(M+1)$,

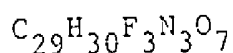
elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	61,16	5,26	7,73
nalezeno	61,13	5,31	7,53.

Příklad 10

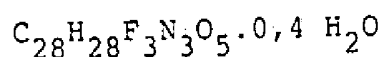
R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3,5-dimethoxyfenylovou skupinu (chromatografická eluční soustava: ethanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru zpočátku 0:0:1, potom 0:2:98 a nakonec 1:2:98 (eluční gradient)), chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,32$ (ethanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 1:2:97), vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=6,44$, $FR=3,0$ (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 1:1), hmotové spektrum: $m/z=590(M+1)$, elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	59,07	5,13	7,13
nalezeno	58,80	5,16	6,96.

Příklad 11

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená benzylovou skupinu (chromatografická eluční soustava: chloroform/ethylacetát v gradientu 30:1 až 20:1 objemových dílů), chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,31$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 50:1), hmotové spektrum: $m/z=544(M+1)$, elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	61,06	5,27	7,63
nalezeno	61,08	5,26	7,54.

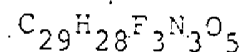
Příklad 12

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená trans-styrylovou skupinu (chromatografická eluční soustava: ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 5:95),

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,46$ (ethylacetát/dichloromethan v objemovém poměru 1:9),

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=6,48$; $FR=2$ (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 2:3),

hmotové spektrum:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	62,70	5,08	7,56
nalezeno	62,64	5,18	7,55

Odpovídající alkoholy obecného vzorce II pro příklady 4 až 12 se připraví následujícím způsobem.

Příklady 4a až 11a

Pyrid-2-on-3-karbonitrily nesoucí substituenty R^5 v poloze 5 a R^6 v poloze 6 se připraví z odpovídajících ketonů obecného vzorce $R^5.CH_2.CO.R^6$ za použití postupů, které jsou analogické s postupy výše popsaných cyklizačních metod.

Příklad 4a

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3-pyridylovou skupinu, cyklizační metoda A,

hmotové spektrum: $m/z=198(M+1)$.

Příklad 5a

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 4-chlorfenylovou skupinu, cyklizační metoda A,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,17$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 50:1),

hmotové spektrum: $m/z=231(M+1)$ pro ^{35}Cl .

Příklad 6a

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3-terc.butoxyfenylovou sku-

pinu,

cyklizační metoda A,

provedena chromatografie, při které byla použita eluční soustava tvořená směsí ethylacetátu a dichlormethanu v objemovém poměru 10:90, a následné rozetření s ethylacetátem a vysrážení dalšího podílu produktu přidáním hexanu k ethylacetátovému supernatantu,

hmotové spektrum: $m/z=269(M+1)$.

3'-terc.butoxyacetofenon použitý pro cyklizaci byl připraven následujícím způsobem.

Směs 3'-hydroxyacetofenonu (22,64 g), isobutylenu (300 ml) a koncentrované kyseliny sírové (1 ml) v bezvodém dichlormethanu (310 ml) se míchá v utěsněné tlakové nádobě při okolní teplotě po dobu 3 dnů. Po otevření tlakové nádoby po předcházejícím zavzdušnění se organická fáze promyje (10% vodný roztok hydroxiidu sodného, voda a solanka), vysuší a odpaří, přičemž se získá olek (25,95 g), který se přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a ethylacetátu, čímž se získá požadovaný 3'-terc.butoxyacetofenon.

Výtěžek: 22,62 g,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,55$ (ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 3:97),

hmotové spektrum: $m/z=193(M+1)$.

Příklad 7a

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 4-methylfenylovou skupinu, cyklizační metoda B,

po zfiltrování reakční směsi při pH asi 8 se izolovaný pevný podíl nejdříve míchá s 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a potom se rozetře s chloroformem a etherem před vysušením na vzduchu,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,43$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 20:1),

hmotové spektrum: $m/z=211(M+1)$.

Příklad 8a

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3-chlorfenylovou skupinu,
cyklizační metoda A, rozetření s etherem,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,22$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 95:5),
hmotové spektrum: $m/z=231(M+1)$.

Příklad 9a

R^5 znamená methylovou skupinu, R^6 znamená fenylovou skupinu,
cyklizační metoda A,
nukleární magnetickorezonanční spektrum:
(300 MHz)

1,96(s,3),
7,46-7,54(m,5),
8,15(s,1),
12,53(šir.s,1),

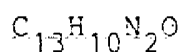
hmotové spektrum: $m/z=211(M+1)$.

Příklad 10a

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená dimethoxyfenylovou skupinu,
cyklizační metoda B,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,44$ (methanol/dichlormethan
v objemovém poměru 2:98),
hmotové spektrum: $m/z=257(M+1)$.

Příklad 11a

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená benzylovou skupinu,
cyklizační metoda C, provedena rekrystalizace z horkého ethanolu,
promytí etherem,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,44$ (chloroform/methanol v
objemovém poměru 20:1),
elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	74,27	4,79	13,32
nalezeno	74,20	5,01	13,31,
nukleární magnetickorezonanční spektrum:			
(300 MHz)			
		3,90(s,2),	
		6,16(d,1,J=7),	
		7,32(m,5),	
		8,03(d,1,J=7)	
		12,8(šir.,1),	

hmotové spektrum: $m/z=211(M+1)$.

Příklad 12a

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená trans-styrylovou skupinu: roztok bezvodého diisopropylaminu (6,6 ml, 4,77 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (200 ml) se v 500 ml baňce s kulatým dnem chladí pod atmosférou dusíku na lázni mající teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidá se roztok n-butyllithia (2,14 M v hexanech, 19,0 ml) a získaný roztok se míchá při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 20 minut. Potom se přidá 6-methylpyrid-2-on-3-karbonitril (2,50 g) v pevné formě. Po 5 minutovém míchání při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se reakční směs nechá ohřát na teplotu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom se směs míchá po dobu 2,5 hodiny při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, načež se k ní injekční stříkačkou přidá roztok čerstvě destilovaného benzaldehydu (1,90 ml, 198 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (4 ml) a oranžová reakční směs se míchá při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu dvou hodin, načež se nechá ohřát na okolní teplotu a při této teplotě se míchá přes noc. Směs se potom odpaří a zbytek se rozpustí ve vodě (100 ml). Vodná fáze se promyje etherem a petroletherem. Po okyselení 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH asi 3 se získá 6-(2-hydroxy-2-fenylethyl)pyrid-2-on-3-karbonitril ve formě žluté pevné látky (3,17 g), která se izoluje filtrací, promyje isopropanolem a etherem, vysuší za vakua a použije jako taková bez čištění v následujícím reakčním stupni;

hmotové spektrum: $m/z=241(M+1)$.

Příklady 4b až 11b

Pyrid-2-on-3-karboxylové kyseliny nesoucí substituent R^5 v poloze 5 a substituent R^6 v poloze 6 se připraví z odpovídajících pyrid-2-on-3-karbonitrilů za použití postupů, které jsou analogické s postupy výše popsanych hydrolyzních metod:

Příklad 4b

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3-pyridylovou skupinu,
hydrolyzní metoda A,
hmotové spektrum: $m/z=217(M+1)$.

Příklad 5b

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 4-chlorfenylovou skupinu,
hydrolyzní metoda A,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_F=0,33$ (chloroform/methanol/kyselina octová v objemovém poměru 50:1:stopy),
hmotové spektrum: $m/z=250(M+1)$ pro ^{35}Cl .

Příklad 6b

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3-terc.butoxyfenylovou skupinu,
hydrolyzní metoda B,
hmotové spektrum: $m/z=288(M+1)$.

Příklad 7b

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 4-methylfenylovou skupinu,
hydrolyzní metoda A,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_F=0,41$ (chloroform/methanol/kyselina octová v objemovém poměru 20:1:0,1),
hmotové spektrum: $m/z=230(M+1)$.

Příklad 8b

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3-chlorfenylovou skupinu,
hydrolyzní metoda A,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,99$ (chloroform/methanol/kyselina octová v objemovém poměru 85:10:5),
hmotové spektrum: $m/z=250(M+1)$ pro ^{35}Cl .

Příklad 9b

R^5 znamená methylovou skupinu, R^6 znamená fenylovou skupinu,
hydrolyzní metoda A,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,34$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 20:1),
hmotové spektrum: $m/z=230(M+1)$.

Příklad 10b

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3,5-dimethoxyfenylovou skupinu,
hydrolyzní metoda B,
hmotové spektrum: $m/z=276(M+1)$.

Příklad 11b

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená benzylovou skupinu,
hydrolyzní metoda A,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,42$ (dichlormethan/methanol/kyselina octová v objemovém poměru 50:1:stopy),
hmotové spektrum: $m/z=230(M+1)$.

Příklad 12b

6-(2-Hydroxy-2-fenylethyl)pyrid-2-on-3-karbonitril připravený postupem podle příkladu 12a (3,12 g) se suspenduje v ledové kyselině octové (27 ml) a 48% kyselině bromovodíkové (13 ml). Tato směs se přes noc zahřívá na teplotu varu pod zpět-

ným chladičem, ochladí a odpaří. Zbytek se suspenduje ve vodě a zalkalizuje 50% vodným roztokem hydroxidu sodného. Nerozpuštěný podíl se odstraní filtrací. Hodnota pH filtrátu se potom nastaví na asi 3 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučená sraženina se oddělí filtrací, promyje vodou a vysuší přes noc za vakua, přičemž se získá kyselina trans-6-styrylpyrid-2-on-3-karboxylová, která se bez dalšího čištění použije v následujícím reakčním stupni.

Výtěžek: 1,58 g,

hmotové spektrum: $m/z=242(M+1)$.

Příklady 4c až 12c

Za použití postupů, které jsou analogické s postupem, který byl popsán v příkladu 1s s výjimkou spočívající v tom, že se vypustí roztírání produktu, se z odpovídajících kyselin pyrid-2-on-3-karboxylových připraví 3-benzyloxykarbonylaminopyrid-1-ony nesoucí substituent R^5 v poloze 5 a substituent R^6 v poloze 6.

Příklad 4c

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3-pyridylovou skupinu, chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,70$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 9:1),
hmotové spektrum: $m/z=322(M+1)$.

Příklad 5c

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 4-chlorfenylovou skupinu, přečištění se provádí chromatograficky, přičemž se jako eluční soustava použije směs chloroformu a methanolu v objemovém poměru 50:1, nebo krystalizací z chloroformu, chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,72$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 20:1),
hmotové spektrum: $m/z=355(M+1 \text{ pro } ^{35}\text{Cl})$.

Příklad 6c

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3-terc.butoxyfenylovou skupinu, přečištění se provádí chromatograficky, přičemž se jako eluční soustava použije směs ethylacetátu a dichlormethanu v objemovém poměru 3:97,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,67$ (methanol/chloroform v objemovém poměru 4:96),
hmotové spektrum: $m/z=393(M+1)$.

Příklad 7c

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 4-methylfenylovou skupinu, přečištění se provádí rozetřením s chloroformem,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,14$ (chloroform/ethylacetát v objemovém poměru 50:1),
hmotové spektrum: $m/z=335(M+1)$.

Příklad 8c

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3-chlorfenylovou skupinu, přečištění se provádí rekrystalizací z horkého ethanolu a chloroformu,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,57$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),
hmotové spektrum: $m/z=355(M+1)$.

Příklad 9c

R^5 znamená methylovou skupinu, R^6 znamená fenyllovou skupinu, přečištění se provádí chromatograficky, přičemž se jako eluční soustava použije směs chloroformu a methanolu v objemovém poměru 50:1,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,35$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 50:1),
hmotové spektrum: $m/z=335(M+1)$.

Příklad 10c

R⁵ znamená atom vodíku, R⁶ znamená 3,5-dimethoxyfenylovou skupinu, čištění se provádí chromatograficky, přičemž se jako eluční soustava použije směs ethanolu, ethylacetátu a dichlormethanu v objemovém poměru 1:2:97, a následným rozetřením s etherem,

chromatografie na tenké vrstvě: R_f=0,48 (ethanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 2:3:95),

hmotové spektrum: m/z=381(M+1).

Příklad 11c

R⁵ znamená atom vodíku, R⁶ znamená benzylovou skupinu, čištění se provádí rekrystalizací z ethanolu,

chromatografie na tenké vrstvě: R_f=0,75 (chloroform/methanol v objemovém poměru 20:1), R_f=0,10 (hexan/ethylacetát v objemovém poměru 3:1),

hmotové spektrum: m/z=335(M+1).

Příklad 12c

Příklad 12c

R⁵ znamená atom vodíku, R⁶ znamená transstyrylovou skupinu,

filtrace a vysušení za vakua,

hmotové spektrum: m/z=347(M+1).

Příklady 4d až 12d

Za použití postupů, které jsou analogické s postupem, který byl popsán v příkladu 1d se z odpovídajících 3-benzyloxykarbonylaminopyrid-2-onů a N-(2-terc.butylmethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-2-jodacetamidu připraví 2-(3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyl-dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidy ne-

soucí substituent R^5 v poloze 5 pyridylového kruhu a substituent R^6 v poloze 6 pyridylového kruhu.

Příklad 4d

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3-pyridylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: methanol/chloroform v objemovém poměru 0,5:99,5),

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,37$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 2:98,

hmotové spektrum: $m/z=647(M+1)$.

Příklad 5d

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 4-chlorfenylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru nejdříve 100:1 a potom 50:1),

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,23$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 50:1,

hmotové spektrum: $m/z=680(M+1)$ pro ^{35}Cl).

Příklad 6d

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3-terc.butoxyfenylovou skupinu, čištění se provádí třemi následnými chromatografiemi, přičemž se jako eluční soustava použije 1) chloroform, 2) směs ethanolu, ethylacetátu a dichlormethanu v objemovém poměru 0,5:0,5:99, a 3) směs ethanolu, ethylacetátu a dichlormethanu v objemovém poměru 0,25:0,5:99,25, přičemž se získá produkt, který obsahuje malé množství O-alkylovaného isomeru a který se použije v příkladu 6e,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,31$ (methanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 0,5:1:98,5),

hmotové spektrum: $m/z=718(M+1)$.

Příklad 7d

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 4-methylfenylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: ethanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 0,25:2:97,75), chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,25$ (ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 3:97), hmotové spektrum: $m/z=660(M+1)$.

Příklad 8d

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3-chlorfenylovou skupinu, čištění bylo provedeno třemi následujícími chromatografiemi, při kterých byla jako eluční soustava použita 1) směs chloroformu, ethylacetátu a methanolu v objemovém poměru 75:1:0,5, 2) směs chloroformu, ethylacetátu a kyseliny octové v objemovém poměru 50:1:0,15 a 3) směs dichlormethanu a ethylacetátu v objemovém poměru nejdříve 70:1 a potom 60:1, chromatografie na tenké vrstvě (surové reakční směsi): $R_f=0,40$ (chloroform/ethylacetát v objemovém poměru 50:1), hmotové spektrum: $m/z=681(M+1)$ pro ^{35}Cl .

Příklad 9d

R^5 znamená methylovou skupinu, R^6 znamená fenylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: chloroform/ethylacetát/methanol v objemovém poměru 50:1:0 a potom 75:1:0,5, chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,31$ (chloroform/ethylacetát v objemovém poměru 50:1), hmotové spektrum: $m/z=660(M+1)$.

Příklad 10d

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3,5-dimethoxyfenylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát /ethanol v objemovém poměru 98:2:0,5, přičemž se získá směs N- a O-alkylovaného produktu, která se použije bez rozdělení v následujícím reakčním stupni,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,36$ (N-alkylovaný derivát) a $0,43$ (O-alkylovaný derivát) (dichlormethan/ethylacetát/ethanol v objemovém poměru 97:2:1),
hmotové spektrum: $m/z=706(M+1)$.

Příklad 11d

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená benzylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: chloroform/ethylacetát v objemovém poměru 20:1,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,53$ (hexan/ethylacetát v objemovém poměru 3:1),
hmotové spektrum: $m/z=660(M+1)$.

Příklad 12c

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená trans-styrylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: methanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru postupně: 0:1:99, 0:5:95, 0:15:85 a 5:0:95),
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,51$ (ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 5:95).

Příklady 4a až 12e

Za použití postupů, které jsou analogické s postupem, který byl popsán v příkladu 1e se z odpovídajících 2-(3-benzyl-oxyaminokarbonylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidů připraví 2-(3-benzyl-oxykarbonylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamidy nesoucí substituent R^5 v poloze 5 pyridylového kruhu a substituent R^6 v poloze 6 pyridylového kruhu.

Příklad 4e

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3-pyridylovou skupinu, pro-

dukt byl izolován a vysušen a chromatografie byla vypuštěna, chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,15$ (methanol/dichlormetan v objemovém poměru 2:98),
hmotové spektrum: $m/z=533(M+1)$.

Příklad 5e

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 4-chlorfenylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: chloroform/ethylacetát v objemovém poměru nejdříve 20:1 a potom 10:1,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,17$ (chloroform/ethylacetát v objemovém poměru 20:1),
hmotové spektrum: $m/z=566(M+1)$ pro ^{35}Cl .

Příklad 6e

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená terc.butoxyfenylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: methanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 0,5:4:95,5,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,18$ (methanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 1:4:95),
hmotové spektrum: $m/z=604(M+1)$.

Příklad 7e

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 4-methylfenylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: ethanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 1:3:96,
chromatografie na tenké vrstvě. $R_f=0,19$ (ethanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 1:4:95).

Příklad 8e

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3-chlorfenylovou skupinu, čištění se provede promytím vodou a solankou a vysušením za vakua,

chromatografie na tenké vrstvě (surové reakční směsi): $R_F=0,15$
(chloroform/methanol v objemovém poměru 50:1,
hmotové spektrum: $m/z=566(M+1)$ pro ^{35}Cl).

Příklad 9e

R^5 znamená methylovou skupinu, R^6 znamená fenylovou skupinu,
produkt se izoluje přímo bez dalšího čištění,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_F=0,32$ (dichlormethan/ethylacetát
v objemovém poměru 9:1),
hmotové spektrum: $m/z=546(M+1)$.

Příklad 10e

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená 3,5-dimethoxyfenylovou skupinu,
chromatografická eluční soustava: ethanol/ethylacetát/dichlormethan
v objemovém poměru 0,5:2:97,5),
chromatografie na tenké vrstvě: $R_F=0,22$ (ethanol/ethylacetát/dichlormethan
v objemovém poměru 1:2:97),
hmotové spektrum: $m/z=592(M+1)$.

Příklad 11e

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená benzylovou skupinu, chromatografická
eluční soustava: chloroform/methanol v objemovém poměru 20:1,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_F=0,26$ (chloroform/methanol v
objemovém poměru 50:1),
hmotové spektrum: $m/z=546(M+1)$.

Příklad 12e

R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená trans-styrylovou skupinu,
chromatografická eluční soustava: ethylacetát/dichlormethan v
objemovém poměru 1:9,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_F=0,33$ (ethylacetát/dichlor-

methan v objemovém poměru 1:9,
hmotové spektrum: $m/z=558(M+1)$.

Příklad 13

2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(3-hydroxyfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

K roztoku 2-/3-benzoyloxykarbonylamino-6-(3-terc.butoxy-fenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopro-pyl-2-oxopropyl)acetamidu (78 mg) v bezvodém dichlormethanu (3 ml) se přidá kyselina trifluoroctová (57 mg). Po 5 hodinách ještě reakce neproběhla úplně a přidá se tedy další podíl kyseliny trifluoroctové (57 mg). Po 18 hodinách se reakční směs zředí dichlormethanem (50 ml), promyje vodou a solankou, vysuší a odpaří, přičemž se získá surový olejový produkt, který se pře-čistí chromatograficky, přičemž se jako eluční soustava použije směs ethanolu, ethylacetátu a dichlormethanu v objemovém pomě-ru 0,5:5:94,5. Z odpovídající frakce eluátu se získá požadova-ná sloučenina ve formě bílé pevné látky.

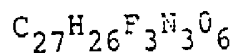
Výtěžek: 60 mg,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,15$ (ethanol/ethylacetát/di-chlormethan v objemovém poměru 0,5:5:94,5),

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=6,04$, $FR=2,0$ (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 55:45),

hmotové spektrum: $m/z=546(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	59,44	4,80	7,70
nalezeno	59,58	4,91	7,41.

Příklad 14

2-(2-Oxo-6-fenyl-3-fenylacetylamino-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1 a za použití chromatografické eluční soustavy tvořené směsí methanolu a dichlormethanu v objemovém poměru 1:99 se 2-(2-oxo-6-fenyl-3-fenylacetyl-amino-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid oxiduje za vzniku požadovaného produktu.

Vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=6,92$, $FR=2,0$ (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 55:45),

hmotové spektrum: $m/z=514(M+1)$,

elementární analýza:

$C_{27}H_{26}F_3N_3O_4$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	63,15	5,10	8,18
nalezeno	63,03	4,98	8,02.

Výchozí alkoholový produkt, který byl použit při výše uvedeném způsobu přípravy, se připraví následujícím způsobem.

a) 2-(3-Amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyl-dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-acetamid

K roztoku 2-(3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyl-dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidu (2,41 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (8 ml) se přidá 10% (hm./hm.) paládium na uhlí (0,50 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (8 ml) pod atmosférou dusíku. Tato směs se potom míchá pod vodíkem při atmosférickém tlaku po dobu 5 hodin. Hydrogenační katalyzátor se potom odstraní filtrací přes vrstvu rozsivkové zeminy, která se promyje ethanolem. Filtrát se odpaří a vysuší za vakua, přičemž se získá 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyl-dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-acetamid.

Výtěžek: 1,78 g,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,06$ (ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 6:94),

hmotové spektrum: $m/z=512(M+1)$.

Alternativně může být 3-amino-6-fenylpyridon připraven z 3-benzyloxykarbonyl-6-(2-chlorfenyl)pyridonu následujícím způsobem.

K roztoku 2-/3-benzyloxykarbonylamino-6-(2-chlorfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butylldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidu (příklad 21d) (0,35 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (3 ml) se přidá 10% (hm./hm.) paládium na uhlí (91 mg). Tato směs se míchá pod atmosférou vodíku při atmosférickém tlaku přes noc. Katalyzátor se potom odstraní filtrací přes vrstvu rozsivkové zeminy, která se potom promyje tetrahydrofuranem. Filtrát se potom odpaří a vysuší za vakua, přičemž se získá bílý prášek (0,28 g). K roztoku tohoto prášku v absolutním ethanolu (3 ml) se přidá methoxid sodný (30 mg) a směs se míchá až do okamžiku, kdy je veškerý pevný podíl rozpuštěn. K získanému roztoku se přidá 10% (hm./hm.) paládium na uhlí (90 mg) a směs se míchá pod atmosférou vodíku při atmosférickém tlaku přes noc. Hydrogenační katalyzátor se potom odstraní filtrací přes vrstvu rozsivkové zeminy, která se potom promyje ethanolem. Filtrát se odpaří a zbytek se rozdělí mezi chloroform a vodu. Organická vrstva se promyje solankou, vysuší a odpaří, přičemž se získá 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butylldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid ve formě bílé pevné látky. Výtěžek: 0,23 g).

b) N-(2-terc.butylldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-2-(2-oxo-6-fenyl-3-fenylacetyl-amino-1,2-dihydro-1-pyridyl)acetamid

Do 25 ml baňky se pod atmosférou dusíku zavede 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butylldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid (0,301 g) rozpuštěný v čerstvě destilovaném tetrahydrofuranu (6 ml). Přidá se triethylamin (0,09 ml) a potom ještě fenylacetylchlorid

(0,08 ml). Rezultující zakalený nažloutlý roztok se míchá přes noc, načež se zředí ethylacetátem (50 ml), promyje 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (třikrát), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (třikrát) a solankou, vysuší a odpaří, přičemž se získá olejovitý produkt, který za vakua ztuhne. Měkký pevný produkt se přečistí chromatograficky, přičemž se jako eluční soustava použije směs ethylacetátu a dichlormethanu v objemovém poměru 3:97. Z odpovídající frakce eluátu se potom získá N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-2-(2-oxo-6-fenyl-3-fenylacetylamino-1,2-dihydro-1-pyridyl)acetamid.

Výtěžek: 0,272 g,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,54$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 1:99,

hmotové spektrum: $m/z=630(M+1)$.

Výše popsaná acylace za použití chloridu kyseliny je zde označována jako acylační metoda A.

c) 2-(2-Oxo-6-fenyl-3-fenylacetylamino-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-iso-propylpropyl)acetamid

Za použití postupu, který je analogický s postupem, který je popsán v příkladu 1e, zředěním reakční směsi ethylacetátem, promytím reakční směsi vodou a odpařením se N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-2-(2-oxo-6-fenyl-3-fenylacetylamino-1,2-dihydro-1-pyridyl)acetamid převede na 2-(2-oxo-6-fenyl-3-fenylacetylamino-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,23$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 1:99),

hmotové spektrum: $m/z=516(M+1)$.

Příklad 15

2-/3-(4-Methoxyfenyl)acetylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-

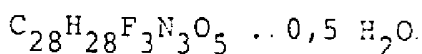
1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1, a předadsorbováním surového produktu na silikagel před chromatografií, při které se jako eluční soustava použije směs methanolu, ethylacetátu a dichlormethanu v objemovém poměru 0,5:5:94,5, se 2-/3-(4-methoxyfenyl)acetylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid oxiduje za vzniku požadovaného produktu.

Vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=6,18$, $FR=2,0$ (Col A, voda:acetonitril v objemovém poměru 55:45),

hmotové spektrum: $m/z=544(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	60,86	5,29	7,60
nalezeno	60,85	5,36	7,43.

Výchozí alkoholový produkt, který byl použit při výše uvedené přípravě, se připraví následujícím způsobem.

a) N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-2-/3-(4-methoxyfenyl)acetylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/acetamid.

K 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-acetamidu (0,295 g) suspendovanému v redestilovaném tetrahydrofuranu (5 ml) se přidá kyselina 4-methoxyfenyloctová (0,97 g) a potom 1-hydroxybenzotriazolhydrát (0,156 g) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (0,123 g). Po míchání reakční směsi přes noc bylo pomocí analýzy-provedené chromatografií na tenké vrstvě zjištěno, že reakce ještě zcela neproběhla. Proto byl k reakční směsi přidán triethylamin (0,08 ml) a 4-dimethylaminopyridin (katalytické množství). Po jednohodinovém míchání byl k reakční

směsi přidán další podíl kyseliny (0,098 g), 1-(3-dimethylaminopropylpropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (0,123 g), triethylamin (0,08 ml) a 1-hydroxybenzotriazol (0,156 g). Za účelem snadnějšího míchání reakční směsi bylo přidáno další množství (2 ml) tetrahydrofuranu. Po míchání reakční směsi přes noc ukázala chromatografie na tenké vrstvě vzorku reakční směsi pouze malou změnu v jejím složení. Reakční směs se zředí ethylacetátem (50 ml), promyje vodou (dvakrát), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného (třikrát) a solankou, vysuší a odpaří. Po přečištění chromatografií, při které se jako eluční soustava použije směs ethanolu, ethylacetátu a dichlormethanu v objemovém poměru 0,5:5:94,5 se získá požadovaný N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropyl)-2-/3-(4-methoxyfenyl)acetylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/acetamid.

Výtěžek: 0,235 g,

chromatografie na tenké vrstvě (surové reakční směsi): $R_f=0,88$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 4:96),

hmotové spektrum: $m/z=660(M+1)$.

Výše popsaná acylace, při které se používá 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid pro kopulaci kyseliny s 3-aminopyridylovým derivátem, je zde označována jako acylační metoda B.

b) 2-/3-(4-Methoxyfenyl)acetylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1e, a zředěním reakční směsi ethylacetátem, promytím reakční směsi vodou (třikrát) a solankou, vysušením a odpařením se N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-2-/3-(4-methoxyfenyl)acetylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/acetamid převede na 2-/3-(4-methoxyfenyl)acetylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropyl)acetamid.

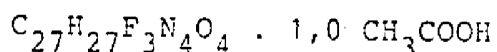
Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,18$ (ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 1:9,
hmotové spektrum: $m/z=546(M+1)$.

Příklady 16 až 19

Za použití postupů, které jsou analogické s postupem popsaným v příkladu 1 se oxidací odpovídajících alkoholů obecného vzorce II připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená acylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenylovou skupinu.

Příklad 16

R znamená benzylaminokarbonylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: kyselina octová, ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 0,5:10:89,5,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,23$ (kyselina octová/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 0,5:10:89,5),
vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=8,35$, FR=1,0 (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 1:1,
hmotové spektrum: $m/z=529(M+1)$,
elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	59,18	5,31	9,52
nalezeno	59,18	5,30	9,62,

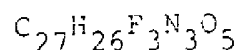
Příklad 17

R znamená 4-methoxybenzoylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru zprvu 5:95 a potom 10:90, surový produkt se předadsorbuje na rozsvíkovou zeminu a před elucí uloží na vršek chromatografického sloupce,
vysokotlaká chromatografie: $t_R=4,84$, FR=2,0 (Col A, voda/aceto-

nitril v objemovém poměru 1:1),

hmotové spektrum: $m/z=530(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	61,24	4,95	7,94
nalezeno	60,93	5,01	7,79.

Příklad 18

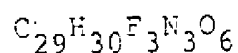
R znamená (3,4-dimethoxyfenyl)acetylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 2:98,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,34$ (ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 3:97),

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=6,89$, $FR=2,0$ (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 55:45),

hmotové spektrum: $m/z=574(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	60,73	5,27	7,33
nalezeno	60,57	5,52	7,17.

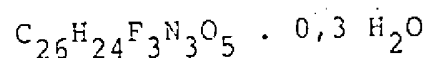
Příklad 19

R znamená fenoxycarbonylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 5:95,

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=8,26$, $FR=2,0$ (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 55:45),

hmotové spektrum: $m/z=516(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	59,95	4,76	8,06
nalezeno	59,93	4,86	7,80.

Odovídající alkoholy obecného vzorce II pro příklady 16 až 19 se připraví následujícím způsobem.

Příklady 16a až 19a

2-(3-Acylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-acetamidy mající dále uvedené acylové skupiny R se připraví z 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidu následujícím způsobem.

Příklad 16a

R znamená benzylaminokarboxylovou skupinu

K roztoku 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-acetamid (300 mg) v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá benzylisokyanát (86 mg). Po 20 hodinách se přidají triethylamin (65 mg) a benzylisokyanát (43 mg). Po dalších 16 hodinách se reakční směs zředí ethylacetátem a 10% kyselinou chlorovodíkovou. Organická fáze se oddělí, promyje 10% kyselinou chlorovodíkovou a solankou a odpaří, přičemž se získá surový olejový produkt. Analýzou vzorku reakční směsi bylo zjištěno, že reakce ještě zcela neproběhla. K roztoku izolovaného oleje v bezvodém tetrahydrofuranu (6 ml) se přidá triethylamin (80 mg) a benzylisokyanát (86 mg). Roztok se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem za míchání po dobu 6 hodin, načež se pouze míchá po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom zředí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a solankou, vysuší, odpaří a vysuší za vakua, přičemž se získá pevný surový produkt. Po chromatografickém přečištění, při kterém se jako eluční soustava použije směs ethanolu, ethylacetátu a dichlormethanu v objemovém poměru 0,25:3:96,75, se získá N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-2-/2-oxo-6-fenyl-3-(3-benzyl-

ureido)-1,2-dihydro-1-pyridyl/acetamid.

Výtěžek: 295 mg,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,20$ (ethanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 0,5:4:95,5),

hmotové spektrum: $m/z=645(M+1)$.

Výše popsaná acylace provedená za použití isokyanátu se zde označuje jako acylační metoda C.

Příklad 17a

R znamená 4-methoxybenzoylovou skupinu, acylační metoda A za použití 4-methoxybenzoylchloridu, chromatografická eluční soustava: aceton/dichlormethan v objemovém poměru 2:98, chromatografie na tenké vrstvě (surového produktu): $R_f=0,43$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 1:99), hmotové spektrum: $m/z=646(m+1)$.

Příklad 18a

R znamená (3,4-dimethoxyfenyl)acetylovou skupinu, acylační metoda A za použití (3,4-dimethoxyfenyl)acetylchloridu, chromatografická eluční soustava: ethanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 0,5:5:95, chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,40$ (ethanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 0,5:5:95), hmotové spektrum: $m/z=690(M+1)$.

Příklad 19a

R znamená fenoxycarbonylovou skupinu, acylační metoda A za použití fenylformiátu, chromatografická eluční soustava: ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 3:97, chromatografie na tenké vrstvě (surového produktu): $R_f=0,96$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 3:97), hmotové spektrum: $m/z=632(M+1)$.

Příklady 16b až 19b

Štěpením odpovídajících silyletherů, které byly popsány výše, se připraví 2-(3-acylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxyisopropylpropyl)acetamidy obecného vzorce II, ve kterých R znamená dále specifikovanou acylovou skupinu, R^0 znamená isopropyllovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenyllovou skupinu. Uvedené štěpení se provádí za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1e pro příklady 16b až 18b.

Příklad 16b

R znamená benzylaminokarbonylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: ethanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru nejprve 1:3:96 a potom 2:4:94,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,10$ (ethanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 2:4:94),
hmotové spektrum: $m/z=531(M+1)$.

Příklad 17b

R znamená 4-methoxybenzoylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v objemovém poměru 2:98, surový produkt se před elucí předběžně adsorbuje na rozsivkovou zeminu a potom umístí na vršek chromatografického sloupce,
chromatografie na tenké vrstvě (surového produktu): $R_f=0,45$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 3:97),
hmotové spektrum: $m/z=532(m+1)$.

Příklad 18b

R znamená-(3,4-dimethoxyfenyl)acetylovou skupinu,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,41$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 1:20,
hmotové spektrum: $m/z=576(M+1)$.

Příklad 19b

R znamená fenoxycarbonylovou skupinu

Tetra-n-butylamoniumfluorid (1,0M v tetrahydrofuranu, 0,34 ml) a leďová kyselina octová (0,02 ml) se přidají k bezvodému tetrahydrofuranu (1 ml). Do reakční nádoby se potom zavede N-(2-terc.butylidimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-2-(2-oxo-3-fenoxycarbonylamino-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)acetamid ve formě roztoku v bezvodém tetrahydrofuranu (2 ml) a injekční stříkačka, pomocí které byl tento přídavek učiněn, se vymyje dalšími 2 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se potom míchá po dobu 3 hodin, zředí ethylacetátem (50 ml), promyje vodou a solankou, vysuší a odpaří za vzniku olejovitého produktu, který se přečistí mžikovou chromatografií, při které se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a ethylacetátu v objemovém poměru 90:10, přičemž se získá 2-(2-oxo-3-fenoxycarbonylamino-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid ve formě bílého pevného produktu.

Výtěžek: 0,110 g,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,30$ (ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 1:9),

hmotové spektrum: $m/z=518(M+1)$.

Příklad 20

2-/3-/4-Hydroxyfenyl)acetylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-/3-(4-Methoxyfenyl)acetylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid (65 mg) se suspenduje v bezvodém dichlormethanu (1,5 ml) a ochladí na lázni voda-led. K této suspenzi se potom přidá bromid boritý (1M v dichlormethanu, 0,4 ml). Tato směs se potom míchá po dobu 5,5 hodiny na lední lázni a potom ještě 19 hodin při okolní teplotě. Přidá se další podíl bromidu boritého (0,14 ml).

potom, co bylo analýzou vzorku reakční směsi zjištěno, že reakce ještě zcela neproběhla. Po 5 hodinách se směs zředí vodou a extrahuje dichlormethanem. Sloučené extrakty se promyjí vodou a solankou, vysuší a odpaří, přičemž se získá surový olej, který se přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené směsí ethanolu a dichlormethanu s elučním gradientem od 1:99 do 2:98. Tímto způsobem se získá požadovaná sloučenina.

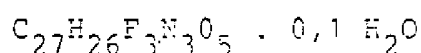
Výtěžek: 50 mg,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,38$ (ethanol/dichlormethan v objemovém poměru 3:97,

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=5,45$, $FR=2,0$ (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 3:2,

hmotové spektrum: $m/z=530(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	61,04	4,97	7,91
nalézeno	61,03	5,16	7,66.

Příklad 21

2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(2-chlorfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

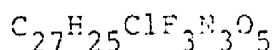
Za použití postupu, který je analogický s postupem, popsaným v příkladu 1, a za použití chromatografické eluční soustavy tvořené směsí chloroformu a ethylacetátu v objemovém poměru 50:1 se 2-/3-benzoyloxykarbonylamino-6-(2-chlorfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid oxiduje za vzniku požadované sloučeniny, chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,16$ (chloroform/ethylacetát v objemovém poměru 50:1,

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=7,08$ a $8,22$, $FR=2$

(Col A, acetonitril/voda v objemovém poměru 1:1),

hmotové spektrum: $m/z=560(M+1$ pro $^{35}Cl)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,60	4,58	7,33
nalezeno	56,70	4,73	6,95.

2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(2-chlorfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamidový meziprodukt se připraví následujícím způsobem.

a) 6-(2-Chlorfenyl)pyrid-2-on-3-karbonitril

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1a s výjimkou, spočívající v tom, že se po přidání kyanacetamidu a methoxidu sodného roztok zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem za použití olejové lázně mající teplotu 140 °C a že se prvotní sraženina roztírá s etherem, se získá 6-(2-chlorfenyl)pyrid-2-on-3-karbonitril.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,39$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 20:1),

hmotové spektrum: $m/z=231(M+1$ pro $^{35}Cl)$.

b) Kyselina 6-(2-chlorogenyl)pyrid-2-on-3-karboxylová

Za použití hydrolyzní metody A se 6-(2-chlorfenyl)pyrid-2-one-3-karbonitril převede na kyselinu 6-(2-chlorfenyl)pyrid-2-on-3-karboxylovou,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,37$,

hmotové spektrum: $m/z=250(M+1$ pro $^{35}Cl)$.

c) 3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(2-chlorfenyl)pyrid-2-on

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1c, se kyselina 6-(2-chlorfenyl)pyrid-2-on-3-karboxylová převede na 3-benzoyloxykarbonylamino-6-(2-chlorfenyl)pyrid-2-on,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,24$ (chloroform/ethylacetát v objemovém poměru 50:1),

hmotové spektrum: $m/z=355(M+1$ pro $^{35}Cl)$.

d) 2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(2-chlorfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1d s výjimkou spočívající v tom, že se při mříkové chromatografii použije eluční soustava tvořená směsí dichlormethanu a hexanů s elučním gradientem od 1:1 do 2:1, se 3-benzoyloxykarbonylamino-6-(2-chlorfenyl)pyrid-2-on převede na 2-/3-benzoyloxykarbonylamino-6-(2-chlorfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid, chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,34$ (chloroform/ethylacetát v objemovém poměru 50:1, hmotové spektrum: $m/z=680(M+1$ pro $^{35}\text{Cl})$.

e) 2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(2-chlorfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)-acetamid

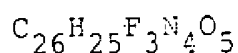
Za použití postupu, který je obdobný s postupem popsaným v příkladu 1e, se 2-/3-benzoyloxykarbonylamino-6-(2-chlorfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid převede na 2-/3-benzoyloxykarbonyl-6-(2-chlorfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid, chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,42$ a $0,45$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5), hmotové spektrum: $m/z=566(M+1$ pro $^{35}\text{Cl})$.

Příklad 22

2-/2-Oxo-6-fenyl-3-(4-pyridylmethoxykarbonylamino)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

Za použití metody, která je obdobná s metodou popsanou

v příkladu 1, přičemž se při chromatografii použije směs chloroformu a methanolu s elučním gradientem 40:1, 30:1 a 20:1, se 2-/2-oxo-6-fenyl-3-(4-pyridylmethoxykarbonylamino)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid oxiduje za vzniku požadované sloučeniny, chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,29$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 20:1), hmotové spektrum: $m/z=531(m+1)$, elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	58,86	4,75	10,56
nalezeno	58,88	5,08	10,11.

2-/2-Oxo-6-fenyl-3-(4-pyridylmethoxykarbonylamino)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamidový meziprodukt může být připraven následujícím způsobem.

a) 6-(2-Chlorfenyl)pyrid-2-on-3-karbonitril

Do 5 litrové tříhrdlé baňky vybavené mechanickým míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem spojeným s přívozem dusíku a vyhřívacím pláštěm se zavede o-chloracetofenon (305,8 g, 1,98 molu), N,N-dimethylformamidodimethylacetal (707,0 g, 5,93 molu) a acetonitril (vysušený nad molekulárním sítem, 3,0l) za okolní teploty, přičemž se získá oranžový roztok. Směs se potom postupně zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem (83 °C) po dobu 1,5 hodiny a potom se udržuje pod zpětným chladičem na teplotě varu po dobu 18 hodin. Po ochlazení tmavě červeného roztoku na okolní teplotu se acetonitril odpaří, přičemž zbytek po odpaření je tvořen hutným červeným olejem. Tento olej se rozpustí v toluenu (1 l). Toluén se potom odpaří a získá se surový enamin, který se dále vysuší přes noc za hlubokého vakua, přičemž se získá 2'-chlor-3-dimethylaminopropenofenon (422 g, kvantitativní výtěžek), který se bez dalšího čištění

ni použije v následujícím reakčním stupni.

Do 12 litrové tříhrdlé baňky vybavené mechanickým míchadlem, Claisenovým adaptérem držícím teploměr a zpětným chladičem spojeným s přívodem dusíku a vyhřívacím pláštěm se zavede surový enamin (422 g, 1,98 molu) a N,N-dimethylformamid (vysušený na molekulárním sítu, 4,0 l), přičemž se získá červenohnědý roztok. K tomuto roztoku se přidá kyanoacetamid (189,2 g, 2,25 molu) v pevném stavu, který se spláchne N,N-dimethylformamidem (500 ml). Nakonec se přidá methoxid sodný (235,1 g, 4,35 molu) v pevném stavu, který se opět spláchne N,N-dimethylformamidem (500 ml). Směs se potom postupně zahřeje v průběhu 4 hodin na teplotu 130 °C, načež se udržuje na teplotě 135 až 140 °C po dobu 16 hodin. Výstupní vedení dusíkové probublávačky je zavedeno do 3N roztoku kyseliny chlorovodíkové (2l). Ochlazená reakční směs se odpaří za podtlaku vakuového čerpadla (teplota lázně 50 °C) za účelem odehnání přibližně 4 litrů N,N-dimethylformamidu. Zbytek se nalije do směsi ledu a vody (6 l) a to za intenzivního míchání. Hodnota pH se nastaví na 5 postupným přiváděním koncentrované kyseliny chlorovodíkové (300 ml). Dojde k vytvoření suspenze s červenooranžovým suspendovaným podílem. Suspendovaný podíl se izoluje podtlakovou filtrací, promyje ledovou vodou (2 x 1,5 l) a potom ještě etherem (3 x 500 ml). Získá se narůžovělý žlutohnědý prášek, který se vysuší ve vakuové sušárně při teplotě 60 °C, přičemž se získá 6-(2-chlorfenyl)pyrid-2-on-3-karbonitril.

Výtěžek: 205,5 g (44,3 %),
teplota tání: 242-245 °C (za rozkladu).

b) Kyselina 6-(2-chlorfenyl)pyrid-2-on-3-karboxylová

Do 5 litrové tříhrdlé baňky vybavené mechanickým míchadlem, teploměrem, zpětným chladičem spojeným s přívodem dusíku a vyhřívacím pláštěm se zavede 6-(2-chlorfenyl)pyrid-2-on-3-karbonitril (205,5 g, 0,891 molu), 48% kyselina bromovodíková (1500 ml) a ledová kyselina octová (1500 ml) při okolní teplotě. Zlatohnědá suspenze se potom postupně v průběhu čtyř hodin

zahřeje na teplotu mírného varu pod zpětným chladičem (117 °C). V průběhu tohoto časového úseku se veškeré pevné podíly rozpustí za vzniku tmavohnědého roztoku. Reakční směs se potom udržuje na teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin, načež se ochladí na okolní teplotu a potom odpřuje po dobu nezbytnou k získání přibližně 2 litrů destilátu. Zbývající suspenze se nalije do směsi ledu a vody (5 l) za intenzivního míchání, přičemž se vyloučí žlutohnědá sraženina. Tato sraženina se izoluje podtlakovou filtrací, promyje ledovou vodou (2 x 1,5 l) a vysuší za vakua v sušárně při teplotě 60 °C, čímž se získá kyselina 6-(2-chlorfenyl)pyrid-2-on-3-karboxylová.

Výtěžek: 189,7 g (85 %);

teplota tání: 234 °C (za rozkladu).

c) 3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(2-chlorfenyl)pyrid-2-on

Do 5 litrové tříhrdlé baňky vybavené mechanickým míchačem, Claisenovým adaptérem držícím teploměr a zpětný chladič spojený s přívodem kyslíku, a vyhřívacím pláštěm se zavede kyselina 6-(2-chlorfenyl)pyrid-2-on-3-karboxylová (189,7 g, 0,760 molu) a dioxan (vysušený nad molekulárním sítem, 3,0 l) při okolní teplotě, přičemž se vytvoří dnědožlutá suspenze. Potom se v jediné dávce přidá triethylamin (92,3 g, 0,910 molu), čímž se dosáhne rozpuštění pevného podílu. Dále se v jediné dávce přidá difenylfosforylazid (232,0 g, 0,843 molu), který se spláchne dioxanem (100 ml). Reakční směs se potom postupně v průběhu jedné hodiny zahřívá na teplotu varu (103 °C) pod zpětným chladičem. Při asi 70 °C se začíná uvolňovat dusík tou měrou, jak se začíná rozkládat acylazidový meziprodukt. Reakční směs se potom zahřívá na teplotu varu po dobu dvou hodin (až ustane vývoj dusíku), načež se ochladí na teplotu 90 °C. K reakční směsi se v jediné části přidá benzylalkohol (vysušený nad molekulárním sítem, 169,0 g, 1,563 mol). Reakční směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 45 minut.

Po uplynutí této doby byly vzorky reakční směsi analyzovány chromatografií na tenké vrstvě za použití dvou odlišných

elučních soustav:

A) směs dichlormethanu, methanolu a kyseliny octové v objemovém poměru 95:5:stopy: R_f (výchozí kyselina)=0,55, R_f (benzylalkohol)=0,80, R_f (produkt)=0,80;

B) směs dichlormethanu a ethylacetátu v objemovém poměru 9:1: R_f (výchozí kyselina)=0-0,15, R_f (benzylalkohol)=0,6, R_f (produkt)=0,4.

Analýzou provedenou pomocí chromatografie na tenké vrstvě bylo zjištěno, že reakce proběhla až do konce, takže reakční směs se ochladí na okolní teplotu a míchá přes noc. V průběhu této doby dojde k vyloučení žlutohnědých krystalů. Tyto krystaly se izolují podtlakovou filtrací, promyjí diioxanem (200 ml) a etherem (2 x 200 ml), načež se vysuší, čímž se získá surový produkt (148,0 g). Filtrát se odpaří a zbytek se opětovně rozpustí v methylenchloridu (4 l) a promyje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (2 x 800 ml) a solankou (1 l), vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří a zbytek po odpaření je tvořen hnědým polopevným produktem, který se rozetře s etherem za vzniku druhého podílu surového produktu (72,5 g). Oba tyto podíly produktu se analyzují nukleární magnetickorezonanční spektroskopií, přičemž je zjištěno, že jsou znečištěny benzylalkoholem a triaminhydrochloridem.

Sloučený surový produkt (220,5 g) se míchá po dobu pěti hodin ve směsi methylenchloridu (2,5 l) a 1N kyseliny chlorovodíkové (1 l), načež se směs zfiltruje. Pevný podíl se promyje vodou (3 x 500 ml) a etherem (2 x 300 ml) za vzniku čistého produktu (158,0 g).

Organické fáze se oddělí od filtrátů a odpaří. Zbýlý pevný podíl se pod tlakem odfiltruje na vrstvě silikagelu (eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 3:1), přičemž se získá druhá frakce čistého produktu (26,5 g). Tímto způsobem se získá 3-benzyloxykarbonylamino-6-(2-chlorfenyl)pyrid-2-on.

Výtěžek: 184,5 g (68,4 %),

teplota tání: 213-215 °C.

d) 2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(2-chlorfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butylldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid

Do 5 litrové tříhrdlé baňky vybavené mechanickým míchadlem, teploměrem a přívodem dusíku se zavede 3-benzoyloxykarbonylamino-6-(2-chlorfenyl)pyrid-2-on (158,0 g, 0,445 molu) a N,N-dimethylformamid (vysušený nad molekulárním sítem, 3,0 l), přičemž vznikne žlutohnědá suspenze. K této suspenzi se v jediné porci při okolní teplotě přidá hydrid sodný (60% disperze v minerálním oleji, 19,6 g, 0,490 molu). Reakční směs se potom míchá při okolní teplotě po dobu 1,5 hodiny, přičemž postupně dochází ke vzniku čirého jantarově zbarveného roztoku, který se potom ochladí na lázni vody/led na teplotu 5 °C. K roztoku se potom v jediné dávce přidá N-(2-terc.butylldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-2-jodacetamid (222,5 g, 0,490 molu) v suchém pevném stavu, který se spláchne N,N-dimethylformamidem (200 ml). Reakční baňka se obloží ledem a směs se míchá přes víkend (50 hodin), přičemž se postupně ohřeje na okolní teplotu.

Za účelem analýzy se alikvot reakční směsi rozdělí mezi 1M kyselinu chlorovodíkovou a ethylacetát pro chromatografii na tenké vrstvě:

eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 95:5; R_f (výchozí pyridon)=0,15, R_f (N-alkylovaný pyridon)=0,70, R_f (O-alkylovaný pyridon)=0,75.

Reakční směs se potom zpracuje vodou (100 ml) a kyselinou octovou (25 ml) za účelem neutralizace přebytkového hydridu sodného. Směs se potom odpaří za podtlaku vakuového čerpadla při teplotě vodní lázně 35 °C za účelem odstranění podstatného podílu N,N-dimethylformamidu. Zbytek se zředí vodou (4 l), přičemž se vyloučí gumovitá sraženina. Vodná směs se potom extrahuje ethylacetátem (1 litr a potom 4 x 500 ml). Sloučené extrakty

se postupně promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou (2 x 500 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 500 ml) a solankou (500 ml, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří, přičemž zbytek po odpaření je tvořen hutným jantarově zbarveným sirupem, který se opětovně rozpustí ve směsi hexanu (1000 ml) a etheru (200 ml) a roztok se naočkuje zárodečným krystalem produktu. Produkt začíná krystalizovat a směs se periodicky míchá špachtlí za účelem dokončení krystalizace. Tato směs se potom ponechá přes noc v klidu při okolní teplotě, načež se krystaly izolují podtlakovou krystalizací. Izolované krystaly se potom promyje směsí etheru a hexanu v objemovém poměru 1:9 (3 x 200 ml, načež se vysuší ve vakuové sušárně při teplotě 50 °C. Tímto způsobem se získá N-alkylovaný produkt 2-/3-benzyloxykarbonylamino-6-(2-chlorfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyl-dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidu ve formě bělavých krystalů.

Výtěžek: 193,5 g (63,9 %),

teplota tání: 139-141 °C.

Filtrát se odpaří za vzniku oleje (138 g). Tento produkt se přečistí chromatograficky za použití elučního gradientu ethylacetátu (0 až 10 %) v methylenchloridu, přičemž se získá malá druhá frakce čistého N-alkylovaného produktu (15,2 g, 5,0 %). Rovněž se izoluje frakce O-alkylovaného isomerního produktu ve formě hutného žlutého sirupu.

Výtěžek: 77,4 g (25,5 %)

e) 2-(3-Amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyl-dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid

Do 2 litrové hydrogenační nádoby z nerezavějící ocele se pod atmosférou dusíku zavede 2-/3-benzyloxykarbonylamino-6-(2-chlorfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyl-dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid (100,0 g, 0,147 molu), 10% (hm./hm.) paladium na uhlí (katalyzátor, 10,0 g) a absolutní ethanol (1200 ml). Uvedená směs se třepe pod vodíkovou atmosférou (0,34 MPa) po dobu 6 hodin. Spotřeba vodíku

ustane po asi dvou hodinách. Vzorek reakční směsi se potom analyzuje chromatografií na tenké vrstvě, při které se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 97:3 a která prokazuje, že všem výchozí materiál ($R_f=0,85$) byl spotřebován, přičemž chromatogram obsahuje v podstatě jedinou skvrnu pro 3-amino-6-(2-chlorfenyl)ový meziprodukt ($R_f=0,55$) a stopovou skvrnu pro finální 3-amino-6-fenylový redukční produkt ($R_f=0,48$).

K reakční směsi se přidá methoxid sodný (8,10 g, 0,150 molu). Hydrogenační nádoba se potom opět fixuje v třepačce a v hydrogenaci se pokračuje přes noc (18 hodin). Analýza provedená chromatografií na tenké vrstvě ukazuje jedinou skvrnu ($R_f=0,50$). Reakční směs se potom podtlakově přefiltruje přes vrstvu rozsivkové zeminy za účelem odstranění hydrogenačního katalyzátoru. Tento katalyzátor se důkladně promyje ethanolem (4 x 200 ml). Filtrát se odpaří k suchu, přičemž odparek je tvořen surovým produktem získaným v kvantitativním výtěžku.

Potom, co bylo tímto způsobem hydrogenolýzováno vaškeré množství výchozího materiálu (208,7 g), byly sloučené surové produkty (160 g) opětobně rozpuštěny ve směsi methylenchloridu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:1, získaný roztok byl promyt vodou (2 x 800 ml) a solankou (800 ml), vysušen nad síranem hořečnatým a odpařen, přičemž byl získán lesklý bělavý pevný produkt, který se rozetře se směsí hexanu a etheru v objemovém poměru 4:1 (500 ml) za vzniku 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidu ve formě bílého lesklého pevného produktu.

Výtěžek: 144,8 g (92,2 %),

teplota tání: 146-148 °C.

f) N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-2-/2-oxo-6-fenyl-3-(4-pyridylmethoxykarbonylamino)-1,2-dihydro-1-pyridyl/acetamid

K roztoku 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-

N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropyl)acet-
amidu (1,00 g) v bezvodém methylenchloridu (17 ml) se přidá
bezvodý triethylamin (1,91 ml). Rezultující roztok se ochladí
na teplotu 0 °C, načež se k němu přidá roztok trifosgenu (288 mg)
v methylenchloridu (3 ml) v průběhu 5 minut. Injekční stříkač-
ka, kterou byl přídavek uvedeného roztoku proveden, se promy-
je 2 ml čerstvého methylenchloridu, který se potom přidá k re-
akční směsi. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 45
minut, načež se přidá 4-pyridylkarbinol (688 mg) v pevné formě.
V míchání reakční směsi se pokračuje po dobu 1 hodiny při teplotě
0 °C a potom ještě přes noc při okolní teplotě. Směs se zředí
methylenchloridem, promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhli-
čitanu sodného, vysuší a odpří, přičemž odparek je tvořen hně-
dou pěnou. Po přečištění mžíkovou chromatografií, při které se
jako eluční soustava použije směs methylenchloridu a methanolu
v objemovém poměru 50:1, se získá N-(2-terc.butyldimethylsilyl-
oxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-2-/2-oxo-6-fenyl-3-(4-py-
ridylmethoxykarbonylamino)-1,2-dihydro-1-pyridyl/acetamid ve
formě žlutohnědé pevné látky.

Výtěžek: 1,18 g,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,36$ (dvakrát eluováno
směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 50:1,
hmotové spektrum: $m/z=647(M+1)$).

Výše uvedená acylace, při které se používá trifosgen, tri-
ethylamin a alkohol obecného vzorce A.OH nebo amin obecného
vzorce A.NH₂, je zde označena jako acylační metoda D.

g) 2-/2-Oxo-6-fenyl-3-(4-pyridylmethoxykarbonylamino)-1,2-di-
hydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropyl)acet-
amid

Za použití postupu, který je obdobný s postupem po-
psaným v příkladu 1e, a přečištěním surového produktu rozetře-
ním s ethylacetátem se N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-
trifluor-1-isopropylpropyl)-2-/2-oxo-6-fenyl-3-(4-pyridylme-
thoxykarbonylamino)-1,2-dihydro-1-pyridyl/acetamid převede na
2-/2-oxo-6-fenyl-3-(4-pyridylmethoxykarbonylamino)-1,2-dihydro-

1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,23$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 20:1),

hmotové spektrum: $m/z=533(M+1)$.

Příklady 23 až 34

Za použití postupů, které jsou analogické s postupem popsaným v příkladu 1, se oxidací odpovídajících alkoholů obecného vzorce II připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená dále specifikovanou acylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenylovou skupinu.

Odpovídající alkoholy obecného vzorce II pro příklady 23 až 34 se připraví následujícím způsobem.

Příklady 23a až 34a

2-(3-Acylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-acetamidy mající specifikovanou acylovou skupinu R se připraví z 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidu za použití trifosgenu, triethylaminu a alkoholu obecného vzorce A.OH nebo aminu obecného vzorce A.NH₂ acylační metodou D, popsanou v příkladu 22f s výjimkou, pokud není uvedeno jinak. Některé z požadovaných pyridylkarbinolů obecného vzorce A.OH, které nejsou komerčně dostupné, byly připraveny metodou podle Katz-e a kol. (R. B. Katz, J. Mistry a M. B. Mitchell, Synthetic Communications (1989) 19, 317) za použití následujícího modifikovaného zpracování: surová reakční směs se odpaří a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Hodnota pH se nastaví na 7 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Fáze se rozdělí a vodná fáze se dále extrahuje ethylacetátem. Celková organická fáze se vysuší nad

síranem hořečnatým, odpaří a přečistí způsobem, který je individuálně popsán pro každý alkohol.

Příklady 23b až 34b

Štěpením odpovídajících silyletherů, které jsou popsané výše, za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1e, pokud není výslovně uvedeno jinak, se připraví 2-(3-acylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropyl)acetamidy obecného vzorce II, mající odpovídající acylovou skupinu R^0 znamená isopropyllovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenylovou skupinu.

Příklad 23

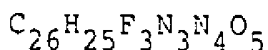
R znamená 3-pyridylmethoxykarbonylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát (první sloupec: gradient od 97:3 do 95:5, druhý sloupec: gradient od 100:0, potom 50:50 a nakonec 30:70) a potom rozetření s petroletherem,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,33$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=6,15$, $FR=0,5$ (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 1:1,

hmotové spektrum: $m/z=531(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	58,87	4,75	10,56
nalezeno	58,51	4,98	10,58.

Příklad 23a

Chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol (gradient od 100:0 až 97:3 objemových dílů),

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,28$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),
hmotové spektrum: $m/z=647(M+1)$.

Příklad 23b

Produkt nebyl chromatografován, nýbrž byl rekrystalizován z vroucího methanolu,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,60$ (dvakrát eluováno: po-
prve směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 95:5
a podruhé směsí dichlormethanu a ethylacetátu v objemovém po-
měru 6:4),
hmotové spektrum: $m/z=533(M+1)$.

Příklad 24

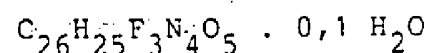
R znamená 2-pyridylmethoxykarbonylovou skupinu, chromato-
grafická eluční soustava: chloroform/methanol v objemovém
poměru 40:1,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,30$ (chloroform/methanol
v objemovém poměru 20:1),

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=6,73$, $FR=1$ (Col A,
voda/acetonitril v objemovém poměru 1:1),

hmotové spektrum: $m/z=531(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	58,67	4,77	10,53
nalezeno	58,42	4,78	10,51

Příklad 24a

Chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v obje-
movém poměru 50:1,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,28$ (chloroform/methanol
v objemovém poměru 50:1),

hmotové spektrum: $m/z=647(M+1)$.

Příklad 24b

Produkt nebyl chromatografován, nýbrž rozetřen s ethylacetátem,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,24$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 20:1),

hmotové spektrum: $m/z=533(M+1)$.

Příklad 25

R znamená 4-methoxypyrid-2-ylmethoxykarbonylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol (gradient: od 95,5:0,5 do 97,0:3,0 objemových dílů),

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,35$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

0,77-0,91(m,6),

2,1-2,3(m,1),

3,88(s,3),

4,07-4,66(m,3),

5,18(s,2),

6,20-6,25(m,1),

6,93(d,1),

7,17(d,1),

7,34-7,50(m,5),

7,93(d,1,J=8,7),

8,36(d,1,J=5,7),

8,76(d,1,J=6,9),

8,84(d,1),

hmotové spektrum: $m/z(M+1)$,

elementární analýza:

$C_{27}H_{27}F_3N_4O_6 \cdot 1,0 H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,05	5,05	9,68
nalezeno	56,03	4,90	9,58.

Příklad 25a

Chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol (gra-

dient od 99,5:0,5 do 97:3 objemových dílů),
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,30$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 98:2),
hmotové spektrum: $m/z=677(M+1)$.

~~4-Methoxypyrid-2-ylkarbinol se připraví metodou podle~~
Katz-e a kol. a přečistí se chromatograficky, přičemž se jako
eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v obje-
movém poměru 95:5,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,45$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 9:1,

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)

3,82(s;3),

4,50(d;2),

5,40(t;1),

6,81(dd;1),

7,00(d;1),

8,28(d;1),

hmotové spektrum: $m/z=140(M+1)$.

Příklad 25b)

Produkt byl izolován a použit v dalším reakčním stupni bez
dalšího čištění,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,25$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),

hmotové spektrum: $m/z=563(M+1)$.

Příklad 26

R znamená 2,6-dimethylpyrid-4-ylmethoxykarbonylovou skupinu,
produkt nebyl chromatografován, nýbrž rozetřen s dichlormetha-
nem, přičemž byl získán bílý pevný produkt,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,40$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 95:5),

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)

0,77-0,90(m;6),

2,07-2,33(m;1),

2,41(s,6),
4,07-4,67(m,3),
5,14(s,2),
6,19-6,22(m,1),
6,90(s,2),
7,37-7,53(m,5),
7,70(d,1,J=10,1),
7,89-7,93(dd,1),
8,73-8,78(m,1),

hmotové spektrum: $m/z=559(M+1)$,

elementární analýza:

$C_{28}H_{29}F_3N_4O_5 \cdot 1,2 H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	57,96	5,45	9,65
nalezeno	57,97	5,24	9,60

Příklad 26a

Chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v elučním gradientu od objemového poměru 99,5:0,5 do objemového poměru 97:3,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,35$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 98:2),

hmotové spektrum: $m/z=675(M+1)$.

2,6-Dimethylpyrid-4-ylkarbinol se připraví metodou podle Katz-e a kol. a přečistí rozetřením s diethyletherem,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,20$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4),

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)	2,38(s,6),
	4,44(d,2),
	5,30(t,1),
	6,94(s,1),

hmotové spektrum: $m/z=138(M+1)$.

Příklad 26b

Chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol s gradientem od objemového poměru 99,5:0,5 do objemového poměru 97,5:2,5),

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,40$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),

nukleární magnetickorezonanční spektrum:
(300 MHz)

0,80-0,90(dd,6),

1,67-1,90(m,1),

2,41(s,6),

3,93(t,1),

1,09(q,1),

4,30-4,63(m,2),

5,14(s,2),

6,20(d,1,J=7,6),

6,49(d,1,J=6,7),

7,10(s,2),

7,39-7,43(m,5),

7,84-7,92(m,2),

8,76(s,1),

hmotové spektrum: $m/z=561(M+1)$.

Příklad 27

R znamená 4-kyanopyrid-2-ylmethoxykarbonylovou skupinu, produkt se nechromatografuje, nýbrž rozetře s dichlormethan/methanolem v objemovém poměru 95:5, přičemž se získá bílý pevný produkt,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,50$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),

nukleární magneticko rezonanční spektrum:
(300 MHz)

0,82-0,95(m,6),

2,13-2,40(m,1),

4,09-4,67(m,3),

5,33(s,2),

6,23-6,28(m,1),

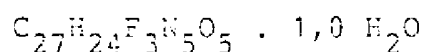
7,38-7,51(m,5),

7,75(d,1,J=10,6),

7,86(d,1);
7,99(d,1,J=7,6),
8,2(d,1),
8,86(d,1),
9,07(s,1),

hmotové spektrum: $m/z=556(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,54	4,56	12,21
nalezeno	56,40	4,52	12,05.

Příklad 27a

Chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol s gradientem od objemového poměru 99,5:0,5 do objemového poměru 97:3,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,65$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),

hmotové spektrum: $m/z=672(M+1)$.

4-Kyanopyrid-2-ylkarbinol se připraví metodou podle Katz-e a kol. a chromatografickým přečištěním, při kterém se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 95:5,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,20$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4,

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 4,62(d,2),
5,62(t,2),
7,73(d,1),
7,80(s,1),
8,75(d,1),

hmotové spektrum: $m/z=135(M+1)$.

Příklad 27b

Chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol s gra-

dientem od objemového poměru 99,5:0,5 do objemového poměru 95:5, chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,50$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)

0,83(d,3),
0,90(d,3),
1,67-1,87(m,1),
3,83(t,1),
4,10(q,1),
4,30-4,63(m,2),
5,29(s,2),
6,21(d,1,J=7,7),
6,50(d,1,J=6,9),
7,37-7,47(m,5),
7,81-7,96(m,3),
8,19(s,1),
8,82(d,1),
9,04(s,1),

hmotové spektrum: $m/z=558(M+1)$.

Příklad 28

R znamená 4-methylpyrid-2-ylmethoxykarbonylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v objemovém poměru 98:2, přičemž se použijí tři následné chromatografické sloupce a získaný produkt má formu světležluté pevné látky, chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,10$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4),

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)

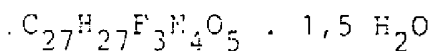
0,78-0,91(m,6),
2,22(šir.s,1),
2,34(s,3),
4,03-4,66(m,3),
5,20(s,2),
6,22(d,1),
7,16(d,1),
7,37-7,48(m,5),
7,93(d,1),

8,40(d,1),

8,72(s,1),

hmotové spektrum: $m/z=545(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,74	5,29	9,80
nalezeno	56,60	5,10	9,59

Příklad 28a

Chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol s gradientem 97,5:2,5 až 95:5 (objemový poměr),

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,10$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 99:1),

hmotové spektrum: $m/z=661(M+1)$.

4-Methylpyrid-2-ylkarbinol se připraví metodou podle Katz-e a kol. a přečistí chromatograficky za použití chromatografické eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 95:5,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,15$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4),

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)	2,31(s,3),
	4,51(d,2),
	5,35(t,1),
	7,07(d,1),
	7,29(s,1),
	8,31(d,1),

hmotové spektrum: $m/z=124(M+1)$.

Příklad 28b

Izolovaný produkt se použije v dalším reakčním stupni bez dalšího čištění,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,25$ (dichlormethan/methanol

v objemovém poměru 96:4),

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)

0,86(d,3),
0,93(d,3),
1,73-1,88(m,1),
2,38(s,3),
3,86(m,1),
4,14(m,1),
4,33(šir.d,1),
4,60(šir.d,1),
5,24(s,2),
6,25(d,1),
6,56(d,1),
7,20(d,1),
7,35-7,57(m,6),
7,94(d,1),
7,97(d,1),
8,75(s,1),

hmotové spektrum: $m/z=547(M+1)$.

Příklad 29

R=2-(2-pyridyl)ethylaminokarbonyl, chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol s gradientem od objemového poměru 99,5:0,5 do objemového poměru 97:3),

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,35$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)

0,78-0,90(m,6,
2,11-2,30(m,1),
2,88(t,2),
3,47(q,1),
4,03-4,67(m,3),
6,12-6,17(m,1),
7,13-7,46(m,8),
7,68-7,75(m,1),
8,08(dd,1),
8,35(s,1),

8,50-8,52(m,1),
8,73(d,1,J=7,1),

hmotové spektrum: $m/z=544(M+1)$,

elementární analýza:

$C_{27}H_{29}F_3N_5O_4 \cdot 0,3 \cdot H_2O$

	C(%)	H(%)	N(12,75)
vypočteno	59,07	5,25	12,75
nalezeno	58,98	5,23	12,65.

Příklad 29a

Chromatografická eluční soustava: dichlormethan:methanol s gradientem od objemového poměru 99,5:0,5 do objemového poměru 97:3),

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,30$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)

0,78-0,90(m,6),
2,11-2,30(m,1),
2,88(t,2),
3,47(q,1),
4,03-4,67(m,3),
6,12-6,17(m,1),
7,13-7,46(m,8),
7,68-7,75(m,1),
8,08(dd,1),
8,35(s,1),
8,50-8,52(m,1),
8,73(d,1,J=7,1),

hmotové spektrum: $m/z=660(M+1)$.

Příklad 29b

Chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol s gradientem od objemového poměru 99:1 do objemového poměru 95:5,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,50$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 9:1),

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)

0,81(d,3,J=6,7),

0,88(d,3,J=6,7),

1,63-1,83(m,1),

2,97(t,2),

3,4-3,57(d,1),

3,82(t,1),

4,00-4,17(m,1),

4,20-4,57(m,2),

6,12(d,1,J=7,7),

6,46(d,1,J=6,8),

7,10-7,53(m,5),

7,67-7,90(m,2),

8,05(d,1,J=7,7),

8,35(s,1),

8,50(s,1),

hmotové spektrum: m/z=546(M+1).

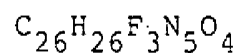
Příklad 30

R znamená 2-pyridylmethylaminokarbonylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát:methanol s gradientem od objemového poměru 100:0:0 do objemového poměru 30:69:1,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,28$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),

hmotové spektrum: m/z=530(M+1),

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	59,98	4,95	13,23
nalezeno	59,22	5,32	12,87.

Příklad 30a

Vypouští se zpracování reakční směsi po pěti hodinách, chromato-

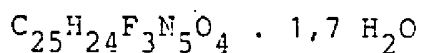
grafické eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát s gradientem od objemového poměru 100:0 do objemového poměru 1:1, chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,13$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5), hmotové spektrum: $m/z=646(M+1)$.

Příklad 30b

Izolovaný produkt se použije v následujícím reakčním stupni bez dalšího čištění, chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,19$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5, hmotové spektrum: $m/z=532(M+1)$.

Příklad 31

R znamená 4-pyridylaminokarbonylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5, eluce provedena po předběžné adsorpci na silikagel a uvedení do rovnováhy s dichlormethanem, chromatografie na tenké vrstvě: R_f (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5), vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=26,60$, $FR=1,0$ (Col.A, voda:acetonitril v objemovém poměru 1:1), hmotové spektrum: $m/z=516(M+1)$, elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,98	5,06	12,82
nalezeno	55,27	4,88	12,39.

Příklad 31a

S výjimkou, že se reakční směs míchá přes noc, potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, načež se zředí ethylacetátem, čímž se vyloučí pevný podíl (triethylaminhydrochlorid), který se odfiltruje a promyje ethylacetátem.

Ethylacetátový roztok se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom solankou a získaná vodná fáze se zpětně promyje ethylacetátem. Sloučený ethylacetátový roztok se vysuší a odpaří, načež se chromatografuje. Jako eluční soustava se při této chromatografii použije směs dichlormethanu a methanolu (eluční gradient: nejdříve objemový poměr 100:0 a potom 97:3),
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,17$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),
hmotové spektrum: $m/z=632(M+1)$.

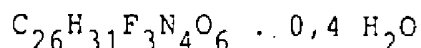
Příklad 31b

S výjimkou, že se reakční směs zředí ethylacetátem a promyje vodným nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, což má za následek krystalizaci. Vyloučený krystalický produkt se odfiltruje a vysuší za vakua,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,27$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),
hmotové spektrum: $m/z=518(M+1)$; 424 (základní pík, úbytek 4-pyridylamino).

Příklad 32

R znamená 2-morfolinoethoxykarbonylovou skupinu; s výjimkou, že se reakční směs rozdělí mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, načež se organická fáze promyje solankou, vysuší, odpaří a přečistí chromatograficky, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu (gradient: objemové poměry 100:0, 98:2, 97:3 a nakonec 95:5), načež se produkt vysuší za vakua,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,14$ (dichlormethan:methanol v objemovém poměru 95:5),
vysokotlaká chromatografie: $t_R=6,62$, $FR=0,5$ (Col A, voda/acetonnitril v objemovém poměru 1:1),
hmotové spektrum: $m/z=553(M+1)$.

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	55,79	5,73	10,01
nalezeno	55,75	5,66	9,88

Příklad 32a

S výjimkou, že se použije 5 hodinová reakční doba a promytí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát/methanol (gradient: objemové poměry: 100:0:0, 50:50:0, 40:60:0 a nakonec 36:54:10),

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,11$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru: 60:40),

hmotové spektrum: $m/z=669(M+1)$.

Příklad 32b

S výjimkou, že se použije 1,5 hodinová reakční doba a rozdělení reakční směsi mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a ethylacetát, přičemž se ethylacetátový roztok promyje solankou, vysuší a odpaří za vzniku produktu, který se použije v dalším reakčním stupni bez dalšího čištění,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,22$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),

hmotové spektrum: $m/z=555(M+1)$.

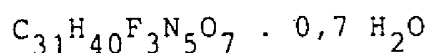
Příklad 33

R znamená bis(morfolinomethyl)methoxykarbonylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: dichlormethan:methanol (gradient: objemové poměry 97:3 až 95:5), potom rozetření s hexanem a etherem,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,30$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),

hmotové spektrum: $m/z=652(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,05	6,28	10,54
nalezeno	55,98	6,06	10,25.

Příklad 33a

S výjimkou, že se alkohol k reakční směsi přidá ve formě roztoku v methylenchloridu, načež se reakční směs ponechá přes noc v klimatu a potom se zředí methylenchloridem, promyje nasyceným roztokem chloridu amonného, vodou a potom solankou, vysuší, odpaří a chromatografuje (dvakrát) za použití následujících elučních soustav: první sloupec: dichlormethan/ethylacetát/methanol (gradient: objemové poměry 60:40:0, 50:50:0, 50:50:1 a nakonec 90:0:10) a druhý sloupec: dichlormethan/ethylacetát (gradient: objemové poměry 60:40, 30:70 a nakonec 0:100), chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,25$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5), hmotové spektrum: $m/z=768(M+1)$, $766(M-1)$ při FAB.

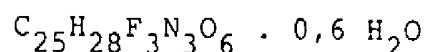
Příklad 33b

S výjimkou, že se produkt vysuší, odpaří a použije bez dalšího čištění; chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,59$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 9:1), hmotové spektrum: $m/z=654(M+1)$.

Příklad 34

R znamená 4-tetrahydropyranyloxykarbonylovou skupinu; chromatografická eluční soustava: první sloupec: dichlormethan/methanol (gradient: objemové poměry 100:0, 98:2 a nakonec 96:4), druhý sloupec: dichlormethan/methanol (gradient: objemové poměry 100:0 a potom 97,5:2,5), třetí sloupec: dichlormethan/ethyl-

acetát (gradient: objemové poměry 100:0 a 80:20),
 chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,34$ (dichlormethan/methanol
 v objemovém poměru 95:5),
 vysokotlaký kapalinová chromatografie: $t_R=9,15$, $FR=1,0$ (Col A,
 voda/acetonitril v objemovém poměru 1:1),
 hmotové spektrum: $m/z=524(M+1)$,
 elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,20	5,51	7,86
nalezeno	56,26	5,56	7,86.

Příklad 34a

S výjimkou, že se reakční směs zředí methylenchloridem, promyje
 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným
 roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou), vysuší, odpaří
 a chromatografuje (dvakrát), přičemž se jako eluční soustavy po-
 užijí: první sloupec: dichlormethan/methanol (gradient: objemové
 poměry 100:0, 96:4 a nakonec 95:5), druhý sloupec: dichlor-
 methan/ethylacetát/methanol (gradient: 100:0:0, 95:5:0 a nakonec
 /95:5/:5/90:10/:5),
 chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,40$ (dichlormethan/methanol
 v objemovém poměru 95:5),
 hmotové spektrum: $m/z=640(M+1)$.

Příklad 34b

S výjimkou, že se ethylacetátový roztok promyje 10% vodným
 roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou, nasyceným vodným roz-
 tokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, vysuší a odpaří,
 přičemž se získá produkt, který se použije v následujícím re-
 akčním stupni bez dalšího čištění,
 chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,32$ (dichlormethan/metha-
 nol v objemovém poměru 95:5),
 hmotové spektrum: $m/z=526(M+1)$.

Příklady 35 až 40

Za použití postupů, které jsou analogické s postupem popsaným v příkladu 1 se oxidací odpovídajících alkoholů obecného vzorce II připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^e znamená isopropylovou skupinu, R znamená dále specifikovanou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenylovou skupinu.

Příklad 35

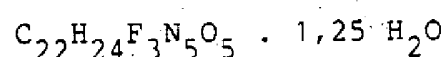
R znamená karbamoylmethylaminokarbonylovou skupinu; po míchání přes noc a zředění reakční směsi ethylacetátem se získá suspenze, načež se pevný podíl odfiltruje, promyje etherem, vysuší za vakua a rozetře se směsí methanolu a etheru, přičemž se získá pevný podíl,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,29$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 9:1),

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=6,09$, FR=1 (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 3:2),

hmotové spektrum: $m/z=496(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	51,01	5,16	13,52
nalezeno	50,73	5,05	13,84.

Příklad 36

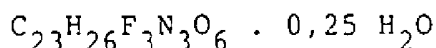
R znamená 2-methoxyethoxykarbonylovou skupinu; s výjimkou, že se použije 2 hodinová reakční doba; chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethanol v objemovém poměru 99:1),

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,25$ (dichlormethan/ethanol v objemovém poměru 98:2),

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=6,09$, FR=1 (Col A voda/acetonitril v objemovém poměru 1:1),

hmotové spektrum: $m/z=498(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	55,03	5,32	8,37
nalezeno	55,03	5,70	8,29

Příklad 37

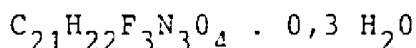
R znamená acetylovou skupinu; chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát (gradient: objemové poměry 100:0, 60:40 a nakonec 50:50) a potom dichlormethan/isopropanol v objemovém poměru 95:5,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,09$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=5,47$, $FR=1$ (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 1:1),

hmotové spektrum: $m/z=438(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	55,01	5,46	9,04
nalezeno	55,02	5,31	8,32

Příklad 38

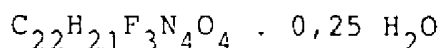
R znamená kyanoacetylovou skupinu; s výjimkou, že se použije 45 minutová reakční doba; chromatografická eluční soustava: první sloupec: dichlormethan/methanol v objemovém poměru 98:2, druhý sloupec: dichlormethan/isopropanol v objemovém poměru 97:3 a potom dichlormethan/methanol v objemovém poměru 9:1 a rekrystalizace ze směsi ethylacetátu a hexanu,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,43$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4),

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=6,26$, $FR=1$ (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 1:1),

hmotové spektrum: $m/z=463(M+1)$,

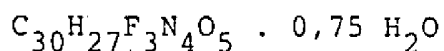
elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,59	4,64	12,00
nalezeno	56,64	4,61	11,85.

Příklad 39

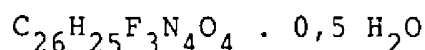
R znamená 6-chinolylmethoxykarbonylovou skupinu; s výjimkou, že se vypustí promytí kyselinou chlorovodíkovou; chromatografická eluční soustava: chloroform/methanol (první sloupec má gradient: nejdříve objemový poměr 98:2 a potom objemový poměr 97:3 a druhý sloupec: objemový poměr 98,5:1,5), chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,27$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 98:2), vysokotlaka kapalinová chromatografie: $t_R=6,77$, FR=2 (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 1:1), hmotové spektrum: $m/z=581(M+1)$, elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	60,65	4,84	9,43
nalezeno	60,53	4,75	9,35.

Příklad 40

R znamená methylisonikotinoylovou skupinu, chromatografická eluční soustava: chloroform/methanol (gradient: objemové poměry 60:1, 50:1, 40:1 a nakonec 30:1), chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,17$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 20:1), vysokotlaková kapalinová chromatografie: $t_R=7,71$, FR=1 (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 1:1), elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	59,65	5,01	10,70
nalezeno	59,72	5,17	10,30.

Odpovídající alkoholy obecného vzorce II pro příklady 35 až 40 se připraví následujícím způsobem.

Příklady 35a až 40a

Acylací 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidu za použití označené nebo popsané acylační metody se připraví 2-(3-acylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidy, mající dále specifikovanou acylovou skupinu.

Příklad 35a

R znamená karbamoylmethylaminokarbonylovou skupinu; acylační metoda D za použití 1,5 ekvivalentu trifosgenu, 10 ekvivalentů triethylaminu a 2 ekvivalentů glycinamidhydrochloridu; po 20 minutách se reakční směs zředí dichlormethanem, promyje třikrát nasyceným vodným roztokem chloridu amonného a potom solankou), vysuší, odpaří a vysuší za vakua, přičemž se získá produkt, který se použije v dalším reakčním stupni bez dalšího čištění; chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,16$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4), hmotové spektrum: $m/z=612(M+1)$.

Příklad 36a

R znamená 2-methoxyethoxykarbonylovou skupinu; acylační metoda D za použití 1,5 ekvivalentu trifosgenu, 7 ekvivalentu triethylaminu a 2,2 ekvivalentů 2-methoxyethanolu; po ochlazení reakční směsi se tato směs míchá po dobu 45 minut, načež se nechá ohřát na okolní teplotu v průběhu 3 hodin a potom se zředí dichlormethanem, promyje třikrát nasyceným roztokem chloridu amonného a potom solankou, vysuší, odpaří a přečistí chromato-

graficky, přičemž se jako chromatografická eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 95:5; chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,23$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 9:1),
hmotové spektrum: $m/z=614(M+1)$.

Příklad 37a

R znamená acetylovou skupinu; acylační metoda A za použití acetylchloridu a použití produktu izolovaného bez chromatografie; chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,42$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),
hmotové spektrum: $m/z=554(M+1)$.

Příklad 38a

R znamená kyanoacetylovou skupinu; acylační metoda B, provedená následujícím způsobem: k roztoku aminu (1,05 g) v bezvodém dimethylformamidu se přidá kyselina kyanoctová (0,79 g), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (1,97 g), 1-hydroxybenzotriazolhydrát (1,39 g) a triethylamin (1,71 ml). Po míchání přes noc se reakční směs zředí ethylacetátem, promyje třikrát 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, dvakrát nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a dvakrát solankou, vysuší, odpaří a chromatografuje, přičemž se jako chromatografická soustava použije směs dichlormethanu a ethylacetátu v objemovém poměru 9:1; chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,18$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 9:1),
hmotové spektrum: $m/z=579(M+1)$.

Příklad 39a

R znamená 6-chinolylmethoxykarbonylovou skupinu; acylační metoda D za použití 2,2 ekvivalentu triethylaminu a 2 ekvivalentů chinolin-6-ylkarbinolu; chromatografická eluční soustava:

chloroform/methanol v objemovém poměru 98:2,
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,41$ (chloroform/methanol
v objemovém poměru 97:3),
hmotové spektrum: $m/z=697(M+1)$.

Příklad 40a

R znamená 3-methylisonikotinoylovou skupinu; acylační metoda A,
provedená následujícím způsobem: k roztoku 3-methylisonikotinoyl-
chloridhydrochloridu (2,5 ekvivalentu) v bezvodém dimethylform-
amidu se přidá amin a k červenému roztoku se potom přidá tri-
ethylamin (2,2 ekvivalentu), což má za následek vytvoření sra-
ženiny. Potom se reakční směs míchá přes noc a dále se zpracuje
způsobem, který je analogický se způsobem popsáním pro acylační
metodu A. Chromatografická eluční soustava: první sloupec: dichlor-
methan/methanol (gradient: objemové poměry 100:0, 98:2 a potom
95:5), druhý sloupec: dichlormethan/ethylacetát (gradient: obje-
mové poměry 100:0, 9:1, 8:2 a potom 65:35) a potom dichlorme-
than/methanol v objemovém poměru 9:1;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,25$ (chloroform/methanol v
objemovém poměru 20:1,
hmotové spektrum: $m/z=631(M+1)$.

Výchozí 3-methylisonikotinoylchloridhydrochlorid se při-
praví následujícím způsobem.

i) Kyselina 3-methylisonikotinová

3,4-Lutidin (9,0 g) se rozpustí v difenyletheru (84 ml)
pod dusíkovou atmosférou a reakční nádobka se získaným roztokem
se vloží na předehřátou olejovou lázeň (155 °C). K roztoku se
potom v průběhu jedné hodiny v pěti dávkách (3,0 g; 2,0 g,
3,0 g, 3,5 g a 3,5 g) přidá celkem 15 g oxidu seleničitého.
Po každém přidavku dílčího podílu oxidu seleničitého dochází
k výrazné exotermní reakci. Reakční směs, která se zbarví do
tmavohnědého odstínu, se potom zahřívá na teplotu 155 po dobu
0,5 hodiny, načež se zpětný chladič nahradí destilační kolonou.

Teplota se zvýší na 195 °C, avšak nedestiluje žádná voda. Po 35 minutách se reakční směs zfiltruje po předcházejícím ochlazení. Zbytek na filtru se promyje 200 ml horké vody v pěti dávkách. Sloučené promývací vody se potom promyjí trichlormethanem (4 x 50 ml) a odpaří. Zbytek po odpaření se vysuší za vakua při teplotě 40 °C, přičemž se získá kyselina 3-methylisonikotinová. Výtěžek: 61 %,

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,29$ (dichlormethan/methanol/kyselina octová v objemovém poměru 90:7:3),
hmotové spektrum: $m/z=139(M+1)$.

ii) 3-Methylisonikotinoylchloridhydrochlorid

K suspenzi kyseliny 3-methylisonikotinové (0,676 g) v toluenu se přidá thionylchlorid (0,5 ml) a reakční směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 70 minut. Rezultující roztok se dekantuje od gumovitého zbytku na dně reakční baňky, odpaří a zbytek se vysuší za hlubokého vakua, přičemž se získá 3-methylisonikotinoylchloridhydrochlorid, který se bez dalšího čištění použije při acylaci.

Příklady 35b až 40b

Štěpením odpovídajících silyletherů výše popsaným způsobem za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1e, přičemž odlišnosti od tohoto postupu jsou dále specifikovány, se připraví 2-(3-acylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxyisopropylpropyl)-acetamidy obecného vzorce II, mající odpovídající acylovou skupinu, přičemž R^0 znamená isopropylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenylovou skupinu.

Příklad 35b

R znamená karbamoylmethylaminokarbonylovou skupinu; s výjimkou, že se použije 1 hodinová reakční doba a zředěná reakční směs

se promyje vodou a solankou, což má za následek vytvoření sraženiny, která se odfiltruje, promyje etherem a vysuší za vakua, přičemž se získá produkt ve formě bílého pevného produktu; chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,28$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 9:1), hmotové spektrum: $m/z=498(M+1)$.

Příklad 36b

R znamená 2-methoxyethoxykarbonylovou skupinu; s výjimkou, že se použije 2 hodinová reakční doba a zředěná reakční směs se promyje čtyřikrát směsí solanky a vody v objemovém poměru 1:1 a jednou solankou; chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v objemovém poměru 98,5:1,5, chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,30$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 97:3), hmotové spektrum: $m/z=500(M+1)$.

Příklad 37b

R znamená acetylovou skupinu; s výjimkou že se zředěná reakční směs promyje pouze vodou a solankou, vysuší, odpaří a použije bez dalšího čištění; chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,09$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5), hmotové spektrum: $m/z=440(M+1)$.

Příklad 38b

R znamená kyanoacetylovou skupinu; s výjimkou, že se použije 2,5 hodinové reakční doby a zředěná reakční směs se promyje čtyřikrát směsí solanky a vody v objemovém poměru 1:1 a jednou solankou; chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v objemovém poměru 98:2; chromatografie na tenké vrstvě: $R_f = 0,35$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4), hmotové spektrum: $m/z=465(M+1)$.

Příklad 39b

R znamená 6-chinolylmethoxykarbonylovou skupinu; s výjimkou, že se použije 1,5 hodinová reakční doba a promytí zředěné reakční směsi se provádí dvakrát směsí solanky a vody v objemovém poměru 1:1 a jednou solankou, přičemž se izolovaný pevný podíl přečistí rozetřením se směsí ethylacetátu a chloroformu a nikoliv chromatograficky;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,31$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 97:3),

hmotové spektrum: $m/z=583(M+1)$.

Příklad 40b

R znamená 3-methylisonikotinoyl; s výjimkou, že se zředěná reakční směs promyje vodou a solankou a izolovaný produkt se použije v následujícím reakčním stupni bez dalšího čištění;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,12$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 20:1),

hmotové spektrum: $m/z=517(M+1)$.

Příklady 41 až 44

Za použití postupů, které jsou analogické s postupem popsaným v příkladu 1 se oxidací odpovídajících alkoholů obecného vzorce II připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená dále specifickou acylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenylovou skupinu.

Příklad 41

R znamená 4-methoxykarbonylbenzyloxykarbonylovou skupinu; s výjimkou, že se použije 2 h reakční doba; chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 9:1; chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,29$ (dichlormethan/ethyl-

acetát v objemovém poměru 9:1,

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 8,75(d,1),
7,99(d,2),
7,92(d,1),
7,59(d,2),
7,47-7,34(m,6),
6,23(d,1),
5,28(s,2),
4,63(t,1),
4,50(AB q,2),
3,86(s,3),
2,2-2,0(m,1),
0,89(d,3),
0,83(d,3),

hmotové spektrum: $m/z=588(M+1)$.

Příklad 42

R znamená ethoxykarbonylmethoxykarbonylovou skupinu; s výjimkou, že se použije 4 hodinová reakční doba; chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v objemovém poměru 99:1; chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,44$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 98:2),

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 7,93(d,1),
7,50-7,41(m,5),
6,26(d,1),
4,74(s,2),
4,56(AB q,2),
4,20(q,2),
4,10(d,1),
2,2-2,0(m,1),
0,89(d,3),
0,83(d,3),

hmotové spektrum: $m/z=526(M+1)$.

Příklad 43

R znamená methoxykarbonylmethylaminokarbonylovou skupinu;

produkt nebyl chromatografován, nýbrž izolován a rekrystalizován ze směsi dichlormethanu a petroletheru;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,39$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5),
nukleární magnetickorezonanční spektrum:

8,03(d,1),
7,48-7,37(m,5),
6,18(d,1),
4,50(AB q,2),
4,08(d,1),
3,90(s,3),
3,81(s,3),
2,2-2,1(m,1),
0,87(d,3),
0,81(d,3),
0,81(d,3),

hmotové spektrum: $m/z=511(M+1)$.

Příklad 44

R znamená 3-methoxykarbonylbenzyloxykarbonylovou skupinu; chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol (gradient: objemové poměry 100:0, 97:3 a 95:5),
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,30$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 9:1),
nukleární magnetickorezonanční spektrum:

8,03(s,1),
7,93(t,2),
7,73(d,1),
7,57(t,1),
7,49-7,37(m,5),
6,24(d,1),
5,26(s,2),
4,49(AB q,2),
4,05(d,1),
3,87(s,3),
2,2-2,1(m,1),
0,87(d,3),
0,79(d,3),

hmotové spektrum: $m/z=588(M+1)$.

Odpovídající alkoholy obecného vzorce II pro příklady 41 až 44 se připraví následujícím způsobem.

Příklady 41a až 44a

2-(3-Acylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-acetamidy, mající dále specifikovanou acylovou skupinu R se připraví z 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-acetamidu za použití trifosgenu, triethylaminu a alkanolu vzorce A.OH nebo aminu vzorce A.NH₂ a acylační metody D, která je popsána v příkladu 22f, s výjimkou, že je tato metoda modifikována dále specifikovaným způsobem. Některé z potřebných alkoholů obecného vzorce A.OH, které nejsou komerčně dostupné, se připraví popsanými metodami.

Příklad 41a

R znamená 4-methoxykarbonylbenzyloxykarbonylovou skupinu; výjimka spočívá v tom, že se k ochlazenému roztoku aminu (1,0 g) v bezvodém dichlormethanu (18 ml) přidá trifosgen (0,29 g) a triethylamin (1,9 ml). Po 20 minutovém míchání chlazené směsi se přidá alkohol (0,98 g). Reakční směs se míchá při teplotě 5 °C po dobu 2 hodin, načež se směs nechá ohřát na okolní teplotu v průběhu 4 hodin, zředí se dichlormethanem (100 ml), promyje třikrát nasyceným vodným roztokem chloridu amonného a jednou solankou, vysuší a odpaří, načež se získaný odparek chromatografuje, přičemž se použije jako eluční soustava: první sloupec: směs dichlormethanu a diethyletheru v objemovém poměru 97:3, druhý sloupec: směs dichlormethanu a ethylacetátu v objemovém poměru 9:1; chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,48$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 9:1); hmotové spektrum: $m/z=704(M+1)$.

Příklad 42a

R znamená ethoxykarbonylmethoxykarbonylovou skupinu; výjimka spočívá v tom, že se reakce a zpracování reakční směsi provádí způsobem, který je analogický se způsobem popsaným v příkladu 41a, přičemž se však reakční směs míchá před odstavením chladičí lázně po dobu 1,5 hodiny a před zpracováním se ponechá v průběhu 2 hodin ohřát na okolní teplotu; chromatografická eluční soustava: směs dichlormethanu a ethylacetátu v objemovém poměru 9:1;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,48$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 9:1);

hmotové spektrum: $m/z=642(M+1)$.

Příklad 43a

R znamená methoxykarbonylmethylaminokarbonylovou skupinu; výjimka spočívá v tom, že se provádí postup, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 41a, přičemž se použije 3,5 hodinová reakční doba a produkt se nechromatografuje, nýbrž postupně rozetře s 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, s vodou a etherem, načež se vysuší za vakua, čímž se získá požadovaný produkt;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,35$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5);

hmotové spektrum: $m/z=627(M+1)$.

Příklad 44a

R znamená 3-methoxykarbonylbenzyloxykarbonylovou skupinu; výjimka spočívá v tom, že se při provádění postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 41a, použije 3,5 hodinové reakční doby; chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát (eluční gradient tvořený objemovými poměry 100:0, 95:5, 93:7 a nakonec 90:10); směsné frakce se potom opětovně chromatografují za použití elučního gradientu tvořeného objemovými poměry 100:0, 95:5 a 90:10);

hmotové spektrum: $m/z=704(M+1)$.

Methyl-3-hydroxymethylbenzoát potřebný pro výše uvedený postup se získá postupem popsáným v literatuře (patent US 4 130 719 a Yoon a kol., J. Org. Chem. (1973) 38(16), 2786-2792), který se provádí následujícím způsobem.

K suspenzi kyseliny 3-methoxykarbonylbenzoové (4,68 g, připravená postupem popsáným autory Kasina a Nemätollahi, Tetrahedron Lett. (1978) 1403) v tetrahydrofuranu (12,5 ml) se při teplotě 0 °C po kapkách přidá komplex boran-tetrahydrofuran (1,0 M v tetrahydrofuranu, 25 ml) v průběhu 40 minut. Reakční směs, která nabyde formu roztoku, se nechá pomalu ohřát na okolní teplotu a míchá se přes noc. Po 24 hodinách ukázala analýza provedená chromatografií na tenké vrstvě pouze malý stupeň konverze na alkohol. Reakční směs se ochladí na lední lázni a rychle se přelije vodou (20 ml). Směs se potom nasytí uhličitánem draselným a fáze se oddělí. Organická fáze se promyje nasyceným vodným roztokem uhličitanu draselného a odpaří. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem a ethylacetátový roztok se použije k opětovnému rozpuštění zbytku z tetrahydrofuranového roztoku. Získaný ethylacetátový roztok se promyje vodou, vysuší a odpaří, přičemž se získá podíl surového alkoholu.

Původní vodná fáze se okyselí 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH 2, což má za následek vyloučení nereagované kyseliny ve formě bílé sraženiny, která se odfiltruje, promyje vodou a etherem a vysuší za vakua, přičemž se zpětně získá výchozí kyselina (2,7 g).

K suspenzi takto získané kyseliny (2,7 g) v tetrahydrofuranu se přidá borohydrid sodný (0,49 g), což má za následek vývoj plynu. Ke směsi se po kapkách přidá etherát fluoridu boritého (2,05 ml) v průběhu 5 minut, což způsobí další uvolňování plynu. Reakční, která se exotermní reakcí zahřívá k mírnému zpětnému toku, se míchá po dobu 4 hodin, přelije vodou (2,5 ml) a odpaří. Zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Vodná fáze se extrahuje dichlormethanem a sloučené extrakty se promyjí.

solankou, vysuší a odpaří. Zbytek po odpaření se rozdělí mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se promyje solankou, vysuší a odpaří, přičemž se získá surový alkohol, který se sloučí s podílem získaným při redukci boranem za účelem chromatografického přečištění, při kterém se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a ethylacetátu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 100:0, 95:5, 91,5:9,5, 91:1 a 85:15). Získá se požadovaný 3-hydroxymethylbenzoát;
chromatografie na tenké vrstvě: 0,42 (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 9:1;
hmotové spektrum: $m/z=167(M+1)$.

Příklady 41b až 44b

2-(3-Acylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamidy obecného vzorce II, ve kterém R znamená dále specifikovanou acylovou skupinu, R^0 znamená isopropylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenylovou skupinu, se připraví štěpením odpovídajících silyletherů způsobem, který je analogický se způsobem popsáním v příkladu 1e, přičemž případné odchylky od tohoto způsobu jsou dále specifikovány.

Příklad 41b

R znamená 4-methoxykarbonylbenzyloxykarbonylovou skupinu; výjimka spočívá v tom, že se použije 2 hodinová reakční doba a zředěná reakční směs se promyje třikrát směsí solanky a vody; vysušený roztok se odpaří a vysuší za vakua, přičemž se získá produkt, který se použije v následujícím reakčním stupni bez dalšího čištění;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,12$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 9:1);
hmotové spektrum: $m/z=590(M+1)$.

Příklad 42b

R znamená ethoxykarbonylmethoxykarbonylovou skupinu; výjimka spočívá v tom, že se použije pufrovaná deprotektace (odstranění ochranné skupiny); k roztoku silyletheru (0,452 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (7 ml) se přidá kyselina octová (0,05 ml) a tetrabutylamoniumfluorid (0,70 ml); po 45 minutovém míchání (reakce je považována za kompletní) se reakční směs zředí ethylacetátem, promyje vodou (třikrát) a potom solankou, načež se vysuší a odpaří a získaný odparek se vysuší za vakua, přičemž se získá produkt, který se použije v následujícím stupni bez dalšího čištění;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,28$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 97:3);

hmotové spektrum: $m/z=528(M+1)$.

Příklad 43b

R znamená methoxykarbonylmethylaminokarbonylovou skupinu; produkt se nechromatografuje, nýbrž ponechá vykristalizovat z ethylacetátu za chlazení a získaný podíl produktu se promyje vodou a potom etherem a vysuší za vakua;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,06$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 60:40);

hmotové spektrum: $m/z=513(M+1)$.

Příklad 44b

R-3-methoxykarbonylbenzyloxykarbonylovou skupinu; izolovaný produkt se rozetře s etherem;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,05$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 95:5);

hmotové spektrum: $m/z=590(M+1)$.

Příklady 45 až 48

Hydrolyzou esterové skupiny odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, ve kterém acylová skupina R obsahuje esterový zbytek, připravených postupy popsány v příkladech 41 až 44

se připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená dále specifikovanou acylovou skupinu, která obsahuje karboxylový zbytek, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenylovou skupinu. Ve všech příkladech se hydrolýza provádí za použití hydroxidu lithného v bezvodém tetrahydrofuranu a následným okyselením, jak je to popsáno dále.

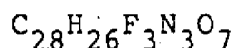
Příklad 45

R znamená 4-karboxybenzyloxykarbonylovou skupinu; k roztoku výchozího esteru (příklad 41, 0,589 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (8 ml) se přidá roztok monohydrátu hydroxidu lithného (0,094 g) ve vodě (2 ml). Dvoufázová směs se rychle míchá po dobu 3 hodin. Směs se potom zředí vodou (5 ml) a pH se nastaví na asi 3 přidáním 10% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové, což má za následek vyloučení bílé sraženiny. Tato směs se extrahuje ethylacetátem (třikrát) a sloučené extrakty se promyjí vodou a solankou, vysuší, odpaří a vysuší za vakua. Produkt obsahuje nezhydrolyzovaný ester a proto se znovu podrobí stejné reakci po dobu 5,5 hodiny. Reakční směs se zpracuje výše uvedeným způsobem, přičemž se získá bílý pevný produkt, který se nechá vykrystalizovat z horké směsi ethylacetátu a hexanu za vzniku požadované kyseliny ve formě bílé pevné látky;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,41$ (dichlormethan/methanol/kyselina octová v objemovém poměru 95,5:4:0,5);

hmotové spektrum: $m/z=574(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	58,65	4,57	7,33
nalezeno	58,87	4,65	7,13

Příklad 46

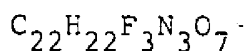
R znamená karboxymethoxykarbonylovou skupinu; k roztoku výcho-

ziho esteru (příklad 42, 0,586 g) v tetrahydrofuranu (8 ml) a vodě (3 ml) se přidá monohydrát hydroxidu lithného (0,10 g) za vzniku zakalené dvoufázové směsi. Po 45 minutovém míchání je reakce považována za ukončenou. Reakční směs se zředí vodou (5 ml), okyselí na asi pH 3 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje třikrát ethylacetátem. Sloučené extrakty se promyjí solankou, vysuší a odpaří. Zbytek se vysuší za vakua, přičemž se získá pevný produkt. Nečistý pevný produkt se nechá vykrytalizovat z horké směsi ethylacetátu a hexanu, přičemž se získá požadovaný produkt ve formě bělavého prášku;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,26$ (dichlormethan/methanol/kyselina octová v objemovém poměru 89:10:1),

hmotové spektrum: $m/z=498(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	53,12	4,46	8,45
nalezeno	53,09	4,57	8,51.

Příklad 47

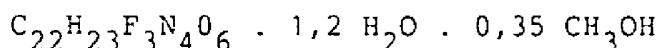
R znamená karboxymethylaminokarbonylovou skupinu; ester (příklad 43, 0,2 g) se rozpustí ve vodném tetrahydrofuranu (voda/tetrahydrofuran v objemovém poměru 20:80) k dosažení koncentrace asi 0,1 M (4 ml), načež se přidá monohydrát hydroxidu lithného (2,2 ekvivalentu) a reakční směs se míchá až do okamžiku, kdy je hydrolýza považována za úplnou. Reakční směs se zředí vodou, promyje etherem a okyselí na asi pH 2 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší za vakua, přičemž se získá požadovaný produkt;

výtěžek: 77 %;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,46$ (chloroform/methanol(kyselina octová v objemovém poměru 85:10:5);

hmotové spektrum: $m/z=497(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	50,72	5,10	10,59
nalezeno	50,60	4,72	10,43.

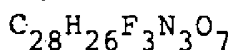
Příklad 48

R znamená 3-karboxybenzyloxykarbonylovou skupinu; ester (příklad 44) se hydrolyzuje za použití postupu, který je analogický s postupem podle příkladu 47 s výjimkou spočívající v tom, že se surový produkt přečistí chromatograficky, přičemž se použije eluční soustava tvořená dichlormethanem, ethylacetátem a kyselinou octovou v objemovém poměru 73:36:1, načež se opětovně rozpustí v ethylacetátu a získaný roztok se zfiltruje a odpaří, přičemž se získá požadovaná kyselina ve formě pevného produktu;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,10$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 9:1);

hmotové spektrum: $m/z=574(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	58,64	4,57	7,33
nalezeno	58,95	4,90	6,63.

Příklad 49

2-(3-Amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

K roztoku 2-(3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidu (10 g) a anisolu (6,6 g) v dichlormethanu (100 ml) se při teplotě 0 °C přidá kyselina trifluormethansulfonová (9 ml, 15,3 g), přičemž se udržuje teplota nižší než 2 °C.

Reakční směs se potom ponechá ohřát na okolní teplotu v průběhu 30 minut, načež se na této udržuje po dobu dalších 45 minut. Potom se ke směsi pomalu přidává nasycený vodný roztok hydrogen-uhličitanu sodného až k dosažení hodnoty pH 7. Přidá se ethylacetát, fáze se rozdělí a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem. Sloučený organický extrakt se promyje solankou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Surový produkt se přečistí rozetřením s hexanem a potom rozetřením s diethyletherem, přičemž se získá požadovaný produkt (který může být rekrystalizován ze směsi dichlormethanu a hexanu) ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek: 4,85 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_F=0,40$ (ethylacetát);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz) 0,78-0,91(m,6), 2,07-2,30(m,1), 4,39(d,1),
 4,49(d,1), 4,61(t,1), 5,17(s,1),
 5,98(d,1), 6,51(d,1), 7,28-7,41(m,5),
 8,68(d,1);

hmotové spektrum: $m/z=396(M+1)$;

elementární analýza:

$C_{19}H_{20}F_3N_3O_3 \cdot 0,25 H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	57,07	5,17	10,51
nalezeno	57,25	5,10	10,47.

Benzyloxykarbonylová skupina může být alternativně odstraněna za použití následujícího postupu.

K roztoku 2-(3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)-acetamidu (22,2 g) v ethanolu (500 ml) se přidá 10% (hm./hm.) paladium na uhlí (5,55). Směs se potom třepe přes noc pod atmosférou vodíku. Hydrogenační katalyzátor se potom odstraní filtrací přes vrstvu rozsivkové zeminy, která se potom promyje postupně ethanolem a methanolem. Po zahuštění filtrátu se získá surový produkt ve formě bělavé látky (17,2 g). Tento materiál se sloučí s 0,61 g produktu získaného ze separátní várky, rozpustí v minimálním množství methanolu, načež se k roz-

toku přidá diethylether a směs se ponechá přes noc v klidu. Vyloučená sraženina se oddělí a promyje etherem, přičemž se získá amin ve formě bělavé pevné látky (13,9 g).

Výchozí keton pro výše uvedený způsob přípravy může být získán způsobem popsaným v příkladu 1 nebo může být získán následujícím způsobem.

a) 2-(3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid

K suspenzi 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidu (20,0 g) (příklad 14a nebo 22e) a uhličitanu sodného (9,53 g) v tetrahydrofuranu (200 ml) a dimethylformamidu (4 ml) se při teplotě 0 °C přidá benzylchloroformiát (10,2 ml), přičemž tento přídavek se provádí v průběhu 5 minut po kapkách. Po ohřátí na okolní teplotu se reakční směs míchá přes noc, načež se zfiltruje a filtrát se odpaří. Přidá se ethylacetát a roztok se promyje vodou a solankou. Sloučená vodná fáze se zpětně extrahuje ethylacetátem a sloučená organická frakce se promyje solankou a odpaří. Po chromatografii, při které se jako eluční činidlo použije dichlormethan, se získá požadovaný produkt ve formě téměř bezbarvého oleje.

Výtěžek: 20,9 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,60$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 5:1);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)	0,08(s,3),	0,10(s,3),	0,82(d,3),
	0,85(s,9),	0,92(d,3),	1,70-1,76(m,1),
	3,82(t,1),	3,70-4,00(m,2),	4,25(m,2),
	4,60(šir.d,1),	5,19(s,2),	6,22(d,1),
	7,25-7,50(m,10),	7,64(d,1),	7,92(d,1),
	8,54(s,1);		

hmotové spektrum: $m/z=646(M+1)$.

b) 2-(3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

K roztoku 2-(3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylacetamidu (20,5 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (120 ml) se přidá kyselina octová (2 ml) a potom tetrabutylamoniumfluorid (1M v tetrahydrofuranu, 47,6 ml). Po 5 minutovém míchání se reakční směs zředí ethylacetátem (1 l), promyje třikrát vodou a solankou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří, přičemž se získá požadovaný produkt ve formě bílé pevné látky, která se použije v následujícím reakčním stupni bez dalšího čištění.

Výtěžek: 16,1 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f = 0,20$ (chloroform/ethylacetát v objemovém poměru 20:1);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz) 0,80(d,3), 0,88(d,3), 1,63-1,74(m,1),
3,8(t,1), 4,25-4,40(m,1), 4,48-4,60(šir.d,1),
5,19(s,2), 6,20(d,1), 6,49(d,1),
7,31-7,46(m,10), 7,86(d,1), 7,90(d,1),
8,54(s,1);

hmotové spektrum: $m/z = 532(M+1)$.

c) 2-(3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

K roztoku 2-(3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamidu (10,4 g) v bezvodém dimethylsulfoxidu (50 ml) a toluenu (50 ml) se přidá 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (39 g). K této chlazené směsi (3 °C) se přidá kyselina dichloroctová (6 ml, 9,2 g), přičemž se udržuje teplota nižší než 10 °C. Reakční směs se potom ohřeje na okolní teplotu v průběhu 30 minut, načež se zředí ethylace-

tátem (300 ml) a vodou (300 ml). pH se nastaví na hodnotu 6 1N kyselinou chlorovodíkovou, fáze se rozdělí a organická fáze se promyje vodou a dvakrát solankou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří, přičemž se získá požadovaný produkt ve formě bílé pevné látky, která se použije v následujícím reakčním stupni bez dalšího čištění.

Výtěžek: 10,4 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,45$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 5:1),

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)

0,83(d,3),	0,89(d,3),	2,05-2,19(m,1),
4,50(q,1),	4,63(t,3)	5,19(s,2),
6,23(d,1),	7,30-7,50(m,10),	7,92(d,1),
8,56(s,1),	8,74(d,1);	

hmotové spektrum: $m/z=530(M+1)$.

2-(3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid může být alternativně připraven následujícím způsobem.

d) 3-Aza-4-fenylpent-3-enal dimethylacetal

Acetofenon (60,6 g) a aminoacetaldehyddimethylacetal (78,9 g) se rozpustí v toluenu (650 ml) v jednolitrové baňce s kulatým dnem. K baňce se připojí Dean-Starkův aparát spojený se zpětným chladičem a roztok se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Z Dean-Starkova aparátu se 17 hodin, 41 hodin a 48 hodin po započetí destilace odebere zachycená kapalina (pokaždé 30 ml). Po 65 hodinách se reakční směs ochladí a těkavé podíly se odpaří, přičemž zbytek je tvořen žlutou kapalinou (103,3 g). Frakční destilací se získají dvě hlavní frakce: frakce 1 (10,5 g, 60-126 °C, 20-24 Pa) a frakce 2 (78,66 g, 126-130 °C, 17-20 Pa). Uvedená frakce 1 obsahuje významné množství acetofenonu a aminoacetaldehyddimethylacetalu. Frakce 2 obsahuje méně než 5 % acetofenonu a acetalu a použije se přímo v dalším reakčním stupni. Nukleární magnetickorezo-

nanční spektrum bylo získané z čisté frakce iminu produkované při jiné várce.

(300 MHz)	2,20(s,6),
	3,54(d,2),
	4,70(t,1),
	7,38-7,43(m,3),
	7,79-7,82(m,2).

e) Dimethyl-4-aza-6,6-dimethoxy-3-fenylhex-2-enylidinmalonát

Suchá 2 litrová tříhrdlá baňka se opatří mechanickým míchadlem, nálevkou a Claisenovým adaptérem spojeným s teplo-
měrem a přívodem dusíku. Do takto vybavené reakční nádoby se
zaveře roztok lithiumdiisopropylamidu (230 ml, 2,0 M ve směsi
hexanu a tetrahydrofuranu) a tetrahydrofuran (700 ml). K ochla-
zenému roztoku (5 °C) se přidá surový materiál z příkladu 49d
(78,5 g) v tetrahydrofuranu (150 ml) v průběhu 30 minut. Vnitř-
ní teplota reakční směsi se udržuje na 5 °C v průběhu přidav-
ku a 45 minut po tomto přidavku. Potom se v průběhu 30 minut
po kapkách přidá roztok methoxymethylenmalonátu (70,5 g) v bez-
vodém tetrahydrofuranu (150 ml). Temně jantarově zbarvená re-
akční směs se potom nechá ohřát na okolní teplotu a míchá se
přes noc. Směs se potom zředí methylenchloridem (2 l) a pro-
myje nasyceným vodným roztokem chloridu amonného. Vodné pro-
mývací podíly se zpětně extrahují methylenchloridem. Sloučené
methylenchloridové vrstvy se promyjí solankou a vysuší nad
síranem hořečnatým. Po odpaření se získá surový dienester
ve formě červeného oleje (147,6 g). Tento produkt se použije
bez dalšího čištění. Separátním zopakováním tohoto postupu
se získá čistý vzorek pro chromatografii, při které se jako
eluční soustava použije směs ethylacetátu a chloroformu v obje-
movém poměru 5:95.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,32$ (ethylacetát/chloro-
form(methanol v objemovém poměru 5:95:1));

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)	3,33(s,6),
	3,48(s,3),

3,68(s,3),
4,63(šir.s,1),
6,17(d,1),
7,33-7,35(m,3),
7,52-7,54(m,3),
7,90(šir.s,1);

hmotové spektrum: $m/z=350(M+1)$.

f) Kyselina 1-(2,2-dimethoxyethyl)-6-fenylpyrid-2-on-3-karboxylová

Baňka s kulatým dnem o obsahu 3 l se opatří mechanickým míchadlem a uzavře Claisenovým adaptérem držícím teploměr a přívod dusíku. Do baňky se zavede roztok produktu z příkladu 49e v methanolu (1,5 l. Potom se najednou přidá methoxid sodný (32,4 g), což způsobí mírné ohřátí roztoku. Po 3 hodinách se ke směsi najednou přidá hydroxid sodný (750 ml, 10% hm./hm.). Tato směs se míchá při okolní teplotě po dobu dvou hodin, načež se methanol odpaří a vodný zbytek se okyselí kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje methylenchloridem. Extrakty se promyjí solankou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří, přičemž zbytek po odpaření je tvořen červenohnědým olejem (99,6 g), který částečně ztuhne. Tento produkt se použije v následujícím reakčním stupni bez dalšího čištění. Po přečištění byla provedena analýza vzorku tohoto produktu;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,41$ (methanol/chloroform/kyselina octová v objemovém poměru 1,5:98:0,5;

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)

3,13(s,6),
4,14(d,2),
4,63(t,1),
6,64(c,1),
7,51-7,58(m,5),
8,41(d,1).

g) 3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridylacetaldehyddimethylacetal

V sušárně vysušená 3 litrová tříhrdlá baňka se opatří

mechanickým míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem v jehož horní části jřipojen přívod dusíku. Do této reakční nádoby se zavede dioxanový (1 l) roztok produktu z příkladu 49f (99,6 g). Potom se reakční nádoby přidá najednou difenylfosforylazid (103,9 g) a triethylamin (39,8 g), který se přidá také v jediné dávce. Po každém přidavku se hrdlo baňky opláchne dioxanem (pokaždé 50 ml). Rezultující roztok se zahřívá k mírnému varu pod zpětným chladičem (100 °C) po dobu jedné hodiny. Zpočátku dochází k bouřlivému vývoji plynu, přičemž tento vývoj plynu časem ustane. Reakční směs se potom ochladí na teplotu 70 °C, načež se k ní najednou přidá benzylalkohol (38,9 g) a tento přídatek se spláchne dioxanem (100 ml). Reakční směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, ochladí a odpaří. Zbylý olej se rozpustí v ethylacetátu (1 l) a promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou ve směsi se solankou v objemovém poměru 1:1 a potom solankou. Organická vrstva se vysuší nad síranem hořečnatým a odpoří, přičemž se získá surová reakční směs (249,5 g). Tento materiál sepřečistí chromatograficky, přičemž se jako eluční soustava použije směs ethylacetátu a dichlormethanu (eluční gradient) nejdříve 0:100 a potom 5:95, přičemž se získá požadovaný amid. Výtěžek: 43,1 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,49$ (ethylacetát/chloroform v objemovém poměru 5:95);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)

3,09(s,6),
4,02(d,2),
4,54(t,1),
5,19(s,2),
6,19(d,1),
7,34-7,50(m,5),
7,98(d,1),
8,54(s,1).

h) 3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridylacetaldehyd

Produkt z příkladu 49g (43,1 g) se rozpustí ve směsi

tetrahydrofuranu (700 ml) a vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové (225 ml, 3N). Tato směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem pod dusíkovou atmosférou po dobu 3,5 hodiny. Směs se potom ochladí a tetrahydrofuran se odpaří. Vodný zbytek se extrahuje methylenchloridem, promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vysuší nad síranem hořečnatým. Po odpaření se získá surový produkt ve formě žlutohnědě zbarvené pevné látky. Po rozetření s etherem (300 ml) se získá aldehyd ve formě bílého pevného produktu. Výtěžek: 27,3 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,32$ (ethylacetát/dichlor-methan v objemovém poměru 5:95);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)	4,66(s,2),
	5,19(s,2),
	6,28(d,1),
	7,32-7,49(m,10),
	7,94(d,1),
	8,61(s,1),
	9,50(s,1);

hmotové spektrum: $m/z=363(M+1)$.

i) Kyselina 3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyloctová

Tříhrdlá baňka o obsahu 2 l se opatří mechanickým míchadlem, nálevkou a Claisenovým adaptérem držícím teploměr a zpětný chladič v jehož horní části je připojen přívod dusíku. Do baňky se zavede tetrahydrofuranový (275 ml) roztok produktu z příkladu 49h (40,5 g). Přídavek terc.butanolu (275 ml) způsobí vysrážení aldehydového výchozího materiálu. Reakční směs se potom ochladí na teplotu 15 °C na lázni ledu a vody, načež se v jediné dávce přidá 2-methyl-2-buten (250 ml), načež se k reakční směsi v průběhu 45 minut přidá po kapkách roztok chloritanu sodného (80%, 88,5 g) a monohydrátu dihydrogenfosforečnanu sodného (108,0 g) ve vodě (400 ml). Vnitřní teplota reakční směsi se udržuje v průběhu uvedeného přídavku

na 20 °C. Potom se v míchání při okolní teplotě pokračuje po dobu 2 hodin. Reakční směs se potom částečně odpaří, přičemž zbytek po tomto odpaření je tvořen suspenzí bílého produktu. Směs se potom zředí solankou a extrahuje chloroformem. Sloučené extrakty se vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se rozpustí v diethyletheru a roztok se odpaří, přičemž zbytek po odpaření je tvořen bělavým produktem, který se rozetře se směsí hexanu a diethyletheru v objemovém poměru 9:1, přičemž se získá kyselina ve formě bělavého pevného produktu.

Výtěžek: 43,1 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f = 0,20$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 2:98);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)	4,44(s,2),
	5,19(s,2),
	5,24(d,1),
	7,33-7,51(m,10),
	7,92(d,1),
	8,59(s,1),
	13,07(šir.s,1);

hmotové spektrum: $m/z = 363(M+1)$.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum ukazuje, že uvedený produkt je čistý, přičemž však obsahuje diethylether, který nebyl odstraněn prolongovaným sušením ve vakuové sušárně.

j) 2-(3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

K roztoku kyseliny z příkladu 49i (19,0 g), 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (13,6 g), 3-amino-1,1,1-trifluor-4-methyl-2-pentanolhydrochloridu (11,5 g) a triethylaminu (14,0 ml) v dimethylformamidu (100 ml) se přidá 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (14,5 g). Tato směs se míchá přes noc, zředí se 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetátem. Organická frakce se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší a odpaří,

přičemž se získá bílý pevný produkt, který se rozetře s etherem a vysuší přes noc ve vakuové sušárně. Získá se alkoholový produkt (20,85 g). Rozetřený produkt se zahustí a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií, při které se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99:1. Z odpovídající frakce eluátu se získá další podíl alkoholu.

Výtěžek: 1,70 g.

Požadovaná sloučenina příkladu 49 může být rovněž alternativně připravena následujícím způsobem:

K roztoku 2-(3-trifluoracetyl-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)-acetamidu (9,5 g) v tetrahydrofuranu (92 ml) se přidá voda (184 ml) a potom uhličitandraselný (13,4 g). Tato směs se míchá přes noc. První podíl aminu (4,2 g) se získá po filtraci a promytí diethyletherem. Organické filtráty se odpaří a zbytek se rekrystalizuje ze směsi dichlormethanu a hexanu, přičemž se získá druhý podíl aminu (2,9 g).

Příklady 50 až 55

Acylací 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidu za použití dále specifikované acylační metody s vymezenými případnými odchylkami se připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená specifikovanou acylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenylovou skupinu. Některé výchozí látky, které nejsou komerčně dostupné, se připraví popsányými metodami.

Příklad 50

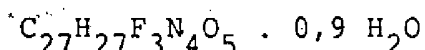
R znamená 3-methylpyrid-4-ylmethoxykarbonylovou skupinu; acylační metoda D za použití 3-methylpyrid-4-ylkarbinolu; chromatografická eluční soustava: první sloupec: dichlormethan/me-

thanol (gradient tvořený objemovými poměry 100:0, 97:3 a 95:5),
druhý sloupec: dichlormethan/ethylacetát/methanol (gradient
tvořený objemovými poměry 100:0:0, 60:40:0 a 60:39:1), třetí
sloupec: dichlormethan/ethylacetát (gradient tvořený objemový-
mi poměry 100:0, 60:40, 40:60, 0:100);

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,31$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 9:1);

hmotové spektrum: $m/z=545(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	57,83	5,18	9,99
nalezeno	57,96	5,13	9,86.

3-Methylpyrid-4-ylkarbinol se připraví následujícím způ-
sobem.

a) Ethyl-3-methylisonikotinát

K roztoku připravenému nasycením absolutního alkoholu
(25 ml), chlazeného na lední lázni (asi 0 °C), plynným chloro-
vodíkem se přidá kyselina 3-methylisonikotinová (příklad 40a)
(5,7 g). Žlutá suspenze se potom zahřívá na teplotu varu pod
zpětným chladičem po dobu 4,5 hodiny, kdy je již esterifikace
ukončena. Reakční směs se ochladí a odpaří a odparek se opě-
tovně rozpustí ve vodě za vzniku tmavočerveného roztoku. Vodná
fáze se zalkalizuje roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, což
má za následek vyloučení sraženiny. Směs se potom extrahuje
etherem (ještě nerozpustné pevné podíly) a etherová fáze se
promyje solankou a pevný podíl se odfiltruje. Zfiltrovaný
etherový roztok se vysuší, odpaří a vysuší za vakua, načež se
přečistí chromatograficky, přičemž se jako eluční soustava
použije směs dichlormethanu a ethylacetátu (eluční gradient:
zpočátku objemový poměr 100:0 a potom 97:3). Z odpovídající
frakce eluátu se získá požadovaný ester.

Výtěžek: 42 %;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,41$ (dvakrát eluováno: poprvé

směsí hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 6:1 a potom směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 9:1; hmotové spektrum: $m/z=166(M+1)$.

b) 3-Methylpyrid-4-ylkarbinol

Tříhrdlá baňka s kulatým dnem o obsahu 500 ml, opatřená zpětným chladičem s trubicí pro přívod plynu, přikapávací nálevkou a uzávěrem, se propláchne dusíkem, načež se do ní odváží hydrid lithno-hlinitý (1,2 g). Hydrid se zvlhčí destilovaným tetrahydrofuranem (60 ml). Suspenze se ochladí na lední lázni (0 °C); načež se k ní po kapkách přidá roztok ethyl-3-methylisonikotinátu (2,6 g) v tetrahydrofuranu. Po ukončení uvedeného přídávku se reakční směs nechá ohřát na okolní teplotu. Po jedné hodině je redukce ukončena. Reakční směs se znovu ochladí na lední lázni, načež se k ní pomalu přidá voda (4 ml) za účelem přerušení reakce. K reakční směsi se potom přidá 10% vodný roztok hydroxidu sodného (4 ml) a voda (10 ml) a směs se míchá po dobu 0,5 hodiny, načež se k ní přidá rozsivková zemina. Po dalším míchání se směs zfiltruje přes rozsivkovou zeminu. Filtrát se odpaří, odparek se opětovně tozpustí v dichlormethanu a roztok se odpaří a odparek se vysuší za hlubokého vakua. Po uložení přes nov v mrazničce se mléčný zbytek rozpustí v ethylacetátu, vysuší, odpaří a dále vysuší za vakua, načež se získaný olej chromatografuje, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 95:5, 92:8 a 9:1). Z odpovídající frakce eluátu se získá požadovaný alkohol. Výtěžek: 6 %;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,19$ (dvakrát eluováno: poprvé směsí hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 6:1 a potom směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 9:1);

hmotové spektrum: $m/z=124(M+1)$.

Příklad 51

R znamená 2-dimethylaminoethoxykarbonylovou skupinu; acylační metoda D za použití 2-dimethylaminoethanolu, zředění reakční směsi ethylacetátem před jejím promytím vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou; chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol (gradient tvořený objemovými poměry 100:0, 95:5 a 9:1);

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,21$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 9:1);

hmotové spektrum: $m/z=311(M+1)$;

elementární analýza:

$C_{24}H_{29}F_3N_4O_5$	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,47	5,73	10,97
nalezeno	56,44	5,74	10,89.

Příklad 52

R znamená 4-methoxyfenoxycarbonylovou skupinu; acylační metoda A provedená následujícím způsobem: roztok aminu v tetrahydrofuranu se ochladí na lední lázni, načež se k němu přidá 4-methoxyfenylchloroformiát, což má za následek vyloučení sraženiny. Reakční směs se potom nechá ohřát na okolní teplotu. Po jedné hodině se reakční směs zředí ethylacetátem, promyje 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší a odpaří, načež se zbytek chromatografuje. Chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát (eluční gradient: na počátku objemový poměr 100:0 a potom 9:1;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,67$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 9:1);

vysokotlaková kapalinová chromatografie: $t_R=17,14$, $FR=1$ (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 1:1);

elementární analýza:

$C_{27}H_{26}F_3N_3O_6$	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	59,45	4,80	7,70
nalezeno	59,63	5,03	7,28.

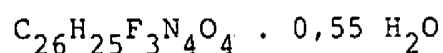
Příklad 53

R znamená 4-pyridylacetylovou skupinu; acylační metoda B za použití hydrochloridu kyseliny 4-pyridyloctové. Po přelití reakční směsi vodou se část produktu vysráží a tato sraženina se odfiltruje a opětovně rozpustí v ethylacetátu. Filtrát se zalkalizuje hydrogenuhlíčitanem sodným a extrahuje ethylacetátem. Hodnota pH vodné fáze se dále zvýší a tato fáze se znovu extrahuje ethylacetátem. Sloučené ethylacetátové roztoky se promyjí solankou, vysuší a odpaří a získaný zbytek po odpaření se chromatografuje. Chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v objemovém poměru 9:1; chromatografie na tenké vrstvě: dichlormethan/methanol v objemovém poměru 9:1 - $R_f=0,38$;

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=7,41$, $FR=1$ (Col A voda/acetonitril v objemovém poměru 1:1);

hmotové spektrum: $m/z=515(M+1)$,

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	59,55	5,02	10,68
nalezeno	59,63	4,99	10,75.

Příklad 54

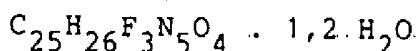
R znamená 1-methylimidazol-4-ylacetylovou skupinu; acylační metoda B provedená následujícím způsobem: k roztoku 3-aminopyridinu (0,308 g) v bezvodém dimethylformamidu (3,5 ml) se přidá 1-hydroxybenzotriazolhydrát (0,263 g), triethylamin (0,32 ml), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (0,373 g) a kyselina 1-methylimidazol-4-yloctová (0,275 g) a získaná reakční směs se míchá přes noc. Po uplynutí této doby se kopulace považuje za úplnou. Reakční směs se zředí ethylacetátem, promyje třikrát nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, potom solankou, vysuší a odpaří a zbytek po odpaření se chromatografuje, přičemž se z odpovídající frakce eluátu získá

požadovaná sloučenina ve formě bělavé pevné látky. Chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol: první sloupec-objemový poměr 97:3 a druhý sloupec-eluční gradient tvořený nejdříve objemovým poměrem 98:2 a potom 96:4;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,13$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4);

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=4,13$, $FR=3$ (Col A voda/acetonitril v objemovém poměru 2:3);

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	55,70	5,31	12,99
nalezeno	55,68	5,16	12,90.

Příklad 55

R znamená 1-terc.butoxykarbonylimidazol-4-ylmethoxykarbonylovou skupinu; acylační metoda D za použití 1-terc.butoxykarbonylimidazol-4-ylkarbinolu, přičemž se však jako reakční rozpouštědlo použije tetrahydrofuran namísto dichlormethanu a zředění reakční směsi se provádí ethylacetátem namísto dichlormethanu. Chromatografická eluční soustava: první sloupec: směs chloroformu a methanolu v objemovém poměru 97:3 a druhý sloupec: směs dichlormethanu, ethylacetátu a methanolu v objemovém poměru 70:29,5:0,5); chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,47$ (dichlormethan/ethylacetát/methanol v objemovém poměru 50:48:2); hmotové spektrum: $m/z=620(M+1)$.

Výchozí alkohol pro acylaci se získá za použití postupu popsaného v evropské zveřejněné patentové přihlášce 284 174 následujícím způsobem.

K roztoku 4-imidazolylylkarbinolhydrochloridu (1,01 g) v bezvodém dichlormethanu (5 ml) se přidá pyridin (1,82 ml) a di-terc.butylidikarbonát (2,46 g). Rezultující roztok se míchá přes noc, odpaří a resuspenduje/rozpuští ve 100 ml směsi ethylacetátu a tetrahydrofuranu v objemovém poměru 9:1. Organická

fáze se promyje třikrát vodou a solankou, vysuší, odpaří a vysuší za hlubokého vakua, přičemž se získá 1-terc.butoxykarbonyl-imidazol-4-ylkarbinol ve formě bezbarvého oleje.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,30$ (dichlormethan/ethylacetát/methanol v objemovém poměru 50:49:1);

hmotové spektrum: $m/z=199(M+1)$.

Příklad 56

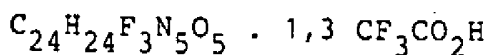
2-/3-(4-Imidazolylmethoxykarbonylamino)-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidtrifluoracetát

K roztoku 2-/3-(1-terc.butoxykarbonylimidazol-4-ylmethoxykarbonylamino)-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidu (0,134 g) v bezvodém dichlormethanu se přidá kyselina trifluoroctová (0,018 ml). Po 1 hodinovém míchání reakce ještě zcela neproběhla. Proto se přidá další podíl kyseliny trifluoroctové (0,018 ml). Po dalších 17 hodinách míchání reakce ještě není úplná. Přidá se další podíl kyseliny trifluoroctové (0,036 ml) a reakční směs se míchá po dobu dalších 6 hodin (kompletní deprotekce), odpaří a vysuší za hlubokého vakua, přičemž se získá požadovaná sloučenina ve formě trifluoracetátové soli;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,10$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 94:6);

hmotové spektrum: $m/z=520(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	47,62	3,79	10,40
nalezeno	47,62	3,92	10,10.

Příklad 57

2-/3-/4-(2-Dimethylaminoethoxykarbonyl)benzyloxykarbonylamino/-

2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-iso-propyl-2-oxopropyl)acetami

K roztoku 2-/3-(4-karboxybenzyloxykarbonylamino)-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidu (0,281 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml) se přidá 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (0,141 g), 1-hydroxybenzotriazolhydrát (0,066 g) a 2-dimethylaminoethanol (0,06 ml). Reakční směs se míchá přes noc, načež se zředí ethylacetátem, promyje dvakrát nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a potom solankou, vysuší a odpaří a zbytek po odpaření se chromatografuje, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 97:3 a z odpovídající frakce eluátu se získá požadovaná sloučenina.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,18$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 97:3);

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=6,51$, FR=1 (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 3:2);

hmotové spektrum: $m/z=645(M+1)$;

elementární analýza:

$C_{32}H_{35}F_3N_4O_7$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	59,62	5,47	8,69
nalezeno	59,44	5,69	8,36.

Příklad 58

2-/3-/4-(N-methylsulfonylkarbamoyl)benzyloxykarbonylamino/-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

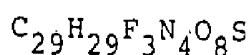
K roztoku 2-/3-(4-karboxybenzyloxykarbonylamino)-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidu (0,387 g), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridu (0,43 g) a 4-dimethylaminopyridinu (0,27 g) v bezvodém dichlormethanu se přidá methansulfonamid

a reakční směs se míchá po dobu 5 dnů. Směs se potom zředí ethylacetátem, promyje třikrát 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a potom solankou, vysuší a odpaří, načež se zbytek po odpaření chromatografuje, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu, ethylacetátu, methanolu a kyseliny octové v objemovém poměru 50:48,9:1,0:0,1) a z odpovídající frakce eluátu se získá požadovaná sloučenina.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,38$ (dichlormethan/ethylacetát/methanol/kyselina octová v objemovém poměru 50:48,9:1,0:0,1); vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=5,38$, $FR=2$ (Col A, voda/acetonitril v objemovém poměru 7:3);

hmotové spektrum: $m/z=651(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	53,53	4,49	8,61
nalezeno	54,08	4,81	8,26.

Příklad 59

2-(3-Benzoyloxykarbonylamino-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

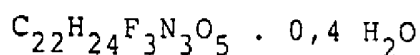
Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1, a za použití chromatografické eluční soustavy tvořené směsí chloroformu a methanolu v objemovém poměru 99:1 se 2-(3-benzoyloxykarbonylamino-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)-acetamid oxiduje na požadovanou sloučeninu.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,32$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 97:3;

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=4,60$, $FR=2,0$ (Col B, acetonitril/voda v objemovém poměru 1:1);

hmotové spektrum: $m/z=468(M+1)$;

elementární analýza:



2-(3-benzyloxykarbonylamino-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamidový meziprodukt může být připraven následujícím způsobem.

a) Kyselina 6-methylpyrid-2-on-3-karboxylová

Suspenze 6-methylpyrid-2-on-3-karbonitrilu (příklad 3a) (16,9 g) ve 20% vodném roztoku (hm./hm.) hydroxidu sodného (63 ml) se přes noc zahřívá na teplotu 140 až 145 °C v utěsněné reakční nádobě. Ochlazená reakční směs se potom okyselí na hodnotu pH asi 8 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje třikrát dichlormethanem. Vodná fáze se okyselí a vyloučená žlutá sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší přes noc ve vakuové sušárně při teplotě asi 80 °C. Získaná kyselina 6-methylpyrid-2-on-3-karboxylová (15,68) nevyžaduje žádné další čištění.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: 2,38(s,3),
6,54(d,1,J=9),
8,27(d,1,J=9),
13,27(šir.s,1),
14,67(šir.s,1);

hmotové spektrum: $m/z=154(M+1)$.

b) 3-Benzyloxykarbonylamino-6-methylpyrid-2-on

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1c a za použití směsi chloroformu a ethylacetátu zprvu v objemovém poměru 80:20 a potom v objemovém poměru 70:30 při chromatografii se kyselina 6-methylpyrid-2-on-3-karboxylová převede na 3-benzyloxykarbonylamino-6-methylpyrid-2-on.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,47$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 97:3);

hmotové spektrum: $m/z=259(M+1)$.

c) Ethyl(3-benzyloxykarbonylamino-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)acetát

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1d, se 3-benzyloxykarbonylamino-6-methylpyrid-2-on (1,80 g) přidá k suspenzi hydridu sodného (0,33 g) v bezvodém dimethylformamidu (50 ml). Po 45 minutovém míchání směsi se přidá ethyljodacetát (1,48 g) a směs se míchá přes noc, zředí 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (300 ml) a extrahuje ethylacetátem (3x150 ml). Organická fáze se promyje dvakrát solankou, vysuší a odpaří. Získaný žlutý voskovitý produkt se potom chromatografuje za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a dichlormethanu v objemovém poměru 3 : 97, přičemž se z odpovídající frakce eluátu získá ethyl-(3-benzyloxykarbonylamino-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)acetát.

Výtěžek: 1,28 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f = 0,52$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 95:5);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

	1,21(t,3,J=8,6),
	2,26(s,3),
	4,16(q,2,J=8,6),
	4,84(s,2),
	5,15(s,2),
	6,20(d,1,J=9),
	7,32-7,43(m,5),
	7,76(d,1,J=9),
	8,38(s,1);

hmotové spektrum: $m/z = 345(M+1)$.

d) Kyselina (3-Benzyloxykarbonylamino-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)octová

Ethyl-(3-benzyloxykarbonylamino-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)acetát (1,20 g) se rozpustí v methanolu (50 ml) a k získanému roztoku se přidá 20% vodný roztok hydroxidu sodného (10 ml). Za účelem usnadnění míchání se přidá další podíl methanolu (25 ml), neboť se z reakční směsi vylučuje bílá sraženina. Po 5 hodinovém míchání se reakční směs odpaří a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a 10% kyselinu chlorovodí-

kovou. Po rozdělení vrstev se vodná fáze extrahuje dvakrát ethylacetátem. Sloučené organické extrakty se promyjí solankou, vysuší a odpaří, přičemž se získá 1,43 g surového produktu. Analýza získaného produktu ukázala, že jde o směs látek, o kterých se předpokládá, že jsou odpovídajícím methyلكarbamátem a požadovaným benzylkarbamátem. Ukázalo se, že tuto směs nelze rozdělit sloupcovou chromatografií a proto byla tato směs použita v následujícím reakčním stupni bez dalšího čištění.

e) 2-(3-Benzylloxykarbonylamino-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

Část výše uvedené směsi (1,10 g) se rozpustí v bezvodém dimethylformamidu (25 ml) společně s 3-amino-1,1,1-trifluor-4-methyl-2-pentanolhydrochloridem (0,72 g), 1-(3-dimethylamino-propylpropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridem (0,73 g) a 4-dimethylaminopyridinem (0,93 g). Získaná směs se míchá přes noc, zředí 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje třikrát ethylacetátem. Extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (dvakrát) a solankou, vysuší a odpaří, přičemž se získá bílý produkt. Po chromatografickém přečištění, při kterém se jako eluční soustava použije směs acetonu a dichlormethanu v objemovém poměru 5:95, se získá 2-(3-benzylloxykarbonylamino-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid.

Výtěžek: 0,80 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f = 0,48$ (dichlormethan/aceton v objemovém poměru 85:15);

hmotové spektrum: $m/z = 470(M+1)$.

Příklad 60

2-(3-Benzylloxykarbonylamino-6-methyl-2-oxo-5-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1 a za použití chromatografické soustavy tvořené směsí chloroformu a ethylacetátu se 2-(3-benzylloxykar-

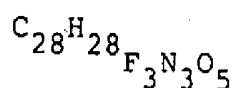
bonylamino-6-methyl-2-oxo-5-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid oxiduje na požadovanou sloučeninu.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,23$ (chloroform(ethylacetát v objemovém poměru 20:1);

vysokotlaká kapalinová chromatografie: $t_R=11,26$, $FR=2,0$ (Col A, acetonitril/voda/tetrahydrofuran/kyselina trifluoroctová v objemovém poměru 35:55:15:0,1);

hmotové spektrum: $m/z=544(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	61,87	5,19	7,73
nalezeno	61,75	5,29	7,44.

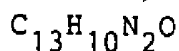
2-(3-benzyloxykarbonylamino-6-methyl-2-oxo-5-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamidový meziprodukt může být připraven následujícím způsobem.

a) 6-Methyl-5-fenylpyrid-2-on-3-karbonitril

Za použití fenylacetonu a cyklizační metody A se získá 6-methyl-5-fenylpyrid-2-on-3-karbonitril;

hmotové spektrum: $m/z=211(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	74,27	4,79	13,32
nalezeno	74,10	4,88	13,15.

b) Kyselina 6-methyl-5-fenylpyrid-2-on-3-karboxylová

Za použití hydrolyzní metody A se 6-methyl-5-fenylpyrid-2-on-3-karbonitril převede na kyselinu 6-methyl-5-fenylpyrid-2-on-3-karboxylovou;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,29$ (chloroform/methanol/kyselina octová v objemovém poměru 50:1:stopy);
hmotové spektrum: $m/z=230(M+1)$.

c) 3-Benzyl oxykarbonylamino-6-methyl-5-fenylpyrid-2-on

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1c, se kyselina 6-methyl-5-fenylpyrid-2-on-3-karboxylová převede na 3-benzyl oxykarbonylamino-6-methyl-5-fenylpyrid-2-on; produkt se přečistí chromatograficky, přičemž se jako eluční soustava použije směs chloroformu a methanolu v objemovém poměru 20:1, nebo rekrystalizací z methanolu;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,46$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 20:1);
hmotové spektrum: $m/z=335(M+1)$.

d) 2-(3-Benzyl oxykarbonylamino-6-methyl-2-oxo-5-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyl dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1d, avšak za použití chromatografické eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a ethylacetátu v objemovém poměru 20:1 se 3-benzyl oxykarbonylamino-6-methyl-5-fenylpyrid-2-on převede na 2-(3-benzyl oxykarbonylamino-6-methyl-2-oxo-5-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyl dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,41$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 20:1);
hmotové spektrum: $m/z=660(M+1)$.

e) 2-(3-Benzyl oxykarbonylamino-6-methyl-2-oxo-5-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)-acetamid

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1e, se 2-(3-benzyl oxykarbonylamino-6-methyl-

2-oxo-5-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butylldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid převede na 2-(3-benzyloxykarbonylamino-6-methyl-2-oxo-5-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid; chromatografická eluční soustava: chloroform/methanol v objemovém poměru 40:1; chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,14$ (chloroform/ethylacetát v objemovém poměru 20:1); hmotové spektrum: $m/z=546(M+1)$.

Příklad 61

2-/3-Benzyloxykarbonylamino-5-(3-fluorbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

K roztoku 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridu (0,51 g) v dimethylsulfoxidu (2 ml), toluenu (4 ml) a kyselině dichloroctové (0,14 g) se přidá 2-/3-benzyloxykarbonylamino-5-(3-fluorbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid (0,15 g). Tato směs se potom míchá přes noc, načež se rozdělí mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se promyje solankou, vysuší, odpaří a zbytek po odpaření se chromatografuje, přičemž se jako eluční činidlo použije dichlormetha, z odpovídající frakce se potom získá požadovaný produkt.

Výtěžek: 80 %;

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

0,79-0,97(m,6),

2,21(m,1),

4,06(m, NHCH hydrát),

4,49-4,81(m,3,NHCH keto, CH₂CO),

5,13(s,2,CH₂),

6,95(m,OH hydrát),

7,01-7,07(m,3-fenyl),

7,22-7,40(m,7,fenyl),

7,72(m,1, pyridon),

7,82(d, J=10,5, NH hydrát),
8,36(s, NH hydrát),
8,40(s, NH keto),
8,92(d, J=6,5, NH keto-forma);

elementární analýza:

$C_{28}H_{27}F_4O_5N_3 \cdot 0,25 H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	59,41	4,90	7,42
nalezeno	59,34	4,84	7,15.

2-/3-benzyloxykarbonylamino-5-(3-fluorbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamidový meziprodukt může být připraven následujícím způsobem.

a) 3-Aminopyrid-2-on

Ke směsi 10% (hm./hm.) paladia na uhlí (hydrogenační katalyzátor, 1 g) a 3-nitropyrid-2-onu (10 g) se přidá ethanol (300 ml). Tato směs se potom hydrogenuje za atmosférického tlaku při okolní teplotě po dobu 8 hodin. Hydrogenační katalyzátor se potom oddělí filtrací a promyje ethanolem. Ethanolový filtrát se odpaří a jako zbytek po odpaření se získá požadovaný amin ve formě hnědého krystalického produktu.
Výtěžek: 98 %.

b) 3-Benzyloxykarbonylaminyrid-2-on

k míchané suspenzi uhličitanu sodného (16,26 g) a 3-aminopyrid-2-onu (7,67 g) v tetrahydrofuranu se po kapkách přidá benzylochloroformiát (13,085 g). Směs se potom míchá přes noc, načež se nalije do ethylacetátu (400 ml), promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, vysuší a odpaří. Získaný zbytek po odpaření se přečistí rekrystalizací z methanolu, přičemž se získá benzyلكarbonát ve formě bílého krystalického produktu.
Výtěžek: 10,7 g.

Benzylkarbamát může být alternativně připraven následujícím způsobem.

K dioxanu (50 ml) se přidá 3-karboxypyrid-2-on (5 g), difenylfosforylazid (9,9 g), benzylalkohol (4,7 g) a triethylamin (3,6 g). Tato směs se potom míchá při teplotě 90 °C po dobu 20 hodin, načež se ochladí a dioxan se odpaří. Zbytek po odpaření se rozpustí v ethylacetátu (400 ml), promyje 1 N kyselinou chlorovodíkovou a potom solankou, vysuší, odpaří a získaný olej se přečistí chromatograficky, přičemž se jako chromatografická eluční soustava použije směs ethylacetátu a dichlormethanu (eluční gradient: 0:100, 10:90 a 20:80). Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaný benzylkarbamát. Výtěžek: 6,2 g.

c) 3-Benzyl oxykarbonylamino-5-jodpyrid-2-on

K míchané suspenzi 3-benzyl oxykarbonylamino-2-pyridinu (8,0 g) v bezvodém dichlormethanu (150 ml) se přidá N-jodsukcinimid (8,4 g). Tato směs se potom míchá přes noc, načež se vy-loučená sraženina odfiltruje, načež se po jejím zpracování získá požadovaná jodová sloučenina (3,1 g). Filtrát se zahustí na objem 30 ml a přečistí chromatograficky, přičemž se jako eluč-ní soustava použije směs ethylacetátu a dichlormethanu v obje-movém poměru nejdříve 0:100, dále 20:80, 25:75, 33:66 a nako-nec 50:50 (eluční gradient) a z odpovídající frakce eluátu se získá další podíl jodové sloučeniny (5,7 g).

d) Ethyl-3-benzyl oxykarbonylamino-5-jod-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetát

K suspenzi hydridu sodného (0,156 g) v dimethylformami-du (10 ml) se přidá suspenze 3-benzyl oxykarbonylamino-5-jodpy-rid-2-onu, přičemž se udržuje teplota mezi 15 a 25 °C. Po 20 minutovém míchání se po kapkách přidá ethyljodacetát (1,453 g), přičemž se udržuje teplota nižší než 20 °C. Směs se potom míchá při okolní teplotě po dobu 3 hodin, načež se nalije do ledové

1N kyseliny chlorovodíkové (100 ml) a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje solankou, vysuší a odpaří k získání zbytku, který se přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a dichlormethanu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 0:100, 3:97 a 6:94. Z odpovídající frakce eluátu se získá požadovaný ester. Výtěžek: 1,44 g.

e) Ethyl-3-benzyloxykarbonylamino-5-(3-fluorbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetát

K roztoku čerstvě aktivovaného zinkového prachu (0,39 g) se přidá 3-fluorbenzylbromid (0,76 g) v tetrahydrofuranu (10 ml), přičemž se udržuje teplota nižší než 20 °C. Roztok se potom míchá po dobu 3 hodin, načež se k němu přidá dichlor/(1,1'-bis-(difenylfosfino)ferrocen/paladium/II) (0,076 g) a potom ještě roztok ethyl-3-benzyloxykarbonylamino-5-jod-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetátu ((0,46 g) v tetrahydrofuranu (10 ml), přičemž tento roztok se přidává po kapkách. Směs se míchá při okolní teplotě po dobu 5 hodin, potom při teplotě 50 °C po dobu 4,5 hodiny a nakonec přes noc při okolní teplotě. Směs se potom nalije do 1N kyseliny chlorovodíkové a rozdělí do ethylacetátu. Organické extrakty se vysuší, odpaří a získaný olej se přečistí chromatograficky, přičemž se jako eluční soustava použije směs ethylacetátu a dichlormethanu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 0:100, 5:95 a 10:90), načež se z odpovídající frakce eluátu získá ethyl-2-/3-benzyloxykarbonylamino-5-(3-fluorbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/acetát. Výtěžek: 0,225 g.

f) 2-/3-Benzyloxykarbonylamino-5-(3-fluorbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

K roztoku ethyl-3-benzyloxykarbonylamino-5-(3-fluorfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetátu (0,22 g) v methanolu

(8 ml) se přidá 2N vodný roztok hydroxidu sodného (1,25 ml). Směs se míchá po dobu 4 hodin, načež se odpaří a zbytek po odpaření se rozdělí mezi 1N kyselinu chlorovodíkovou a ethylacetát. Sloučené organické extrakty se vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří přičemž se získá surová kyselina (0,21 g).

K uvedené surové kyselině (0,21 g) v dimethylformamidu (35 ml) se přidá 3-amino-4-methyl-1,1,1-trifluor-2-pentanolhydrochlorid (0,117 g), dimethylaminopyridin (0,140 g) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (0,113 g). Směs se potom míchá přes noc, načež se k ní přidá 1N kyselina chlorovodíková (100 ml) a směs se extrahuje ethylacetátem. Sloučené organické extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, vysuší a odpaří, přičemž se zbytek po odpaření přečistí chromatograficky. Při této chromatografii se jako eluční soustava použije směs ethylacetátu a dichlormethanu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 0:100, 10:90 a 20:80). Z odpovídající frakce eluátu se získá 2-/3-benzyloxykarbonylamino-5-(3-fluorbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid.

Výtěžek: 0,155 g.

Příklad 62

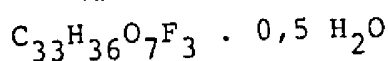
2-/3-Benzyloxykarbonyl-2-oxo-5-(4-pivaloyloxybenzyl)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-/3-Benzyloxykarbonylamino-2-oxo-5-(4-pivaloyloxybenzyl)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid se oxiduje za použití postupu, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 61, přičemž se získá požadovaná sloučenina.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: 0,77-0,97(m,6),
1,30(s,9),
2,20(m,1),
4,50-4,75(m,3.NHCH₂ keto,
CH₂CO),

5,13(s,2),
6,95(m,OH hydrát),
7,02(d,2,J=8,5),
7,73(m,1,pyridon),
7,22-7,73(m,8),
7,74(d,J=10),
8,35(s,NH hydrát),
8,37(s, NH keto),
8,91(d, J=6,5, NH keto);

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	60,72	5,71	6,44
nalezeno	60,81	5,63	6,14.

2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-5-(4-pivaloyloxybenzyl)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamidový meziprodukt se připraví následujícím způsobem.

K míchané suspenzi hydridu sodného (0,389 g) v dimethylformamidu (10 ml) se přidá suspenze 3-benzoyloxykarbonylamino-5-jodpyrid-2-onu (5,0 g) v dimethylformamidu (15 ml), přičemž se udržuje teplota mezi 15 a 25 °C. Po 1 hodinovém míchání se po kapkách přidá roztok terc.butylbromacetátu (3,294 g) v dimethylformamidu (5 ml), přičemž se udržuje reakční teplota nižší než 20 °C. Reakční směs se potom míchá při okolní teplotě po dobu 4 hodin, načež se reakční směs nalije do ledové 1N kyseliny chlorovodíkové (100 ml) a extrahuje ethylacetátem (200 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného a solankou, vysuší a odpaří. Zbytek po odpaření se přechistí chromatograficky, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a hexanu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 0:100, 50:50 a 100:0). Frakce obsahující produkt se opětovně chromatografuje, přičemž se z odpovídající frakce eluátu získá požadovaný ester ve formě červeného pevného produktu.

Výtěžek: 4,3 g.

b) terc. Butyl-3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-5-(4-pivaloyloxybenzyl)-1,2-dihydro-1-pyridylacetát

K čerstvě aktivovanému zinkovému prachu (0,576 g) se za míchání a při udržování teploty asi 20 °C po kapkách přidá roztok 4-pivaloyloxybenzylbromidu (1,6 g) v tetrahydrofuranu (10 ml). Po jedné hodině se přidá dichlor/1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen/-paladium(II) (0,112 g) a potom ještě roztok terc.butyl-3-benzyl-oxykarbonylamino-5-jod-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetátu (0,714 g) v tetrahydrofuranu (10 ml). Směs se potom zahřívá na teplotu 45 až 50 °C po dobu 5 hodin a potom ještě přes noc při okolní teplotě, načež se nalije do chladné 1N kyseliny chlorovodíkové (100 ml) a extrahuje ethylacetátem. Sloučené extrakty se vysuší a odpaří. Získaný zbytek po odpaření se přečistí chromatograficky, přičemž se jako eluční soustava použije směs ethylacetátu a dichlormethanu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 0:100 a 10:90). Z odpovídající frakce eluátu se získá terc.butyl-3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-5-(4-pivaloyloxybenzyl)-1,2-dihydro-1-pyridylacetát.

Výtěžek: 10,35 g.

c) 2-/3-Benzyloxykarbonylamino-2-oxo-5-(4-pivaloyloxybenzyl)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

K terc.butyl-3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-5-(4-pivaloyloxybenzyl)-1,2-dihydro-1-pyridylacetátu (0,320 g) se za míchání přidá kyselina trifluoroctová (3 ml), přičemž tento přídavek se provádí po kapkách. Po 30 minutách se reakční směs zředí dichlormethanem (50 ml) a odpaří, znovu zředí chloroformem a odpaří, načež se dvakrát zředí diethyletherem (50 ml) a odpaří. Potom se odparek vysuší za hlubokého vakua, přičemž se získá surová kyselina. K roztoku surové kyseliny (0,32 g) v dimethylformamidu se přidá (2RS,3SR)-3-amino-4-methyl-1,1,1-trifluor-2-pentanolhydrochlorid (0,149 g), 1-(3-dimethylamino-

propyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (0,143 g) a 4-dimethylaminopyridin (0,238 g) a získaná směs se míchá přes noc. Směs se potom přidá k 1N kyselině chlorovodíkové (100 ml) a získaná směs se extrahuje ethylacetátem (100 ml), promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou a odpaří. Zbytek po odpaření se přečistí chromatograficky, přičemž se jako eluční soustava použije směs ethylacetátu a dichlormethanu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 0:100, 10:90). Z odpovídající frakce eluátu se získá požadovaný alkohol.
Výtěžek: 0,220 g.

4-Pivaloyloxybenzylbromidový meziprodukt může být připraven následujícím způsobem.

d) 4-Pivaloylbenzylbromid.

K roztoku 4-pivaloyloxytoluenu (3,70 g) v tetrachlormethanu (100 ml) se přidá N-bromsukcinimid (3,43 g) a benzoylperoxid (0,01 g). Směs se potom ozařuje horským sluncem při zahřívání na teplotu 60 °C po dobu 0,5 hodiny. Sukcinimid se odstraní filtrací a tetrachlormethan se odpaří. Zbytek po odpaření se přečistí chromatograficky, přičemž se jako eluční soustava použije směs hexanu a dichlormethanu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 100:0, 90:10, 88:12 a 30:20). Z odpovídající frakce eluátu se získá požadovaný benzylbromid.
Výtěžek: 4,1 g.

Uvedená sloučenina může být alternativně připravena za použití postupu, který je obdobný s postupem popsáním v příkladu 64, přičemž se však ve stupni b příkladu 64 nahradí 4-methoxykarbonylbenzylbromid 4-pivaloyloxybenzylbromidem.

Příklad 63

2-/3-Benzilyloxykarbonylamino-2-oxo-5-(4-hydroxybenzyl)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl/-acetamid

2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-5-(4-pivaloyloxybenzyl)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl/acetamid se rozpustí v methanolu a k získanému roztoku se přidá přebytek 2N vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá po dobu 3 hodin, načež se odpaří a rozdělí mezi ethylacetát a 1N kyselinu chlorovodíkovou. Organická vrstva se promyje solankou, vysuší, odpaří a přečistí chromatograficky, přičemž se jako eluční soustava použije směs dichlormethanu a methanolu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 99,1 a 95:5). Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaná sloučenina.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: 0,78-0,91(m,6),

2,20(m,1),

4,09(m,NHCH₂ hydrát),

4,50-4,77(m,3,CH₂CO,NHCH₂ keto),

5,13(s,2),

6,68(d,2,J=8),

6,95(m,OH hydrát),

6,96(d,2,J=8),

7,20(m,1),

7,29-7,42(m,5),

7,70(m,1),

7,73(d,J=10),

8,33(s,NH hydrát),

8,37(s,NH keto),

8,93(d, J=6,5, NH keto),

9,24(s,1,OH);

elementární analýza:

C₂₈H₂₈F₃N₃O₆ · 0,75 H₂O

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	58,69	5,19	7,33
nalezeno	58,77	5,28	7,00.

Příklad 64

2-(3-Benzoyloxykarbonylamino-5-(4-methoxykarbonylbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopro-

pyl)-acetamid

2-/3-Benzylloxykarbonylamino-5-(4-methoxykarbonylbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid se oxiduje za použití postupu, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 61, za vzniku požadované sloučeniny.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: 0,78-0,97(m,6),

2,20(m,1),

3,84(s,3,CH₃),

4,08(m,NHCH₂ hydrát),

4,62-4,78(m,NHCH₂ keto,CH₂CO),

5,11(s,2),

6,90(m,OH hydrát),

7,27-7,40(m,OH),

7,71(m,1),

7,89(d,2,J=8),

8,37(s,NH hydrát),

8,40(s, NH keto),

8,92(d,J=6,5,NH keto);

elementární analýza:

C₃₀H₃₀F₃N₃O₇ · 0,75 H₂O

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	58,58	5,16	6,83
nalezeno	58,62	5,04	6,90.

2-(3-Benzylloxykarbonylamino-5-(4-methoxykarbonylbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamidový meziprodukt může být připraven následujícím způsobem.

a) 2-(3-Benzylloxykarbonylamino-5-jod-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butylldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropyl)acetamid

K suspenzi hydridu sodného (0,071 g) v dimethylformamidu (5 ml) se přidá suspenze 3-benzylloxykarbonylamino-5-jodpyrid-2-onu (1,0 g) v dimethylformamidu (10 ml), přičemž se

udržuje teplota mezi 15 a 25 °C. Směs se míchá po dobu jedné hodiny, načež se k ní po kapkách přidá roztok N-(2-terc.butyl-dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-2-jodacetamidu (1,40 g) v dimethylformamidu (5 ml), přičemž se udržuje teplota nižší než 20 °C. Směs se míchá po dobu dvou hodin, načež se nalije do ledové 1N kyseliny chlorovodíkové (100 ml) a extrahuje ethylacetátem (200 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu a solankou, vysuší a odpaří. Zbytek po odpaření se přečistí chromatograficky, přičemž se jako eluční činidlo použije dichlormethan. Z odpovídající frakce eluátu se získá požadovaný jodamid.

Výtěžek: 1,74 g.

b) 2-/3-Benzyloxykarbonylamino-5-(4-methoxykarbonylbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyl-dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropyl)acetamid

2-(3-Benzyloxykarbonylamino-5-jod-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyl-dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid se kopuluje s 4-methoxykarbonylbenzylbromidem za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 62b. Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaná 5-benzyl-sloučenina.

c) 2-/3-Benzyloxykarbonylamino-5-(4-methoxykarbonylbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropyl)acetamid

K roztoku 2-/3-benzyloxykarbonylamino-5-(4-methoxykarbonylbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyl-dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidu v tetrahydrofuranu (5 ml) se za míchání přidá 1N roztok tetra-butylamoniumfluoridu (1,20 ml) v tetrahydrofuranu. Po 15 minutách se reakční směs zředí ethylacetátem (100 ml), promyje 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankou, vysuší a odpaří. Rezultující pevný produkt se přečistí chromatograficky,

přičemž se jako chromatografická eluční soustava použije směs ethylacetátu a dichlormethanu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 0:100, 5:90 a 50:50). Z odpovídající frakce eluátu se získá požadovaný alkohol.
Výtěžek: 0,590 g).

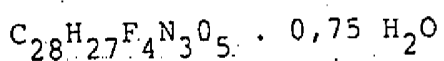
Příklad 65

2-/3-Benzyl oxykarbonylamino-5-(4-fluorbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)-acetamid

Za použití postupu, který je obdobný s postupem popsaným v příkladu 61 s výjimkou spočívající v tom, že se 3-fluorbenzylbromid ve stupni příkladu 61 nahradí 4-fluorbenzylbromidem, se získá požadovaná sloučenina.

Teplota tání: 66-72 °C;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	58,48	5,00	7,31
nalezeno	58,37	4,83	7,23

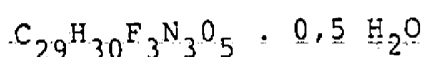
Příklady 66 a 67

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 61, se oxidací odpovídajících alkoholů obecného vzorce II připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená benzyloxykarbonylamínovou skupinu, R^5 znamená specifikovanou aryl-obsahující skupinu a R^6 znamená atom halogenu.

Příklad 66

R^5 znamená 3-methylbenzylovou skupinu;

elementární analýza:



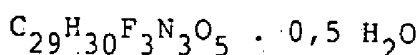
	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	61,48	5,51	7,42
nalezeno	61,55	5,43	7,41.

Příklad 67

R⁵ znamená 2-methylbenzylovou skupinu;

hmotové spektrum: m/z=557(M+1);

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	61,48	5,51	7,42
nalezeno	61,31	5,61	7,14.

Odpovídající alkoholy obecného vzorce II pro příklady 66 a 67 se připraví následujícím způsobem.

Příklady 66a a 67a

2-(3-Benzyloxykarbonylamino-5-jod-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid se kopuluje s benzylbromidem majícím požadovanou substituci postupem, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 64b, přičemž se získají následující terc.butyldimethylsilylethery.

Příklad 66a

R⁵ znamená 3-methylbenzylovou skupinu.

Příklad 67a

R⁵ znamená 2-methylbenzylovou skupinu.

Příklady 66b a 67b

Odpovídající alkoholy obecného vzorce II se připraví z jejich terc.butyldimethylsilyletherů za použití postupu, který

je analogický s postupem popsáním v příkladu 64c.

Příklad 66b

R⁵ znamená 3-methylbenzylovou skupinu.

Příklad 67b

R⁵ znamená 2-methylbenzylovou skupinu.

Příklad 68

2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-5-(3-pivaloyloxybenzyl)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)-acetamid

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 62, a nahrazením ve stupni d příkladu 62 4-pivaloyloxytoluenu 3-pivaloyloxytoluenem se připraví požadovaná sloučenina.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: 1,29(d,9),
3,72(s,2 CH₂);

hmotové spektrum: m/z=645(M+1);

elementární analýza:

C₃₃H₃₆F₃N₃O₇ · 0,5 H₂O

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	60,31	5,75	6,39
nalezeno	60,30	5,63	6,23.

Příklad 69

2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-5-(3-hydroxybenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-iso-propyl-2-oxopropyl)acetamid

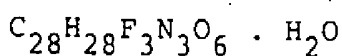
2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-5-(3-pivaloyloxybenzyl)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid se hydrolyzuje za použití postupu, který je analo-

2-/3-Benzylloxykarbonylamino-5-(3- pivaloyloxybenzyl)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)-acetamid se hydrolyzuje za použití postupu, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 63, na požadovanou sloučeninu.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: 3,60(s,2H),
9,32(s,OH);

hmotové spektrum: m/z=561(M+1);

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	58,23	5,24	7,28
nalezeno	58,45	5,12	6,99.

Příklad 70

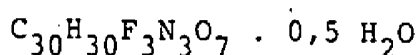
2-/3-Benzylloxykarbonylamino-5-(3-acetoxibenzylyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-/3-Benzylloxykarbonylamino-5-(3-hydroxybenzylyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid se acyluje za použití postupu, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 14b s výjimkou, že se fenylacetylchlorid nahradí anhydridem kyseliny octové. Tímto způsobem se získá požadovaná sloučenina.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: 2,25(s,3 a m,1),
6,95-7,41(m,10);

hmotové spektrum: m/z=602(M+1);

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	59,01	5,12	6,88
nalezeno	58,88	5,15	6,75.

Příklad 71

2-(5-Benzyl-3-benzylloxykarbonylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-py-

ridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-(5-Benzyl-3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid se oxiduje za použití postupu, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 61, za vzniku požadované sloučeniny.

Teplota tání: 58-64 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 3,69(s, 2, CH₂),
5,12(s, 2, CH₂),
7,20-7,40(m, 11);

elementární analýza:

C₂₈H₂₈F₃N₃O₅ · 0,75 H₂O

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	60,37	5,34	7,54
nalezeno	60,36	5,35	7,44..

2-(5-Benzyl-3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropyl)acetamidový meziprodukt se připraví následujícím způsobem.

a) 2-(5-Benzyl-3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsiloxi-3,3,3-trifluor-1-isopropyl)acetamid

2-(3-Benzyl-3-benzyloxykarbonylamino-5-jod-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsiloxi-3,3,3-trifluor-1-isopropyl)acetamid se kopuluje s benzylbromidem za použití postupu, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 62b, za vzniku požadované sloučeniny.

b) 2-(5-Benzyl-3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropyl)acetamid

2-(5-Benzyl-3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsiloxi-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid se zbaví ochrany za použití postupu, který je

analogický s postupem popsaným v příkladu 64c, za vzniku odpovídajícího alkoholu.

2-(5-benzyl-3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropyl)acetamid se alternativně připraví následujícím způsobem.

c) 5-Benzyl-3-benzyloxykarbonylaminopyrid-2-on

3-Benzyloxykarbonylamino-5-jodpyrid-2-one se kopuluje s benzylbromidem za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 62b, za vzniku požadované sloučeniny.

d) Ethyl-5-benzyl-3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-dihydro-1-pyridylacetát

5-Benzyl-3-benzyloxykarbonylaminopyrid-2-on se alkyluje za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 61d, za vzniku požadovaného esteru.

e) 2-(5-Benzyl-3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropyl)acetamid

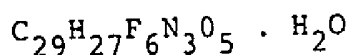
Ethyl-2-(5-benzyl-3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)acetát se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 61f, za vzniku požadovaného alkoholu.

Příklad 72

2-/3-Benzyloxykarbonylamino-5-(4-trifluormethylbenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)-acetamid

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 61, přičemž se však 3-fluorbenzylbromid nahradí 4-trifluormethylbenzylbromidem ve stupni e příkladu 61, se získá požadovaná sloučenina.

Elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	55,33	4,64	6,67
nalezeno	55,23	4,54	6,63.

Příklad 73

2-(2-Oxo-6-fenyl-3-sukcinimidomethoxykarbonylamino-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

K suspenzi 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidu (0,50 g) v dichlormethanu (15 ml), která se chladí na lední lázni, se po kapkách přidá roztok bis(trichlormethyl)karbonátu (0,198 g) v dichlormethanu (7 ml). Reakční směs se potom míchá po dobu 15 minut na lední lázni, načež se lední lázeň odstaví a reakční směs se míchá po dobu 15 minut, načež se ochladí na teplotu nižší než 4 °C. Po kapkách se přidá roztok triethylaminu (0,95 ml) v dichlormethanu a získaná směs se potom míchá po dobu 25 minut. Potom se po kapkách přidá roztok N-hydroxymethylsukcinimidu (0,338 g) v dichlormethanu (2 ml) a směs se míchá po dobu 3 hodin. Dále se přidá bis(trichlormethyl)karbonát (0,032 g) a směs se míchá po dobu jedné hodiny. Reakční směs se zředí dichlormethanem (15 ml) a promyje nasyceným vodným roztokem chloridu amonného (čtyřikrát). Vodné roztoky se sloučí a extrahují dichlormethanem. Sloučené dichlormethanové extrakty se promyjí solankou, vysuší a odpaří, přičemž se získá pevný produkt (0,6 g), který se přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené acetonitrilem a dichlormethanem v objemovém poměru 2:8 a následným rozetřením s diethyletherem a vysušením přes noc za hlubokého vakua (75 °C při 13,3 Pa). Tímto způsobem se získá požadovaná sloučenina ve formě bělavého prášku.

Výtěžek: 0,27 g;

teplota tání: 216-218 °C (za rozkladu);

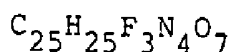
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,53$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 9:1);

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 0,82(d,3,J=6,6),
 0,88(d,3,J=6,7),
 2,12(m,1),
 2,70(s,4),
 4,5(m,3),
 5,45(s,2),
 6,23(d,1,J=7,7),
 7,42(m,5),
 7,85(d,1,J=7,6),
 9,40(s,1),
 9,72(d,1,J=6,9);

infračervené spektrum (KBr): 1725, 1645, 1610 cm^{-1} ;

hmotové-spektrum: $m/z=551(M+1)$, $549(M-1)$ při FAB;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,55	4,58	10,18
nalezeno	54,30	4,59	10,14.

Příklad 74

2-(3-Acetylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-(3-Acetylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid se oxiduje za použití postupu, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 61, za vzniku požadované sloučeniny.

Teplota tání: 76-80 $^{\circ}\text{C}$;

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 0,81-1,24(m,6),
 2,12(s,3),
 2,22(m,1),
 4,13(m,NHCH₂hydrát),
 4,53-4,89(m,CH₂CO, NHCH₂keto),
 6,22(m,1),
 6,91(m,OH hydrát),
 7,30(m,1),

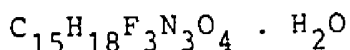
8,21(d,1,J=7,5),

8,93(d,CH₂CONH),

9,24(s,NHCHCH₃),

9,26(s,NHCOCH₃).

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	47,49	5,31	11,08
nalezeno	47,79	5,16	11,07

2-(3-acetylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxyl-1-isopropylpropyl)acetamidový meziprodukt může být připraven následujícím způsobem.

a) Ethyl-3-amino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetát

Ethyl-3-nitro-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetát se redukuje za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 61a, za vzniku požadovaného aminu.

b) Ethyl-3-acetylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetát

Ethyl-3-amino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetát se acyluje za použití postupu, který je analogický s acylační metodou A s výjimkou, spočívající v tom, že se chlorid kyseliny nahradí anhydridem kyseliny octové, přičemž se získá požadovaná acetylamínová sloučenina.

c) 2-(3-Acetylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

Ethyl-3-acetylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetát se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 61f, za vzniku požadovaného amidu.

Příklad 75

2-(3-Amino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-

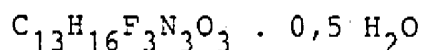
1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-(3-Nitro-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid se hydrogenuje za použití postupu, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 61a, za vzniku požadované sloučeniny.

Teplota tání: 135 °C (za rozkladu);

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 0,77-0,95(m,6),
2,02-2,21(m,1),
4,07(m,NHCH₂ hydrát),
4,40-4,74(m,NHCH₂ keto),
5,05(šir.s,NH₂),
6,02(m,1),
6,42(m,1),
6,78(m,1),
6,95(m,OH hydrát),
8,63(d,J=7);

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	47,6	5,2	12,8
nalezeno	47,6	5,5	11,8.

2-(3-Nitro-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidový meziprodukt se připraví následujícím způsobem.

a) Ethyl-3-nitro-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetát

3-Nitropyrid-2-on se alkyluje za použití postupu, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 61d, za vzniku požadovaného esteru.

b) 2-(3-Nitro-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

Ethyl-3-nitro-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetát se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsáným v příkla-

du 61f, za vzniku požadovaného amidu.

Meziproduktová nitro-kyselina, která je použita v příkladu 75b, může být alternativně připravena následujícím způsobem.

i) Kyselina 3-nitro-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyloctová

K roztoku 1-allyl-3-nitropyrid-2-onu (4,0 g) v acetonu (40 ml) majícímu teplotu asi 0 °C se po kapkách přidá roztok koncentrované kyseliny sírové (10 ml) ve vodě (90 ml). Potom se k míchané směsi o teplotě 0 °C po částech přidá manganistan draselný (17,42 g). Po dvou hodinách se přidá hydrogensíran sodný (9,25 g), přičemž rovněž tento přírůstek se provede po částech a při teplotě 0 °C. Roztok se zfiltruje a soli se promyjí vodou. Aceton se odpaří ze sloučených filtrátů a zbývající vodný roztok se extrahuje ethylacetátem. Sloučené extrakty se vysuší a odpaří, přičemž se získá požadovaná nitro-kyselina. Výtěžek: 2,45 g).

1-Allyl-3-nitropyrid-2-onový meziprodukt může být připraven následujícím způsobem.

ii) 1-Allyl-3-nitropyrid-2-on

3-Nitropyrid-2-on se alkyluje allylbromidem za použití postupu, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 61d.

c) 2-(3-Nitro-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-(3-Nitro-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid se oxiduje za použití postupu, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 61, za vzniku požadovaného ketonu;

teplota tání. 60-65 °C;

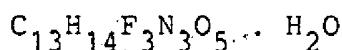
nukleární magnetickorezonanční spektrum: 0,80-1,02(m,6),

2,24(m,1),

4,08(m,NHCH₂ hydrát),

4,66-4,99(m,NHCH₂CH₂CO),
6,48(m,1),
6,95(m,OH hydrát),
8,02(d,J=10,NH hydrát),
8,15(m,1),
8,45(m,1),
9,03(d,J=6,5,NH keto);

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	42,51	4,39	11,44
nalezeno	42,95	4,08	11,24.

Příklad 76

2-/3-(3-Fenylpropionylamino)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

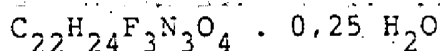
K míchané suspenzi 2-(3-amino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidu (0,399 g) v dichlormethanu se při teplotě 0 °C přidá 3-fenylpropionylchlorid (0,247 g) a triethylamin (0,247 g). Tato směs se potom míchá po dobu 2 hodin, načež se zředí dichlormethanem (100 ml), promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, vysuší a odpaří. Zbytek po odpaření se potom chromatografuje za použití eluční soustavy tvořené směsí methanolu a dichlormethanu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 0,5:99,5 a 2:98). Z odpovídající frakce eluátu se získá požadovaná sloučenina.

Teplota tání: 154-155 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 0,80-0,98(m,6),
2,21(m,1),
4,09(m,NHCH₂CH₂ hydrát),
4,52-4,82(m,NHCH₂ keto,CH₂CO),
6,23(m),
7,15-7,34(m),
7,91(d,J=10, NH hydrát),

8,24(dd,1,J=7,5,1,5),
8,93(d,NH keto),
9,26(s,NH hydrát),
9,29(s,NH keto);

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	57,95	5,42	9,22
nalezeno	57,98	5,55	8,90

Příklad 77

2-(3-Fenylacetyl-amino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-(3-Amino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid se acyluje za použití postupu, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 76, přičemž se však 3-fenylpropionylchlorid nahradí fenylacetylchloridem.

Tímto způsobem se získá požadovaná sloučenina.

Teplota tání: 70-72 °C;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,50	5,19	9,45
nalezeno	56,61	5,28	9,34

Příklady 78 až 80

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 76 se acylací 2-(3-amino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidu odpovídajícím chloridem kyseliny připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R⁰ znamená isopropylovou skupinu, R znamená dále specifikovanou acylovou skupinu, R⁵ znamená atom vodíku a R⁶ znamená rovněž atom vodíku.

Příklad 78

R znamená ethoxymaľonylovou skupinu;

teplota tání: 126-128 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 1,19(t,3,J=7,1,CH₂CH₃),
3,64(s,2,COCH₂CO),
4,12(q,2,J=7,1,CH₂CH₃);

hmotové spektrum: m/z=434(M+1);

elementární analýza:

C₁₈H₂₂F₃N₃O₆ · 0,25 H₂O

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	49,37	5,18	9,60
nalezeno	49,18	5,21	9,37.

Příklad 79

R znamená methoxyoxalylovou skupinu;

teplota tání: 74-79 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 3,84(s,3,CO₂CH₃);

hmotové spektrum: m/z=406(M+1);

elementární analýza:

C₁₆H₁₈F₃N₃O₆ · 0,75 H₂O

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	45,88	4,69	10,03
nalezeno	46,01	4,85	10,00.

Příklad 80

R znamená methoxysukcinylovou skupinu;

elementární analýza:

C₁₈H₂₂F₃N₃O₆ · 0,75 H₂O

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	48,38	5,30	9,40
nalezeno	48,15	5,28	9,06.

Příklady 81 až 83

Za použití postupu, který je analogický s postupem po-

psaným v příkladu 63, se hydrolýzou odpovídajících esterů popsaných v příkladech 78 až 80 připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená specifikovanou acylovou skupinu a R^5 a R^6 znamenají atomy vodíku.

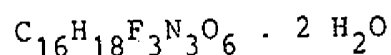
Příklad 81

R znamená hydroxymalonylovou skupinu;

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 3,48(d,2);

hmotové spektrum: $m/z=406(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	43,38	4,32	9,37
nalezeno	43,51	4,53	9,34.

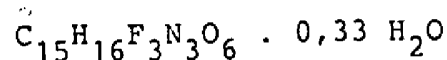
Příklad 82

R znamená hydroxyoxalylovou skupinu;

teplota tání: 168-170 °C;

hmotové spektrum: $m/z=392(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	45,35	4,22	10,58
nalezeno	45,33	4,19	10,36.

Příklad 83

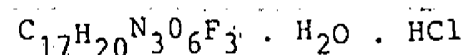
R znamená hydroxysukcinylovou skupinu;

teplota tání: 98-100 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 2,25(d,2,J=6,0),
2,67(m,2);

hmotové spektrum: $m/z=420(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	43,09	4,89	8,87
nalezeno	43,41	4,56	8,61.

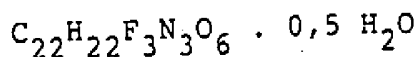
Příklad 84

2-(3-Benzoyloxyoxalylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-(3-Hydroxyoxalylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid (0,15 g), benzylalkohol (0,49 ml), 4-dimethylaminopyridin (0,14 g) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (0,98 g) se přidají k dimethylformamidu (4 ml) a směs se míchá po dobu 72 hodin. Reakční směs se potom rozdělí mezi ethylacetát a 1N kyselinu chlorovodíkovou a organická vrstva se postupně promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a soľankou, vysuší, odpaří a přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a dichlormethanu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 10:90, 15:85, 20:80 a 30:70). Z příslušné frakce eluátu se potom získá požadovaná sloučenina ve formě bělavého pevného produktu.
Výtěžek: 0,037 g;

hmotové spektrum: $m/z=482(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	53,88	4,73	8,57
nalezeno	54,02	4,78	8,30.

Příklad 85

2-(3-Aminooxalylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-(3-Hydroxyoxalylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid (0,26 g),

amonná sůl 1-hydroxybenzotriazolu (0,20 g, Bajusz, S FEBS Lett. (1977), 76, 91) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (0,14 g) se přidají k dimethylformamidu (5 ml) a směs se míchá přes noc. Reakční směs se potom rozdělí mezi ethylacetát a 1N kyselinu chlorovodíkovou a organická vrstva se následně extrahuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a solankou, vysuší, odpaří a přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a dichlormethanu (eluční gradient 1:1, 3:1, 100:0).

Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaná sloučenina ve formě bílého pevného produktu.

Teplota tání: 258-260 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 8,15(s,1,NH₂),
8,45(s,1,NH₂),
9,92(s,1,NH);

hmotové spektrum: m/z=391(M+1);

elementární analýza:

C₁₅H₁₇F₃N₄O₅ · 0,50 H₂O

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	45,12	4,54	14,03
nalezeno	45,42	4,63	13,78.

Příklad 86

2-(3-Benzylaminoxalylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

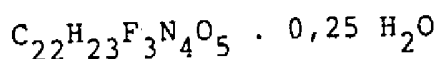
2-(3-Hydroxyoxalylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid a benzylamin (1:1,2:1,2) se sloučí s 4-dimethylaminopyridinem (katalyzátor) v dimethylformamidu a tato směs se míchá přes noc. Potom se reakční směs nalije do ethylacetátu, promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a solankou, vysuší, odpaří a odparek se chromatografuje, přičemž se z odpovídající frakce eluátu získá požadovaná sloučenina.

Teplota tání: 160-164 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 4,39(d,2,J=6,4,CH₂O),
9,69(t,1,J=6,4,CH₂NHCO);

hmotové spektrum: m/z=481(M+1);

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,49	4,88	11,55
nalezeno	54,66	4,97	11,34.

Příklad 87

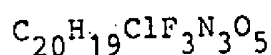
2-/3-(4-Chlorfenoxycarbonylamino)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-
N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-/3-(4-Chlorfenoxycarbonylamino)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid se oxiduje za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 61, za vzniku požadované sloučeniny.

Teplota tání: 137-139 °C;

hmotové spektrum: m/z=474(M+1);

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	50,70	4,04	8,87
nalezeno	50,60	4,11	8,81.

2-/3-(4-Chlorfenoxycarbonylamino)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamidový meziprodukt se připraví následujícím způsobem.

a) 2-(3-Amino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

2-(3-Nitro-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid se hydrogenuje za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 61, za vzniku požadovaného aminu.

b) 2-/3-(4-Chlorfenoxycarbonylamino)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

2-(3-Amino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid se acyluje za použití postupu, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 14a s výjimkou spočívající v tom, že se jako báze použije uhličitán sodný (2 ekvivalenty) namísto triethylaminu a namísto fenylacetylchloridu se použije 4-chlorfenylchlorformiát. Tímto způsobem se získá požadovaná 4-chlorfenoxysloučenina:

Příklady 88 až 94

Za použití postupů, které jsou analogické s postupem, popsáným v příkladu 87, se substitucí odpovídajícího chloridu kyseliny ve stupni b příkladu 87 připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená specifikovanou acylovou skupinu a R^5 a R^6 znamenají atomy vodíku.

Příklad 88

R znamená methoxyfenoxycarbonylovou skupinu;

teplota tání: 74-87 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 3,76(s,3);

hmotové spektrum: m/z=470(M+1);

elementární analýza:

$C_{21}H_{22}F_3N_3O_6 \cdot 0,5 H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	52,72	4,85	8,78
nalezeno	52,61	4,82	8,61

Příklad 89

R znamená isobutoxycarbonylovou skupinu;

teplota tání: 68-84 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 0,93(m, OCH₂CHCH₃),
1,90(m, 1, OCH₂CH),
3,87(m, 2, OCH₂CH);

hmotové spektrum: m/z=420(M+1);

elementární analýza:

C₁₃H₂₄F₃N₃O₅ · 0,5 H₂O

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	50,47	5,88	9,81
nalezeno	50,45	5,85	9,56.

Příklad 90

R znamená 4-methylfenoxycarbonylovou skupinu;

teplota tání: 72-82 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 2,31(s, CH₃);

hmotové spektrum: m/z=454(M+1);

elementární analýza:

C₂₁H₂₂F₃N₃O₅ · 0,5 H₂O

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,55	5,01	9,09
nalezeno	54,39	5,07	8,95.

Příklad 91

R znamená 4-fluorfenoxycarbonylovou skupinu;

teplota tání: 147-150 °C;

hmotové spektrum: m/z=458(M+1);

elementární analýza:

C₂₀H₁₉F₄N₃O₅

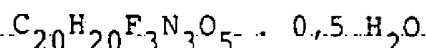
	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	52,52	4,19	9,19
nalezeno	52,30	4,26	9,13.

Příklad 92

R znamená fenoxycarbonylovou skupinu;

teplota tání: 74-76 °C;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	53,57	4,72	9,37
nalezeno	53,66	4,66	9,20.

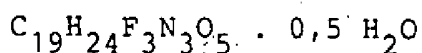
Příklad 93

R znamená cyklopentyloxykarbonylovou skupinu;

teplota tání: 71-76 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 1,55-1,84(m,8,CH₂),
5,07(m,1,OCH);

elementární analýza:



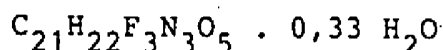
	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	51,80	5,72	9,50
nalezeno	51,62	5,74	9,30.

Příklad 94

R znamená benzyloxykarbonylovou skupinu;

teplota tání: 58-61 °C;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,55	5,01	9,09
nalezeno	54,86	5,04	8,65.

Příklad 95

2-/2-Oxo-3-(3-fenylureido)-1,2-dihydro)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-
N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-/2-Oxo-3-(3-fenylureido)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid se oxiduje za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 61, přičemž se získá požadovaná sloučenina.

Teplota tání: 94-106 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 7,25(m,3, fenyl),
7,45(m,2, fenyl);

elementární analýza:

$C_{20}H_{21}F_3N_4O_4 \cdot 0,33 H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,05	4,91	12,61
nalezeno	54,36	5,02	12,34.

2-(2-oxo-3-(3-fenylureido)-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamidový mezi-
produkt se připraví následujícím způsobem.

2-(3-Amino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-tri-
fluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid (0,43 g) a fenyliiso-
kyanát (0,175 g) se přidají k dichlormethanu (5 ml) a směs se
míchá přes noc. Reakční směs se potom nalije do ethylacetátu,
promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného
a solankou, odpaří a přečistí chromatograficky za použití eluč-
ního činidla tvořeného ethylacetátem a dichlormethanem (eluční
gradient tvořený objemovými poměry 0:100, 50:50 a 100:0). Z
odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaná močovina.

Příklad 96

2-(2-Oxo-6-fenyl-3-ureido-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-tri-
fluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

K roztoku 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyri-
dyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid (0,30 g)
v tetrahydrofuranu (5 ml), ochlazenému na teplotu 0 °C, se přidá
po kapkách chlorsulfonylisokyanát (0,12 g). Reakční směs se
míchá po dobu 10 minut, načež se zneutralizuje nasyceným vod-
ným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (1 ml), zředí ethyl-
acetátem (10 ml) a organická fáze se promyje vodou a solankou,
vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Po chromatografickém
přečištění za použití eluční soustavy tvořené směsí methylen-

chloridu a methanolu v objemovém poměru 30:1 a následném sušení přes noc ve vakuové sušárně (50 °C při 27 Pa) se získá produkt ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek: 0,23 g;

teplota tání: 227-230 °C (za rozkladu);

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,16$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 20:1);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)	0,88(2d,6),
	2,15(m,1),
	4,50(q,2),
	4,65(d,1),
	6,18(d,1),
	6,40(šir.s,2),
	7,40(m,5),
	8,08(d,1),
	8,35(s,1),
	8,75(d,1);

infračervené spektrum (KBr): 3470(šir.), 3360, 2980, 1760, 1700, 1490, 1210, 1160, 1020 cm^{-1} ;

hmotové spektrum: $m/z=439(M+1)$;

elementární analýza:

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,24	4,89	12,65
nalezeno	54,12	4,76	12,66.

Příklad 97

2-(5-Benzyl-3-methoxyoxalylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluormethyl-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

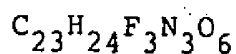
2-(3-Amino-5-benzyl-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluormethyl-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid se acyluje za použití postupu, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 79, přičemž se získá požadovaná sloučenina.

Teplota tání: 155-157 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 3,82(s,3,CH₃OCO);

hmotové spektrum: m/z=496(M+1);

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	55,76	4,88	8,48
nalezeno	55,64	4,97	8,47.

Aminový meziprodukt (který rovněž spadá do rozsahu sloučenin podle vynálezu) se připraví následujícím způsobem.

a) 2-(3-Amino-5-benzyl-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluormethyl-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-(5-Benzyl-3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluormethyl-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid se hydrogenolyzuje za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 61a s výjimkou, spočívající v tom, že se reakce provádí za tlaku 0,3 MPa v třepacím hydrogenátoru po dobu 12 hodin za vzniku požadovaného aminu.

Příklad 98

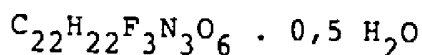
2-(5-Benzyl-3-hydroxyoxalylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluormethyl-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-(5-Benzyl-3-methoxyoxalylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluormethyl-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid se hydrolyzuje za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 63, přičemž se získá požadovaná sloučenina.

Teplota tání: 82-93 °C;

hmotové spektrum: m/z=482(M+1);

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,89	4,61	8,73
nalezeno	54,64	4,69	8,66.

Příklad 99

2-(3-Aminooxalylamino-5-benzyl-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-
N-(3,3,3-trifluormethyl-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-(5-Benzyl-3-methoxyoxalylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluormethyl-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid (0,35 g) a koncentrovaný hydroxid amonný (1 ml) se přidají k methanolu (1 ml) a směs se míchá po dobu 3 hodin. Reakční směs se potom nalije do ethylacetátu, promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, vysuší, odpaří a chromatograficky přečistí za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a dichlormethanu (objemový poměr nejdříve 25:75, potom 50:50 a nakonec 75:25). Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaná sloučenina ve formě pevného bílého produktu.

Výtěžek: 0,21 g;

teplota tání: 147-156 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 8,13(m, 2, NH₂COCO);

hmotové spektrum: m/z=481(M+1);

elementární analýza:

C₂₂H₂₃F₃N₄O₅ · 0,5 H₂O

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	53,99	4,94	11,45
nalezeno	54,18	5,08	11,63.

Příklad 100

2-/5-Benzyl-3-(methylaminooxalyl)amino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluormethyl-1-isopropyl-2-oxapropyl)acetamid

2-(5-Benzyl-3-methoxyoxalylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluormethyl-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid (0,15 g) a 40% vodný roztok methylaminu (2 ml) se sloučí v methanolu (2 ml) a získaná směs se míchá po dobu 2 hodin. Reakční směs se potom nalije do ethylacetátu, promyje 1N kyselinou

chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankou, vysuší, odpaří a přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a dichlor-methanu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 50:50 a 75:25). Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaná slouče-nina ve formě bílého pevného produktu.

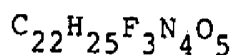
Výtěžek: 0,11 g;

teplota tání: 177-179 °C;

nukleární magnetickorezonanční spektrum: 2,71(d,3,J=4,8,CH₃NH);

hmotové spektrum: m/z=495(M+1);

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	55,87	5,10	11,33
nalezeno	55,67	5,20	11,02.

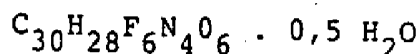
Příklad 101

2-/3-Benzyloxykarbonylamino-5-(3-trifluoracetylaminobenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-/3-Benzyloxykarbonylamino-5-(3-trifluoracetylaminoben-zyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid se oxiduje za použití postupu, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 61, přičemž se získá požadovaná sloučenina.

Hmotové spektrum: m/z=655(M+1);

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,30	4,40	8,44
nalezeno	54,36	4,41	8,40.

2-/3-Benzyloxykarbonylamino-5-(3-trifluoracetylamino-benzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydro-xy-1-isopropylpropyl)acetamid se připraví následujícím způsobem.

a) N-Trifluoracetyl-m-toluidin

m-Toluidin se acyluje za použití postupu, který je analogický s acylační metodou A s výjimkou spočívající v tom, že se chlorid kyseliny nahradí anhydridem kyseliny trifluoroctové, přičemž se získá požadovaný amid.

b) 3-(trifluoracetylamino)benzylbromid

N-Trifluoracetyl-m-toluidin se bromuje za použití postupu, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 62d, za vzniku benzylbromidu.

c) terc. Butyl-3-benzyloxykarbonylamino-5-(3-trifluoracetylaminobenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetát

3-(Trifluoracetylamino)benzylbromid se kopuluje s terc. butyl-3-benzyloxykarbonylamino-5-jod-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetátem za použití postupu, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 62b, za vzniku požadovaného benzyl-substituovaného terc. butylesteru.

d) 2-/3-Benzyloxykarbonylamino-5-(3-trifluoracetylaminobenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropyl)acetamid

terc. Butyl-3-benzyloxykarbonylamino-5-(3-trifluoracetylaminobenzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetát se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 61f, přičemž se získá požadovaný alkohol.

Příklad 102

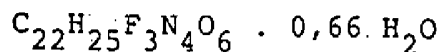
2-/5-(3-Aminobenzyl)-3-methoxykarbonylamino-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-/3-Benzyloxykarbonylamino-5-(3-trifluoracetylamino-

benzyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid (0,19 g) a 1N vodný roztok hydroxidu sodného (3 ml) se sloučí v methanolu a získaná směs se míchá po dobu 6 hodin. Methanol se potom odpaří, zbytek po odpaření se rozpustí v ethylacetátu, vysuší, odpaří a přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a dichlormethanu (eluční gradient tvořený objemovým poměrem 0:100 a potom 5:95), přičemž se získá požadovaná sloučenina.

Výtěžek: 0,070 g;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	53,44	5,37	11,33
nalezeno	53,57	5,33	11,18.

Příklady 103 až 121

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1 se oxidací odpovídajících alkoholů obecného vzorce II připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená specifikovanou acylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenylovou skupinu.

Příklad 103

R znamená 2-benzyloxykarbonylfenylacetylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: ethylacetát/dichlormethan
v objemovém poměru 30:70;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,6$ (ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 30:70).

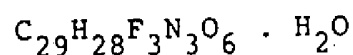
Příklad 104

R znamená 2-methoxykarbonylfenylacetylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: ethylacetát/hexan (gradient
tvořený objemovým poměrem nejdříve 30:70 a potom 100:0);

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,5$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95);

hmotové spektrum: $m/z=572(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	59,08	5,12	7,12
nalezeno	59,06	5,09	7,08.

Příklad 105

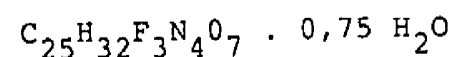
R znamená (diethoxyfosforyl)methylaminokarbonyl;

chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan (eluční gradient tvořený elučními poměry 0:100, 2,5:97,5, 5:95, 7:93);

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,52$ (methanol/dichlormethan (10:90));

hmotové spektrum: $m/z=589(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	49,88	5,61	9,31
nalezeno	49,75	5,38	8,95.

Příklad 106

R znamená 4-methoxykarbonylfenylacetylovou skupinu;

chromatografická eluční soustava: ethylacetát/dichlormethan (eluční gradient tvořený objemovými poměry 0:100 a 10:90);

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,46$ (ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 20:80);

hmotové spektrum: $m/z=572(M+1)$.

Příklad 107

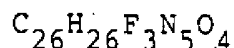
R znamená 3-methoxykarbonylfenylacetylovou skupinu;

chromatografická eluční soustava: ethylacetát/dichlormethan

(eluční gradient tvořený objemovými poměry 0:100, 20:80, 40:60);
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,28$ (ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 20:80);
hmotové spektrum: $m/z=572(M+1)$.

Příklad 108

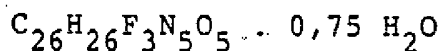
R znamená 4-pyridylmethylaminokarbonylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v objemovém poměru 10:90;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,25$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 10:90);
hmotové spektrum: $m/z=530(M+1)$;
elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	58,98	4,95	13,23
nalezeno	58,93	4,93	13,46.

Příklad 109

R znamená 3-pyridylmethylaminokarbonylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan (eluční gradient tvořený objemovými poměry 0:100 a 20:80);
hmotové spektrum: $m/z=530(M+1)$;
elementární analýza:



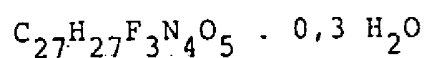
	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	57,51	5,10	12,90
nalezeno	57,52	5,03	12,21.

Příklad 110

R znamená 2-(4-pyridyl)ethoxykarbonylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan (eluční gradient tvořený objemovými poměry nejdříve 3:97 a potom 5:95);

hmotové spektrum: $m/z=55(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	58,97	5,06	10,19
nalezeno	58,95	4,98	10,13.

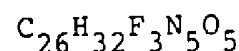
Příklad 111

R znamená 2-morfolinoethylaminokarbonylovou skupinu;

chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v objemovém poměru 10:90;

hmotové spektrum: $m/z=552(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,62	5,85	12,70
nalezeno	56,35	6,06	12,98.

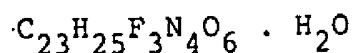
Příklad 112

R znamená ethoxykarbonylaminokarbonylovou skupinu;

chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95;

hmotové spektrum: $m/z=511(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	57,27	5,15	10,60
nalezeno	52,08	4,93	10,74.

Příklad 113

R znamená 3-methoxykarbonylanilinokarbonylovou skupinu;

chromatografická eluční soustava: ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 10:90;

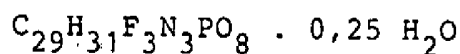
hmotové spektrum: $m/z=587(M+1)$.

Příklad 114

R znamená 2-benzyloxykarbonylanilinokarbonylovou skupinu;
 chromatografická eluční soustava: ethylacetát/dichlormethan (eluční gradient tvořený objemovými poměry 10:90 a 20:80);
 chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,66$ (ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 25:75);
 hmotové spektrum: $m/z=649(M+1)$.

Příklad 115

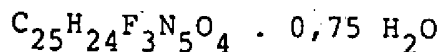
R znamená 4-(dimethoxyfosforyl)benzyloxykarbonylovou skupinu;
 chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95;
 chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,4$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 10:90);
 hmotové spektrum: $m/z=638(M+1)$;
 elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,25	4,94	6,54
nalezeno	54,14	5,00	6,43.

Příklad 116

R znamená 2-pyridylaminokarbonylovou skupinu;
 chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan (eluční gradient tvořený objemovými poměry 0:100 a 10:90);
 chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,65$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 10:90);
 hmotové spektrum: $m/z=516(M+1)$;
 elementární analýza:



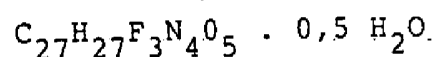
	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,76	4,86	13,24
nalezeno	56,71	4,80	13,16.

Příklad 117

R znamená 2-(2-pyridyl)ethoxykarbonylovou skupinu;

hmotové spektrum: $m/z=545(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	58,59	5,10	10,12
nalezeno	59,38	4,94	10,06.

Příklad 118

R znamená 2-(2-terc.butoxykarbonylaminothiazol-4-yl)ethoxykarbonylovou skupinu;

chromatografická eluční soustava: ethylacetát;

hmotové spektrum: $m/z=666(M+1)$.

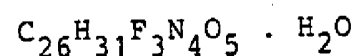
Příklad 119

R znamená 1-methylpiperid-4-yloxykarbonylovou skupinu;

chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan (eluční gradient s objemovým poměrem nejdříve 5:95 a potom 15:85);

hmotové spektrum: $m/z=537(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,31	6,00	10,10
nalezeno	56,31	5,70	9,97.

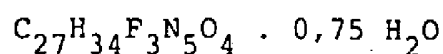
Příklad 120

R znamená 2-piperidinoethylaminokarbonylovou skupinu;

chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan/hydroxid amonný v objemovém poměru 10:89:1);

hmotové spektrum: $m/z=550(M+1)$;

elementární analýza:



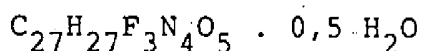
	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,68	6,43	12,24
nalezeno	56,67	6,21	12,11.

Příklad 121

R znamená 5-methylpyrid-2-ylmethoxykarbonylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v obje-
movém poměru 5:95;

hmotové spektrum: $m/z=545(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	58,59	5,10	10,12
nalezeno	58,54	5,00	10,06.

Odpovídající alkoholy obecného vzorce II pro příklady
103 až 121 se připraví následujícím způsobem.

Příklady 103a až 121a

2-(3-Acylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-
2-terc.butylldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-
acetamidy mající specifikovanou acylovou skupinu R se připra-
ví acylací 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-
(2-terc.butylldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-
acetamidu za použití specifikované acylační metody.

Příklad 103a

R znamená 2-benzyloxykarbonylfenylacetylovou skupinu;
acylační metoda B; chromatografická eluční soustava: diethyl-
ether/hexan (eluční gradient tvořený objemovým poměrem nejdří-
ve 30:70 a potom 40:60);
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,7$ (diethylether/hexan v
objemovém poměru 40:60);

hmotové spektrum: $m/z=764(M+1)$.

Kyselina 2-benzyloxykarbonylfenylacetová pro acylaci popsanou ve stupni 103a se připraví následujícím způsobem.

K roztoku kyseliny homoftalové (15 g) v dimethylformamidu (40 ml) se přidá uhličitán draselný (34 g) a potom benzylbromid (21 ml). Rezultující roztok se potom míchá po dobu 12 hodin. Reakční směs se zředí etherem, promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a 1N kyselinou chlorovodíkovou, vysuší a odpaří, přičemž zbytek po odpaření je tvořen olejem, který se rozpustí v tetrahydrofuranu (240 ml) a vodě (120 ml). K tomuto roztoku se potom přidá hydroxid lithný a roztok se míchá po dobu dvou hodin, načež se okyselí na pH 2. Produkt se potom extrahuje do etheru a vysuší. Rozpouštědlo se odpaří a rezultující olej se nechá vykrystalizovat ze směsi etheru a hexanu, čímž se získá monobenzyl-kyselina.

Výtěžek: 3,7 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,5$ (ether);

hmotové spektrum: $m/z=271(M+1)$.

Příklad 104a

R znamená methoxykarbonylfenylacetylovou skupinu; acylační metoda B; chromatografická eluční soustava: diethylether/hexan (gradient tvořený objemovým poměrem nejdříve 60:40 a potom 100:0);

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,8$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95);

hmotové spektrum: $m/z=688(M+1)$.

Kyselina 2-methoxykarbonylfenylacetová pro acylaci popsanou v příkladu 104a se připraví následujícím způsobem.

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 103a, i pro přípravu kyseliny s výjimkou, spočívající v tom, že se benzylbromid nahradí methyljodidem, se připraví monomethyl-kyselina; chromatografická eluční soustava:

methanol/dichlormethan v objemovém poměru 10:90;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,5$ (methanol/dichlormethan
v objemovém poměru 15:85;
hmotové spektrum: $m/z=195(M+10)$.

Příklad 105a

R znamená (diethoxyfosforyl)methylaminokarbonylovou skupinu;
acylační metoda D;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,19$ (methanol/dichlormethan
v objemovém poměru 4:96;
hmotové spektrum: $m/z=705(M+1)$.

Amin pro acylaci se připraví následujícím způsobem.

i) Kyselina benzyloxykarbonylaminomethylfosfonová

K roztoku kyseliny aminomethylfosfonové (2,5 g) ve 2N
vodném roztoku hydroxidu sodného (23 ml) obsahujícím uhličitani
sodný (4,77 g) a hydrogenuhličitán sodný (3,78 g) se při teplotě
50 °C přidá benzylchlorformiát (9,64 ml), přičemž se tento
přídavek provádí po částech v průběhu jedné hodiny. Rezultující
roztok se potom míchá přes noc. Roztok se zředí vodou (100 ml)
a jeho pH se sníží na hodnotu 1. Produkt se extrahuje ethylacetá-
tem a organická vrstva se vysuší nad síranem hořečnatým. Roz-
pouštědlo se odpaří a produkt se nechá vykristalizovat z ethyl-
acetátu, čímž se získá požadovaný karbamát.

Výtěžek: 4,64 g;

hmotové spektrum: $m/z=246(M+1)$.

ii) Diethylbenzyloxykarbonylaminomethylfosfonát

Roztok kyseliny benzyloxykarbonylaminomethylfosfonové
(3,0 g) a triethylorthoformiátu (40 ml) se zahřívá na teplotu
90 °C po dobu 48 hodin. Reakční směs se zředí ethylacetátem
a promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou. Směs se vysuší nad sí-
ranem hořečnatým a odpaří, přičemž zbytek po odpaření tvoří olej,

který se chromatografuje za použití eluční soustavy tvořené směsí ethanolu a ethylacetátu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 0,25:99,75 a potom 2:98), přičemž se získá požadovaný diethylfosfonát.

Výtěžek: 1,3 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,36$ (ethanol/ethylacetát v objemovém poměru 0,5:99,5);

hmotové spektrum: $m/z=302(M+1)$.

iii) Diethylaminoethylfosfonát

K roztoku diethylbenzyloxykarbonylaminoethylfosfonátu (3,56 g) v tetrahydrofuranu (125 ml) a ethanolu (100 ml) se přidá 10% (hm./hm.) paládium na uhlí (15 % hmotn.) a směs se třepe pod vodíkovou atmosférou (0,28 MPa) přes noc. Hydrogenační katalyzátor se odstraní filtrací a rozpouštědlo se odpaří. Rezultující olej se chromatografuje za použití eluční soustavy tvořené směsí methanolu a dichlormethanu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 1:99 a potom 10:90). Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaný amin.

Výtěžek: 0,45 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,38$ (methan/dichlormethan v objemovém poměru 10:90);

hmotové spektrum: $m/z=168(M+1)$.

Příklad 106a

R znamená 4-methoxykarbonylfenylacetylovou skupinu;
acylační metoda B; chromatografická eluční soustava: ethylacetát/
dichlormethan (eluční gradient tvořený objemovými poměry 0:100
a potom 10:90);

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,59$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95);

hmotové spektrum: $m/z=688(M+1)$.

Kyselina 4-methoxykarbonylfenylactová pro acylaci se připraví následujícím způsobem.

i) Methyl-4-hydroxyfenylacetát

K roztoku kyseliny 4-hydroxyfenyloctové (10 g) v methylenchloridu (66 ml) a methanolu (26 ml) se přidá kyselina p-toluensulfonová (1,25 g a rezultující roztok se zahřívá přes noc na teplotu varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se promyje vodou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří, přičemž se získá surový methyl-4-hydroxyfenylacetát.

Výtěžek: 10,4 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,72$ (ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 10:90);

hmotové spektrum: $m/z=167(M+1)$.

ii) Methyl-4-trifluormethylsulfonyloxyfenylacetát

K roztoku methyl-4-hydroxyfenylacetátu (5 g) a triethylaminu (3,97 g) v methylenchloridu (60,2 ml) se přidá roztok N-fenyltrifluormethansulfonimidu (13,97 g v methylenchloridu (20 ml) a získaná směs se míchá přes noc. Reakční směs se potom zředí ethylacetátem, promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, vysuší nad síranem hořečnatým, odpaří a zbylý olej se chromatografuje za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu, dichlormethanu a hexanu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 30:15:55 a potom 15:15:70). Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaná trifluormethylsulfonyloxy-sloučenina.

Výtěžek: 8,56 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $m/z=299(M+1)$.

iii) Methyl-4-methoxykarbonylfenylacetát

K roztoku methyl-4-trifluormethylsulfonyloxyfenylacetátu (6 g) v dimethylsulfoxidu (30 ml) a methanolu (5 ml) se přidá 1,3-bis(difenylfosfino)propan (0,25 g) a bis(trifenylfosfin)-paladium(II)chlorid (0,43 g). Reakční směs zavede pod atmosféru oxidu uhelnatého, načež se zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 24

hodin. Reakční směs se zředí ethylacetátem, promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a solankou a vysuší nad síranem hořečnatým, načež se odpaří a zbytek po odpaření tvořený olejem, který se přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené směsí diethyletheru a hexanu v objemovém poměru 7:3. Z odpovídající frakce eluátu se získá požadovaný diester.

Výtěžek: 3,15 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,32$ (diethylether/hexan v objemovém poměru 30:70).

iv) Kyselina 4-methoxykarbonylfenylactová

K roztoku methyl-4-methoxykarbonylfenylacetátu (3,15 g) v tetrahydrofuranu (100 ml), methanolu (25 ml) a vodě (25 ml) o teplotě 0°C se přidá hydroxid lithný (0,7 g) a získaný roztok se míchá po dobu dvou hodin. Roztok se okyselí na hodnotu pH 2,5 a produkt se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší nad síranem hořečnatým a zbytek po odpaření tvořený olejem se krystalizuje z hexanu, přičemž se získá požadovaná monokyselina.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,65$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 20:80);

hmotové spektrum: $m/z=195(M+1)$.

Příklad 107a

R znamená 3-methoxykarbonylfenylacetylovou skupinu;
acylační metoda B;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,73$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:45);

hmotové spektrum: $m/z=688(M+1)$.

Kyselina 3-methoxykarbonylfenylactová pro acylaci se připraví za použití postupů, které jsou analogické s postupy popsanými v příkladu 106a.i až iv s výjimkou, spočívající v tom, že ve stupni odpovídajícím stupni i v příkladu 106 se kyselina 4-hydroxyfenylactová nahradí kyselinou 3-hydroxyfenylactovou.

i) Methyl-3-hydroxyfenylacetát

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,87$ (ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 10:90);

hmotové spektrum: $m/z=167(M+1)$.

ii) Methyl-3-trifluormethylsulfonyloxyacetát

chromatografická eluční soustava: diethylether/hexan (eluční gradient tvořený objemovým poměrem nejdříve 10:90 a potom 40:60);

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,5$ (diethyl/hexan v objemovém poměru 25:75);

hmotové spektrum: $m/z=299(M+1)$.

iii) Methyl-3-methoxykarbonylfenylacetát

chromatografická eluční soustava: diethylether/hexan v objemovém poměru 30:70;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,2$ (diethylether/hexan v objemovém poměru 30:70).

iv) Kyselina 3-methoxykarbonylfenylactová

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,54$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 20:80);

hmotové spektrum: $m/z=195(M+1)$.

Příklad 108a

R znamená 4-pyridylmethylaminokarbonylovou skupinu;

acylační metoda D;

chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v objemovém poměru 10:90;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,15$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95);

hmotové spektrum: $m/z=646(M+1)$.

Příklad 109a

R znamená 3-pyridylmethylaminokarbonylovou skupinu;

acylační metoda D;

chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,25$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95);

hmotové spektrum: $m/z=646(M+1)$.

Příklad 110a

R znamená 2-(4-pyridyl)ethoxykarbonylovou skupinu;

acylační metoda D;

chromatografická eluční soustava: ethylacetát;

hmotové spektrum: $m/z=661(M+1)$.

Příklad 111a

R znamená 2-morfolinoethylaminokarbonylovou skupinu;

acylační metoda D;

chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v objemovém poměru 10:90;

hmotové spektrum: $m/z=668(M+1)$.

Příklad 112a

R znamená ethoxykarbonylaminokarbonylovou skupinu

acylační metoda C;

chromatografická eluční soustava: methan/dichlormethan v objemovém poměru 10:90;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,4$ (ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 10:90);

hmotové spektrum: $m/z=627(M+1)$.

Příklad 113a

R znamená 3-methoxykarbonylanilinokarbonylovou skupinu;

acylační metoda C;

chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v obje-

movém poměru 5:95;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,5$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95);

hmotové spektrum: $m/z=703(M+1)$.

Příklad 114a

R znamená 2-benzyloxykarbonylanilinokarbonylovou skupinu;

acylační metoda D;

chromatografická eluční soustava: diethylether;

hmotové spektrum: $m/z=765(M+1)$.

Příklad 115a

R znamená 4-(dimethoxyfosforyl)benzyloxykarbonyl;

acylační metoda D;

chromatografická eluční soustava: ethylacetát;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,25$ (ethylacetát);

hmotové spektrum: $m/z=754(M+1)$.

Alkohol pro acylaci se připraví následujícím způsobem.

i) 4-Jodbenzylalkohol

K roztoku kyseliny 4-jodbenzoové (22 g) v tetrahydrofuranu (450 ml) se přidá komplex boranu a dimethylsulfidu (35 ml, 10 M v tetrahydrofuranu) a získaný roztok se míchá přes noc. Reakční směs se potom přelije vodou za účelem ukončení reakce a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek po odpaření se rozpustí v ethylacetátu a roztok se zfiltruje. Rozpouštědlo se odpaří a pevný zbytek po odpaření se rekryštalizuje z etheru, přičemž se získá pevný podíl, který se chromatografuje za použití elučního činidla tvořeného etherem. Z odpovídající frakce eluátu se potom získá 4-jodbenzylalkohol.

Výtěžek: 15,1 g.

ii) 4-(terc. Butyldimethylsilyloxymethyl)jodbenzen

K roztoku 4-jodbenzylalkoholu (7 g) v dimethylformamidu (30 ml) se přidá imidazol (4,08 g) a terc.butyldimethylsilylchlorid (5,28 g) a roztok se míchá po dobu 0,25 hodiny. Reakční směs se potom zředí ethylacetátem, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu amonného, vodou a solankou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří, načež se zbytek po odpaření chromatografuje za použití eluční soustavy tvořené směsí etheru a hexanu v objemovém poměru 20:80. Z odpovídající frakce eluátu se potom získá terc.butyldimethylsilylether ve formě bílého pevného produktu.

Výtěžek: 8,76 g.

iii) Dimethyl-4-(terc.butyldimethylsilyloxymethyl)fenylfosfonát

K roztoku 4-(terc.butyldimethylsilyloxymethyl)jodbenzen (6,96 g) v dimethylformamidu (90 ml) se přidá dimethylfosfit (2,64 g) a diisopropylethylamin (4,53 ml). Směs se umístí pod argonovou atmosféru a ke směsi se přidá tetrakis(trifenylfosfin)paladium (0,9 g). Roztok se potom zahřívá po dobu 2 hodin na teplotu 80 °C, načež se odpaří rozpouštědlo. Zbytek po odpaření se rozpustí v ethylacetátu, promyje vodou a solankou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Produkt se přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené ethylacetátem. Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaný fosfonát ve formě oleje.

Výtěžek: 3,45 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,35$ (ethylacetát);

hmotové spektrum: $m/z=331(+1)$.

iv) Dimethyl-4-(hydroxymethyl)fenylfosfonát

K roztoku dimethyl-4-(terc.butyldimethylsilyloxymethyl)fenylfosfonátu (3,4 g) v tetrahydrofuranu (20 ml) se přidá kyselina octová (0,6 ml) a tetrabutylamoniumfluorid (15 ml, 1M v tetrahydrofuranu) a získaný roztok se míchá po dobu jedné hodiny. Roztok se odpaří a zbytek po odpaření se rozpustí v ethylace-

tátu, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu amonného a solankou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Získaný odparek se přečistí chromatograficky za použití elučního činidla tvořeného ethylacetátem. Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaný alkohol.

Výtěžek: 1,5 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,15$ (ethylacetát);

hmotové spektrum: $m/z=217(M+1)$.

Příklad 116a

R znamená 2-pyridylaminokarbonylovou skupinu;

acylační metoda D;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,65$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 10:90);

hmotové spektrum: $m/z=632(M+1)$.

Příklad 117a

R znamená 2-(2-pyridyl)ethoxykarbonylovou skupinu;

acylační metoda D;

chromatografická eluční soustava: ethylacetát/dichlormethan (eluční gradient tvořený objemovým poměrem nejdříve 20:80 a potom 40:60);

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,6$ (ethylacetát);

hmotové spektrum: $m/z=661(M+1)$.

Příklad 118a

R znamená 2-/2-(terc.butoxykarbonylamino)thiazol-4-yl)ethoxykarbonylovou skupinu;

acylační metoda D;

chromatografická eluční soustava: ethylacetát/hexan v objemovém poměru 50:50;

hmotové spektrum: $m/z=782(M+1)$.

Alkohol pro acylaci se připraví následujícím způsobem.

i) Ethyl-2-terc.butoxykarbonylamino-4-thiazolacetát

K roztoku ethyl-2-amino-4-thiazolacetátu (4,66 g) v tetrahydrofuranu (100 ml) se přidá di-terc.butyldikarbonát (5,9 g) a roztok se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se opětovně rozpustí v ethylacetátu, promyje nasyceným vodným roztokem chloridu amonného a solankou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek po odpaření se přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené etherem, přičemž se získá směs mono-chráněné a di-chráněné sloučeniny.

Výtěžek: 9,65 g;

hmotové spektrum mono-chráněné sloučeniny: $m/z=287(M+1)$;

hmotové spektrum di-chráněné sloučeniny: $m/z=387(M+1)$.

ii) 2-(2-terc.Butoxykarbonylaminothiazol-4-yl)ethanol

K surovému produktu ze stupně i (9,65 g) v tetrahydrofuranu (200 ml) o teplotě -78°C se po kapkách přidá roztok diisobutylaluminiumhydridu (75 ml, 1 M v toluenu). Směs se potom nechá ohřát na okolní teplotu, načež se znovu ochladí na teplotu -78°C . Reakce se potom ukončí přidáním ethylacetátu a reakční teplota se potom ohřeje na okolní teplotu. Směs se zředí ethylacetátem, promyje nasyceným vodným roztokem vlnanu sodno-draselného, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek po odpaření tvořený olejem se přečistí chromatograficky za použití elučního činidla tvořeného diethyletherem. Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaný alkohol.

Výtěžek. 0,97 g;

MS: $m/z=245(M+1)$.

Příklad 119a

R znamená 1-methylpiperid-4-yloxykarbonylovou skupinu;

acylační metoda D;

chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v obje-

movém poměru 10:90;

hmotové spektrum: $m/z=653(M+1)$.

Příklad 120a

R znamená 2-píperidinoethylaminokarbonylovou skupinu;

acylační metoda D;

chromatografická eluční soustava: ethylacetát;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,15$ (ethylacetát).

Příklad 121a

R znamená 5-methylpyrid-2-ylmethoxykarbonylovou skupinu;

acylační metoda D;

chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95;

hmotové spektrum: $m/z=661(M+1)$.

Příklady 103b až 121b

Deprotekci odpovídajících terc.butyldimethylsilyletherů za použití postupu, který je analogický s postupem, který je popsán buď v příkladu 1e nebo v příkladu 19b, se připraví následující alkoholy obecného vzorce II, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená specifikovanou acylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenylovou skupinu.

Příklad 103b

R znamená 2-benzyloxykarbonylfenylacetylovou skupinu;

deprotektace podle příkladu 19b;

chromatografická eluční soustava: ethylacetát/dichlormethan

v objemovém poměru 20:80;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,35$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95).

Příklad 104b

R znamená 2-methoxykarbonylfenylacetylovou skupinu;
deprotekce podle příkladu 19b;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,5$ (diethylether).

Příklad 105b

R znamená (diethoxyfosforyl)methylaminokarbonylovou skupinu;
deprotekce podle příkladu 1e;
chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan (eluční
gradient tvořený objemovým poměrem 3:97 a potom 7:93);
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,38$ (methanol/dichlormethan
v objemovém poměru 10:90);
hmotové spektrum: $m/z=591(M+1)$.

Příklad 106b

R znamená 4-methoxykarbonylfenylacetylovou skupinu;
deprotekce podle příkladu 19b;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,33$ (ethylacetát/dichlor-
methan v objemovém poměru 20:80);
hmotové spektrum: $m/z=574(M+1)$.

Příklad 107b

R znamená 3-methoxykarbonylfenylacetylovou skupinu;
deprotekce podle příkladu 19b;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,19$ (ethylacetát/dichlormethan
v objemovém poměru 20:80);
hmotové spektrum: $m/z=574(M+1)$.

Příklad 108b

R znamená 4-pyridylmethylaminokarbonylovou skupinu;
deprotekce podle příkladu 1e;
chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v obje-
movém poměru 10:90;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,15$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 10:90);

hmotové spektrum: $m/z=532(M+1)$.

Příklad 109b

R=3-pyridylmethylaminokarbonylová skupina;

deprotekce podle příkladu 1e;

chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v objemovém poměru 10:90;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,1$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95);

hmotové spektrum: $m/z=532(M+1)$.

Příklad 110b

R znamená 2-/4-pyridyl)ethoxykarbonylovou skupinu;

deprotekce podle příkladu 1e;

chromatografická eluční soustava: ethylacetát;

hmotové spektrum: $m/z=547(M+1)$.

Příklad 111b

R znamená 2-morfolinoethylaminokarbonylovou skupinu;

deprotekce podle příkladu 1e;

chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,5$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95).

Příklad 112b

R znamená ethoxykarbonylaminokarbonylovou skupinu;

deprotekce podle příkladu 1e;

chromatografická eluční soustava: ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 10:90;

hmotové spektrum: $m/z=513(M+1)$.

Příklad 113b

R znamená 3-methoxykarbonylanilinokarbonylovou skupinu;
deprotekce podle příkladu 1e;
chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v obje-
movém poměru 5:95;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,18$ (methanol/dichlormethan
v objemovém poměru 5:95);
hmotové spektrum: $m/z=589(M+1)$.

Příklad 114b

R znamená 2-benzyloxykarbonylanilinokarbonylovou skupinu;
deprotekce podle příkladu 19b;
chromatografická eluční soustava: ethylacetát/dichlormethan v
objemovém poměru 25:75;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,5$ (ethylacetát/dichlorme-
than v objemovém poměru 25:75);
hmotové spektrum: $m/z=651(M+1)$.

Příklad 115b

R znamená 4-(dimethoxyfosforyl)benzyloxykarbonylovou skupinu;
deprotekce podle příkladu 1e;
chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v obje-
movém poměru 10:90;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,45$ (methanol/dichlormethan
v objemovém poměru 10:90);
hmotové spektrum: $m/z=640(M+1)$.

Příklad 116b

R znamená 2-pyridylaminokarbonylovou skupinu;
deprotekce podle příkladu 1e;
chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v obje-
movém poměru 5:95;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,55$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 10:90);
hmotové spektrum: $m/z=518(M+1)$.

Příklad 117b

R znamená 2-(2-pyridyl)ethoxykarbonylovou skupinu;
deprotekce podle příkladu 19b;
chromatografická eluční soustava: ethylacetát;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,4$ (ethylacetát);
hmotové spektrum: $m/z=547(M+1)$.

Příklad 118b

R znamená 2-(2-terc.butoxykarbonylaminothiazol-4-yl)ethoxykarbonylovou skupinu;
deprotekce podle příkladu 1e;
chromatografická eluční soustava: ethylacetát;
hmotové spektrum: $m/z=668(M+1)$.

Příklad 119b

R znamená 1-methylpiperid-4-yloxykarbonylovou skupinu;
deprotekce podle příkladu 1e;
chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan (eluční gradient tvořený objemovým poměrem nejdříve 10:90 a potom 20:80);
hmotové spektrum: $m/z=539(M+1)$.

Příklad 120b

R znamená 2-piperidinoethylaminokarbonylovou skupinu;
deprotekce podle příkladu 1e;
chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan (eluční gradient tvořený objemovým poměrem 10:90 a potom 15:85);
hmotové spektrum: $m/z=552(M+1)$.

Příklad 121b

R znamená 6-methylpyrid-2-ylmethoxykarbonylovou skupinu;
deprotektace podle příkladu 1e;
chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v obje-
movém poměru 5:95;
hmotové spektrum: $m/z=547(M+1)$.

Příklad 122

2-/3-(2-Karboxyfenylacetylamin)-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-
pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

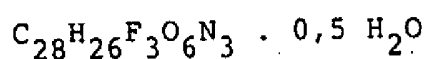
K 2-/3-(2-Benzyloxykarbonylfenylacetylamin)-2-oxo-6-fe-
nyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopro-
pyl)acetamidu (0,6 g) v methanolu (50 ml) se přidá 10% (hm./hm.)
paladium na uhlí (0,2 g) a směs se třepe pod atmosférou vodíku
(0,34 MPa) po dobu 3 hodin. Hydrogenační katalyzátor se potom
odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek po odpaření je tvořen
pevným produktem, který se chromatografuje za použití eluční
soustavy tvořené směsí methanolu a dichlormethanu (eluční gra-
dient tvořený objemovým poměrem nejprve 2:98 a potom 10:90). Z
odpovídající frakce eluátu se získá požadovaná sloučenina.

Výtěžek: 0,5 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,25$ (methanol/dichlormethan
v objemovém poměru 10:90);

hmotové spektrum: $m/z=588(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	59,36	4,80	7,41
nalezeno	59,40	4,91	7,28

Příklad 123

2-/3-/3-(2-Karboxyfenyl)ureido/-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-

pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-/3-/3-(2-Benzyloxykarbonylfenyl)ureido/-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)-acetamid se hydrogenolyzuje za použití postupu, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 122, za vzniku požadované sloučeniny; chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan (eluční gradient tvořený objemovým poměrem 5:95 a potom 10:90); hmotové spektrum: $m/z=559(M+1)$;

elementární analýza:

$C_{27}H_{25}F_3N_4O_6 \cdot 0,75 H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,69	4,67	9,79
nalezeno	56,62	4,61	9,63.

Příklady 124 až 126

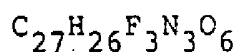
Hydrolýzou esterových skupin odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, ve kterém acylová skupina R obsahuje esterový zbytek, připravených postupy popsány v příkladech 106, 107, resp. 113, se připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená specifikovanou acylovou skupinu, která obsahuje karboxylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenylovou skupinu. Ve všech příkladech se hydrolýza provádí za použití postupu, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 106a, iv. Uvedeným postupem se získají požadované kyseliny.

Příklad 124

R znamená 4-karboxyfenylacetylou skupinu;
chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan (eluční gradient tvořený objemovým poměrem nejdříve 0:0:100 a potom 35:5:60);
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,45$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 20:80);

hmotové spektrum: $m/z=558(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	60,32	4,70	7,54
nalezeno	60,52	4,87	7,22.

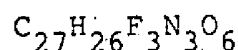
Příklad 125

R znamená 3-karboxyfenylacetylovou skupinu;

chromatografická eluční soustava: methanol/ethylacetát/dichlor-methan (eluční gradient tvořený objemovými poměry 0:0:100, 5:35:10, 10:35:55); chromatografie na tenké vrstvě

$R_f=0,43$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 20:80);

elementární analýza:



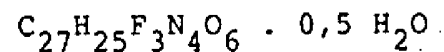
	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	60,32	4,70	7,54
nalezeno	60,04	4,81	7,32;

hmotové spektrum: $m/z=558(M+1)$.

Příklad 126

R znamená 3-karboxyanilinokarbonylovou skupinu;

hmotové spektrum:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	57,14	4,62	9,87
nalezeno	57,24	4,65	9,70.

Příklad 127

2-/2-Oxo-/3-(1-oxopyrid-4-ylmethyl)ureido/-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-/2-Oxo-6-fenyl-3-/3-(4-pyridylmethyl)ureido/-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acet-

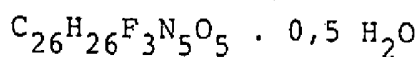
amid (0,83 g) se sloučí s dioxiranem (40 ml, 0,035 M, Murry J. Org. Chem.(1985), 2847) v acetonu (10 ml) a získaná směs se míchá po dobu 0,5 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené směsí methanolu a dichlormethanu (eluční gradient tvořený objemovým poměrem 10:90 a potom 20:80). Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaná sloučenina.

Výtěžek: 0,42 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,5$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 20:80);

hmotové spektrum: $m/z=546(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,32	4,91	12,63
nalezeno	56,13	4,92	11,69.

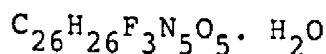
Příklad 128

2-/2-Oxo-3-/3-(1-oxopyrid-3-ylmethyl)ureido/-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-/2-Oxo-6-fenyl-3-/3-(3-pyridylmethyl)ureido/-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid se oxiduje za použití postupu, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 127, za vzniku požadované sloučeniny; chromatografická eluční soustava: methanol:dichlormethan (eluční gradient tvořeným objemovým poměrem 10:90 a potom 20:80); chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,35$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 20:80);

hmotové spektrum: $m/z=546(M+1)$, $544(M-1)$ při FAB;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	55,53	5,23	12,10
nalezeno	55,70	5,03	11,72.

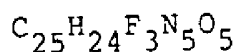
Příklad 129

2-/2-Oxo-3-/3-(1-oxopyrid-2-yl)ureido/-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-/2-Oxo-6-fenyl-3-/3-(2-pyridyl)ureido/-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid se oxiduje za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 127, za vzniku požadované sloučeniny;
chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v objemovém poměru 10:90;

hmotové spektrum: $m/z=532(M+1)$, $530(M-1)$ při FAB;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,50	4,55	13,18
nalezeno	54,66	4,64	12,72

Příklad 130

2-/2-Oxo-6-fenyl-3-/4-(N-fenylsulfonylkarbamoyl)fenylacetylamo/-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)-acetamid

2-/2-Oxo-6-fenyl-3-/4-(N-fenylsulfonylkarbamoyl)fenylacetylamo/-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid se oxiduje za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 61, za vzniku požadované sloučeniny;

chromatografická eluční soustava (eluční gradient tvořený objemovým poměrem 1:99 a potom 3:97);

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,3$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95);

hmotové spektrum: $m/z=695(M-1)$ při FAB.

Alkoholový meziprodukt se připraví následujícím způsobem.

a) 2-/3-(4-Karboxyfenylacetyl-amino)-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

2-/3-(4-Methoxykarbonylfenylacetyl-amino)-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid (1,0 g) se rozpustí ve směsi tetrahydrofuranu, methanolu a vody v objemovém poměru 4:1:1) a roztok se ochladí na teplotu 0 °C. Potom se přidá hydroxid lithný (0,312 g) a směs se míchá po dobu dalších 6 hodin. Reakční směs se chladí na teplotu -78 °C po dobu 12 hodin, načež se nechá ohřát na okolní teplotu a na této teplotě se udržuje po dobu 4 hodin. Směs se potom zředí vodou a 1N kyselinou chlorovodíkovou se upraví její pH na hodnotu 2, načež se extrahuje ethylacetátem, vysuší, odpaří a nechá vykrytalizovat ze směsi ethylacetátu a hexanu, přičemž se získá požadovaná hydroxy-kyselina.

Výtěžek: 0,75 g.

b) 2-/2-Oxo-6-fenyl-3-/4-(N-fenylsulfonylkarbamoyl)fenylacetyl-amino/-1,2-dihydro-1-pyridyl/-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

K roztoku 2-/3-(4-karboxyfenylacetyl-amino/-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamidu (0,52 g), benzensulfonamidu (0,16 g) a 4-dimethylaminopyridinu (0,13 g) v dichlormethanu (43 ml) a dimethylformamidu (3 ml) se přidá 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid (0,2 g) a směs se míchá po dobu 5 dnů. Reakční směs se potom zředí ethylacetátem, promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, vysuší nad síranem hořečnatým, odpaří a zbytek po odpaření se chromatografuje za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 0:100, 2,5:97,5 a nakonec 5:95). Z odpovídající frakce eluátu se získá podíl, který se opětovně chromatografuje za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a dichlormethanu (objemový gradient tvořený objemovými poměry

25:75:0, 30:70:0, 0:99:1, 0:97,5:2,5 a 0:95:5). Z odpovídající frakce eluátu se získá požadovaný alkohol.

Výtěžek: 0,32 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,74$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 15:85; -

hmotové spektrum: $m/z=699(M+1)$, $697(M-1)$ při FAB.

Příklad 131

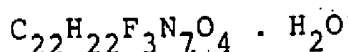
2-/2-Oxo-6-fenyl-3-/3-(N-fenylsulfonylkarbamoyl)fenylacetylami-
no/-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxo-
propyl)acetamid

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsá-
ným v příkladu 130, přičemž se ve stupni odpovídajícím stupni
a příkladu 130 nahradí 2-/3-(4-methoxykarbonylfenylacetylami-
no)-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyl-
dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid 2-/3-(3-metho-
xykarbonylfenylacetylami-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-
N-(2-terc.butyl-
dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-
acetamidem, se připraví požadovaná sloučenina.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,5$ (methanol/dichlormethan
v objemovém poměru 20:80);

hmotové spektrum: $m/z=697(M+1)$, $695(M-1)$ při FAB;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	50,47	4,62	18,73
nalezeno	50,71	4,37	18,70.

Příklad 132

2-/2-Oxo-6-fenyl-3-(tetrazol-5-ylacetylami-1,2-dihydro-1-
pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

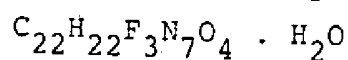
2-/2-Oxo-6-fenyl-3-(1-trifenylmethyltetrazol-5-ylace-
tylamino)-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-

isopropylpropyl)acetamid se oxiduje za použití postupu, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 61. Produkt získaný po extrakci a odstranění rozpouštědla se opětovně rozpustí v tetrahydrofuranu a k získanému roztoku se přidá 1N kyselina chlorovodíková za účelem odstranění trifenylmethylové ochranné skupiny. Roztok se míchá po dobu 0,5 hodiny. Produkt se potom extrahuje do ethylacetátu, extrakt se vysuší, odpaří a zbytek po odpaření se chromatografuje za použití eluční soustavy tvořené směsí methanolu a dichlormethanu (eluční gradient tvořený objemovým poměrem nejdříve 5:95 a potom 30:70). Z odpovídající frakce eluátu se získá požadovaný produkt.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,5$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 20:80);

hmotové spektrum: $m/z=506(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	50,47	4,62	18,73
nalezeno	50,71	4,37	18,70.

Alkoholový meziprodukt se připraví následujícím způsobem.

a) Ethyl-1-trifenylmethyltetrazol-5-ylacetát.

K roztoku ethyl-5-tetrazolylacetátu (1 g) (Lofquist a kol. J. Amer. Chem. Soc. (1958), 80, 3908) v pyridinu (6 ml) se přidá trifenylmethylchlorid (2,2 g) a získaný roztok se potom míchá po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a produkt se rekrystalizuje ze směsi etheru a hexanu, přičemž se získá ethyl-3-trifenylmethyltetrazol-5-ylacetát ve formě bílého pevného produktu.

Výtěžek: 2 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,5$ (ether/hexan v objemovém poměru 50:50.

b) Kyselina 1-trifenylmethyltetrazol-5-yloctová

K roztoku ethyl-1-trifenylmethyltetrazol-5-ylacetátu

(1,95 g) v tetrahydrofuranu (12 ml), methanolu (4 ml) a vodě (4 ml) se přidá hydroxid lithný (0,61 g) a získaný roztok se míchá po dobu 2 hodin. Roztok se potom okyselí na hodnotu pH 2 a produkt se extrahuje do dichlormethanu, extrakt se vysuší a odpaří, přičemž se získá požadovaná kyselina ve formě bílého pevného produktu.

Výtěžek: 1,61 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,2$ (ether).

c) 2-/2-Oxo-6-fenyl-3-(1-trifenylmethylnitrazol-5-ylacetylami-
no)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butylldimethylsilyloxy-
3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid

2-(3-Amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-
terc.butylldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acet-
amid se acyluje za použití postupu, který je analogický s acy-
lační metodou B, přičemž se jako acylační činidlo použije ky-
selina 2-(3-trifenylmethylnitrazol-5-yl)octová. Tímto způsobem
se získá požadovaný amid. Jako chromatografická eluční sousta-
va se použije směs diethyletheru a hexanu v objemovém poměru
70:30.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,5$ (diethylether).

d) 2-/2-Oxo-6-fenyl-3-(1-trifenylmethylnitrazol-5-ylacetyl-
amino)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-
isopropylpropyl)acetamid

terc.Butylldimethylsilylová skupina se z 2-/2-oxo-6-fenyl-
3-(1-trifenylmethylnitrazol-5-ylacetylami-
no)-1,2-dihydro-1-py-
ridyl/-N-(2-terc.butylldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopro-
pylpropyl)acetamidu odstraní za použití postupu, který je ana-
logický s postupem popsaným v příkladu 1e, za vzniku požado-
vaného alkoholu;

chromatografická eluční soustava: ethylacetát/dichlormethan
v objemovém poměru 30:70;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,5$ (ethylacetát/dichlorme-

than v objemovém poměru 30:70.

Příklad 133

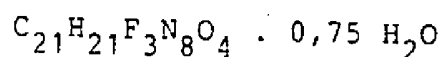
2-/2-Oxo-6-fenyl-3-/3-(5-tetrazolyl)ureido/-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-/2-Oxo-6-fenyl-3-/3-(1-trifenylmethyln-tetrazol-5-yl)-ureido/-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid se zpracuje způsobem, který je analogický se způsobem popsáným v příkladu 132, za vzniku požadované sloučeniny;

chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v objemovém poměru 10:90;

hmotové spektrum: $m/z=507(M+1)$, $505(M-1)$ při FAB;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	48,51	4,36	21,55
nalezeno	48,35	4,12	21,17.

2-/2-Oxo-6-fenyl-3-/3-(1-trifenylmethyln-tetrazol-5-yl)-ureido/-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamidový meziprodukt se připraví následujícím způsobem.

a) 2-/2-Oxo-6-fenyl-3-/3-(5-tetrazolyl)ureido/-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyl-dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid

~~2-(3-Amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyl-dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-acetamid~~ se uvede v reakci s 5-aminotetrazolem za použití postupu, který je analogický s postupem popsáným v rámci acylační metody D, za vzniku požadované močoviny;

chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v objemovém poměru 15:85;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f = 0,2$ (ethylacetát);
hmotové spektrum: $m/z = 623(M+1)$, $621(M-1)$ při FAB.

b) 2-/2-Oxo-6-fenyl-3-/3-(1-trifenylnmethylnetrazol-5-yl)ureido/-
1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-tri-
fluor-1-isopropylpropyl)acetamid

K roztoku 2-/2-oxo-6-fenyl-3-/3-(5-tetrazolyl)ureido/-
1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-
trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidu (0,15 g) v pyridinu (2 ml)
se přidá trifenylnmethylnchlorid (0,13 g) a získaný roztok se mí-
chá po dobu 3 hodin. Pyridin se odpaří a zbytek po odpaření
se rozpustí v ethylacetátu, promyje vodou a solankou, vysuší
nad síranem hořečnatým a odpaří. Produkt se přečistí chromato-
graficky za použité elučního činidla tvořeného diethyletherem,
přičemž se z odpovídající frakce eluátu získá trifenylnmethylová
sloučenina.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f = 0,7$ (diethylether);
hmotové spektrum: $m/z = 864(M-1)$ při FAB.

c) 2-/2-Oxo-6-fenyl-3-/3-(1-trifenylnmethylnetrazol-5-yl)ureido/-
1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropyl-
propyl)acetamid

2-/2-Oxo-6-fenyl-3-/3-(1-trifenylnmethylnetrazol-5-yl)-
ureido/-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-
3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid se zpracuje způsobem,
který je analogický se způsobem popsáným v příkladu 1e, za vzni-
ku požadovaného alkoholu;

chromatografická eluční soustava: diethylether;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f = 0,2$ (diethylether).

Příklad 134

2-/3-/2-(2-Aminothiazol-5-yl)ethoxykarbonylamino/-2-oxo-6-fe-
nyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxo-

2-/3-/2-(2-Aminothiazol-5-yl)ethoxykarbonylamino/-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

K 2-/3-/2-(2-terc.butoxykarbonylaminothiazol-5-yl)ethoxykarbonylamino/-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidu (0,9 g) v methylenchloridu (5 ml) se přidá kyselina trifluoroctová (1 ml) a získaný roztok se míchá po dobu 3 hodin. Rozpouštědla se potom odpaří a zbytek po odpaření se chromatografuje za použití eluční soustavy tvořené směsí methanolu a methylenchloridu v objemovém poměru 5:95. Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaná sloučenina.

Výtěžek: 0,46 g;

hmotové spektrum: $m/z=566(M+1)$.

Příklad 135

2-/2-Oxo-6-fenyl-3-(3-fenylsulfonylureido)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

K 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidu (0,5 g) v dichlormethanu (40 ml) se přidá benzensulfonylisokyanát (0,23 g) a získaný roztok se míchá po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří a produkt se přečistí chromatograficky, načež se z odpovídající frakce eluátu získá požadovaná sloučenina.

Výtěžek: 0,7 g;

chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,6$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 10:90);

hmotové spektrum: $m/z=579(M+1)$, $577(M-1)$ při FAB;

elementární analýza:

$C_{26}H_{25}F_3N_4O_6S \cdot 0,5 H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	53,15	4,46	9,54

nalezeno	53,07	4,48	9,40.
----------	-------	------	-------

Příklady 136 až 145

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1, se oxidací odpovídajících alkoholů obecného vzorce II připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená fenylovou skupinu a R má specifikovaný význam.

Příklad 136

R znamená methoxymalonylovou sloučeninu;

chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v objemovém poměru 98:2, potom rekrystalizace ze směsi ethylacetátu a hexanu;

teplota tání: 164,5-167 °C;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,63$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 9:1;

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

0,84(d,3,J=6,7), 0,89(d,3,J=6,7),
2,16(m,1), 3,65(s,3),
3,70(s,2) 4,23-4,86(m,2),
6,22(d,1,J=7,6) 7,34-7,50(m,5),
8,30(d,1,J=7,7), 8,76(d,1),
9,81(s,1);

infračervené spektrum (KBr):

1645, 1605, 1600, 1530 cm^{-1} ;

hmotové spektrum: $m/z=496(M+1)$;

elementární analýza:

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	55,26	4,94	8,40
nalezeno	55,21	4,88	8,33.

Příklad 137

R znamená methoxysukcinylovou skupinu; produkt je přečištěn
rekrytalizací ze směsi ethylacetátu a 2-butanonu v objemovém
poměru 10:1;

teplota tání: 173-175 °C;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,35$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 20:1);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)	0,89(d,6),	2,20(m,1),
	2,58(t,2),	2,75(t,2),
	3,60(s,3),	4,50(q,2),
	4,63(t,1),	6,20(d,1),
	7,43(m,5),	8,27(d,1),
	8,76(d,1),	9,45(s,1);

infračervené spektrum (KBr):

3320 (šir.), 1745, 1650, 1530, 1375, 1220, 1155, 700 cm^{-1} ;

hmotové spektrum: $m/z=510(M+1)$;

elementární analýza:

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0,50 \text{ H}_2\text{O}$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	55,60	5,25	8,10
nalezeno	55,71	5,06	7,99.

Příklad 138

R znamená oxazolidin-2-on-3-ylacetylovou skupinu;

chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v obje-
movém poměru 20:1, potom rekrytalizace z ethylacetátu;

teplota tání: 172-182 °C;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,4$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 95:5);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

0,83(d,3),	0,89(d,3),
2,15(m,1),	3,61(t,2),
4,14(s,2),	4,37(t,2),
4,46(d,1),	4,54(d,1),
4,63(dd,2),	6,21(d,1),

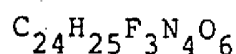
7,3-7,5(m,6), 8,26(d,1),
8,75(d,1), 9,67(s,1);

infračervené spektrum (KBr):

1740, 1530 cm^{-1} ;

hmotové spektrum: $m/z=523(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	55,17	4,82	10,72
nalezeno	54,84	4,82	10,56.

Příklad 139

R znamená dimethylaminosukcinylovou skupinu;

chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v objemovém poměru 98:2;

teplota tání: 167-170 °C (za rozkladu);

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,35$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 20:1);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

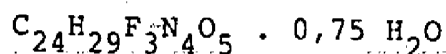
0,88(2d,6), 2,18(m,6),
2,65(2d,4), 2,85(s,3),
3,00(s,3), 4,52(q,2),
4,65(t,1), 6,22(d,1),
7,45(m,5), 8,30(d,1),
8,77(d,1), 9,35(s,1);

infračervené spektrum (KBr):

3300, 1760, 1650, 1530 cm^{-1} ;

hmotové spektrum: $m/z=523(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,02	5,73	10,45
nalezeno	56,07	5,46	10,31.

Příklad 140

R znamená benzoxalidon-3-ylacetylovou skupinu; produkt byl přečištěn rozetřením s diethylether/hexanem (5:95) a potom s ethylacetátem;

teplota tání: 252-254 °C (za rozkladu);

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,63$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 9:1);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

0,86(d,3,J=6,7), 0,92(d,3,J=6,8),
2,16(m,1), 4,5-4,75(m,3),
6,20(d,1,J=7,7), 7,1-7,34(m,4),
7,34-7,56(m,5), 8,22(d,1,J=7,7),
8,77(d,1,J=6,5), 10,05(s,1);

infračervené spektrum (KBr):

1775, 1700, 1650, 1610 cm^{-1} ;

hmotové spektrum: $m/z=571(M+1)$;

elementární analýza:

~~C₂₅H₂₅F₃N₄O₆~~

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	58,95	4,42	9,82
nalezeno	58,76	4,55	9,81.

Příklad 141

R znamená sukciimidoacetylovou skupinu;

chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 1:1;

teplota tání: 217-222 °C (za rozkladu);

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,42$ (ethylacetát);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

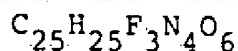
0,84(d,3), 0,90(d,3),
2,14(m,1), 2,73(s,4),
4,35(s,1), 4,35(s,1),
6,19(d,1,J=7,6), 7,49(m,5),
8,20(d,1,J=7,6), 8,76(d,1,J=7,0),
9,91(s,1);

infračervené spektrum (KBr):

1710, 1645, 1600 cm^{-1} ;

hmotové spektrum: $m/z=535(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,18	4,71	10,66
nalezeno	55,98	4,85	10,31.

Příklad 142

R znamená 2-pyrrolidinon-1-ylacetylovou skupinu;

chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4, potom preparativní chromatografie na tenké

vrstvě za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 9:1;

teplota tání: 198,5-200,5 °C;

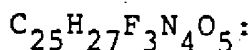
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,65$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 9:1);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

0,82(d,3), 0,88(d,3),
1,95(šir.t,2), 2,15(m,1),
2,22(šir.t,2,J=7,5), 3,39(šir.t,2,J=6,7),
6,19(d,1,J=7,4), 7,41(m,5),
8,23(d,1,J=7,6), 8,73(d,1,J=6,7),
9,53(s,1);

hmotové spektrum: $m/z=521(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	57,69	5,23	10,76
nalezeno	57,42	5,27	10,71.

Příklad 143

R znamená ftalimidoacetylovou skupinu;

chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v objemovém poměru 98:2, potom rozetření s diethyletherem;

teplota tání: 229-230 °C;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,68$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 9:1);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz) 0,85(d,3,J=6,7), 0,91(d,3,J=6,7),
2,33(m,1), 6,20(d,1,J=7,7),
7,40(m,5), 7,92(m,4),
8,19(d,1,J=7,6), 8,78(d,1,J=7,0),
10,05(s,1);

infračervené spektrum (KBr):

1720, 1650 cm^{-1} ;

hmotové spektrum: $m/z=583(M+1)$;

elementární analýza:

$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	59,79	4,32	9,62
nalezeno	59,41	4,33	9,59.

Příklad 144

R znamená cis-hexahydroftalimidoacetylovou skupinu;

chromatografická eluční soustava: dichlormethan/tetrahydrofu-
ran v objemovém poměru 9:1;

teplota tání: 126-131 °C;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,61$ (dichlormethan/tetra-
hydrofuran v objemovém poměru 8:2;

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

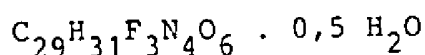
0,82(d,3,J=6,8), 0,88(d,3,J=6,7),
1,36(šir.d,4), 1,72(šir.d,4),
2,14(m,1), 2,98(šir.t,2),
4,32(s,2), 6,16(d,1,J=7,7),
7,38(m,5), 8,18(d,1,J=7,7),
8,72(d,1,J=7,1) 9,88(s,1);

infračervené spektrum (KBr):

1710, 1645, 1520 cm^{-1} ;

EI hmotové spektrum: $m/z=588(M)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	58,29	5,40	9,38
nalezeno	58,46	5,36	9,32.

Příklad 145

R znamená methoxyoxalylovou skupinu;

chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v objemovém poměru 98:2;

teplota tání: 227-228 °C;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,30$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5);

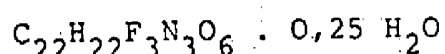
nukleární magnetickorezonanční spektrum:

0,82(d,3,J=6,8), 0,87(d,3,J=6,7),
2,12(m,1), 3,94(s,3),
6,29(d,1,J=J=8,0), 7,41(m,5),
8,26(d,1,J=7,6), 8,75(d,1,J=6,9),
9,72(s,1);

infračervené spektrum (KBr):

1755, 1710, 1642 cm^{-1} ;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,38	4,67	8,65
nalezeno	54,28	4,64	8,55.

Odpovídající alkoholy obecného vzorce II pro příklady 136-145 se připraví následujícím způsobem.

Příklady 136a až 145a

2-(3-Acylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl-N-(2-terc.-butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidy, mající specifikovanou acylovou skupinu R se připraví z 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidu za použití

specifikované acylační metody, s výjimkou případů, kdy je použito jiného specifikovaného nebo popsaného postupu.

Příklad 136a

R znamená methoxymalonylovou skupinu;
acylační metoda A za použití methylmalonylchloridu, přičemž se namísto triethylaminu použije uhličitan sodný; produkt nebyl čištěn, nýbrž byl použit přímo;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,69$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 9:1);
hmotové spektrum: $m/z=612(M+1)$.

Příklad 137a

R znamená methoxysukcinylovou skupinu;
acylační metoda A za použití methylsukcinoylchloridu, přičemž se místo triethylaminu použije uhličitan sodný; produkt nebyl čištěn, nýbrž použit přímo v následujícím reakčním stupni;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,46$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5);
hmotové spektrum: $m/z=626(M+1)$.

Příklad 138a

R znamená oxazolidin-2-on-3-ylacetylovou skupinu;
acylační metoda B za použití kyseliny oxazolidin-2-on-3-yl-octové (K. Potts J.Org.Chem. (1980), 45, 4985); produkt byl použit přímo bez dalšího čištění;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,6$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 1:1);
hmotové spektrum: $R_f=0,6$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 1:1);
hmotové spektrum: $m/z=639(M+1)$.

Příklad 139a

R znamená dimethylaminosukcinylovou skupinu;
acylační metoda B za použití kyseliny N,N-dimethylsukcinamové;
produkt byl použit přímo bez čištění;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,32$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 3:1);
hmotové spektrum: $m/z=639(M+1)$.

Příklad 140a

R znamená 2-benzoxazolinon-3-ylacetylovou skupinu;
acylační metoda B za použití kyseliny 2-benzoxazolinon-3-yl-
octové (K.Potts J.Org.Chem.(1980), 45, 4985); produkt byl po-
užit přímo bez dalšího čištění;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,84$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 9:1);
hmotové spektrum: $m/z=687(M+1)$.

Příklad 141a

R znamená sukcinimidoacetylovou skupinu;
acylační metoda B za použití kyseliny sukcinimidooctové (Shee-
han a Loubach, J.Amer.Chem.Soc. (1975), 173, 4376); produkt byl
použit přímo bez čištění;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,40$ (toluen/ethylacetát v
objemovém poměru 1:1);
hmotové spektrum: $m/z=651(M+1)$.

Příklad 142a

R znamená 2-pyrrolidon-1-ylacetylovou skupinu;
acylační metoda B za použití kyseliny 2-pyrrolidon-1-yl-
octové (připravené z methylesteru); produkt byl získán jako směs
(48:52) s methyl-2-pyrrolidinon-1-ylacetátem a nebyl čištěn,
nýbrž použit přímo;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,42$ (ethylacetát);
hmotové spektrum: $m/z=637(M+1)$.

Příklad 143a

R znamená ftalimidoacetylovou skupinu;

acylační metoda B za použití kyseliny ftalimidooctové (Nefkins a kol. Recueil (1960), 79, 688); produkt byl použit přímo bez čištění;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,70$ (toluen/ethylacetát v objemovém poměru 1:1);

hmotové spektrum: $m/z=699(M+1)$.

Příklad 144a

R znamená cis-hexahydroftalimidoacetylovou skupinu;

acylační metoda B za použití cis-hexahydroftalimidooctové kyseliny (T. Nagase Chem. Pharm. Bull. (1964), 37, 1175); produkt byl použit přímo bez čištění;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,56$ (toluen/ethylacetát v objemovém poměru 1:1);

hmotové spektrum: $m/z=705(M+1)$.

Příklad 145a

R znamená methoxyoxalylovou skupinu;

acylační metoda A za použití methyloxalylchloridu, přičemž se místo triethylaminu použije uhličitán sodný;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,85$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5);

hmotové spektrum: $m/z=598(M+1)$.

Příklady 136b až 145b

Štěpením odpovídajících silyletherů, které byly popsány výše, a za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 19b (fluorid pufrovaný kyselinou octovou), se připraví následující alkoholy obecného vzorce II, ve kterém R znamená specifikovanou acylovou skupinu, R^0 znamená isopropy-

lovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenylovou skupinu.

Příklad 136b

R znamená methoxymalonylovou skupinu;
produkt byl použit přímo bez dalšího čištění;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,53$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 9:1);
hmotové spektrum: $m/z=498(M+1)$.

Příklad 137b

R znamená methoxysukcinylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v obje-
movém poměru 99:1;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,31$ (dichlormethan/methanol v
objemovém poměru 95:5);
hmotové spektrum: $m/z=512(M+1)$.

Příklad 138b

R znamená oxazolidin-2-on-3-ylacetylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát
(eluční gradient tvořený objemovým poměrem nejdříve 1:1 a po-
tom 1:3);
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,25$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 20:1);
hmotové spektrum: $m/z=525(M+1)$.

Příklad 139b

R znamená dimethylaminošukcinylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v obje-
movém poměru 99:1;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,32$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 20:1);

hmotové spektrum: $m/z=525(M+1)$.

Příklad 140b

R znamená 2-benzoxazolinon-3-ylacetylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát
(eluční gradient tvořený objemovým poměrem nejdříve 3:1 a po-
tom 2:1);
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,67$ (dichlormethan/ethylace-
tát v objemovém poměru 1:1);
hmotové spektrum: $m/z=573(M+1)$.

Příklad 141b

R znamená sukcinimidoacetylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát v
objemovém poměru 1:2;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,54$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 9:1);
hmotové spektrum: $m/z=537(M+1)$.

Příklad 142b

R znamená 2-pyrrolidinon-1-ylacetylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v obje-
movém poměru 96:4;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,54$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 9:1);
hmotové spektrum: $m/z=523(M+1)$.

Příklad 143b

R znamená ftalimidoacetylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v obje-
movém poměru 98:2;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,58$ (dichlormethan/methanol

v objemovém poměru 9:1);
hmotové spektrum: $m/z=585(M+1)$.

Příklad 144b

R znamená cis-hexahydroftalimidoacetylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát
(3:2);
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,51$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 9:1);
hmotové spektrum: $m/z=590(M+1)$.

Příklad 145b

R znamená methoxyoxalylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v obje-
movém poměru 95:5;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,23$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 95:5);
hmotové spektrum: $m/z=484(M+1)$.

Příklad 146

2-(3-Methansulfonylacetyl-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-py-
ridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

Do baňky se zavede 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2 dihydro-
1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid
(0,30 g), kyselina methansulfonyloctová (0,14 g), 1-(3-dime-
thylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (0,19 g), 4-di-
methylaminopyridin (0,12 g) a methylenchlorid (8 ml) a obsah
baňky se míchá. Po 15 minutách se rozpustí veškerý původní
suspendovaný podíl, načež se reakční směs míchá přes noc. Re-
akční směs se potom zředí ethylacetátem (25 ml, okyselí 1N vodným
roztokem kyseliny chlorovodíkové a organická fáze se promyje
vodou a solankou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří, při-

čemž zbytek po odpaření je tvořen žlutozeleným produktem (0,35 g), který se přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a tetrahydrofuranu v objemovém poměru 9:1. Produkt získaný z odpovídající frakce eluátu se vysuší za vakua přes noc při teplotě 50 °C, přičemž se požadovaný produkt získá ve formě bělavého pevného materiálu.

Výtěžek: 0,16 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,29$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 20:1);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

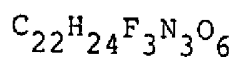
0,82(2d,6),	2,17(m,1),
3,15(s,3),	4,55(m,3),
4,62(s,2),	6,25(d,1),
7,42(m,5),	8,32(d,1),
8,76(d,1),	10,0(s,1);

infračervené spektrum (KBr):

3280, 2940, 1770, 1690, 1640, 1530, 1310, 1215, 1150 cm^{-1} ;

hmotové spektrum: $m/z=516(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	51,26	4,69	8,15
nalezeno	51,54	4,80	8,29.

Příklad 147

2-(3-Methoxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

K suspenzi 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidu (0,10 g) a bezvodého uhličitanu sodného (0,60 g) v tetrahydrofuranu (1,5 ml) se přidá 1,5 ml tetrahydrofuranového roztoku methylchlorformiátu (0,30 g) a získaná směs se míchá přes noc. Reakční směs se potom zředí ethylacetátem (5 ml), okyselí 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, načež se organická fáze pro-

myje vodou a solankou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří, přičemž zbytek po odpaření je tvořen světležlutým pěnovitým produktem (0,08 g). Po chromatografii na preparativní desce sílikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí methylenchloridu a ethylacetátu v objemovém poměru 6:1 a po vysušení získaného produktu přes noc za vakua při teplotě 40 °C se získá bělavý pevný produkt.

Výtěžek: 0,04 g;

teplota tání: 204-206 °C (za rozkladu);

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,24$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 4:1;

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

0,90(2d,6),	2,20(m,1),
3,70(s,3),	4,50(q,2),
4,65(t,1),	6,25(d,1),
7,40(m,5),	7,90(d,1),
8,40(s,1),	8,75(d,1);

infračervené spektrum (KBr):

3380, 3280, 1730, 1680, 1645, 1520, 1370, 1200, 1160 cm^{-1} ;

hmotové spektrum: $m/z=454(M+1)$;

elementární analýza:

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	55,63	4,89	9,27
nalezeno	55,41	4,91	8,93.

Příklad 148

2-(3-Hydroxymalonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-
N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

K roztoku 2-(3-methoxymalonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)-acetamidu (0,87 g) v methanolu (10,7 ml) se přidá 1N vodný roztok hydroxidu sodného (3,52 ml). Po 1,5 h míchání se reakční směs zředí vodou (40 ml), okyselí na pH 1 přidáním dosta-

tečného množství 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetátem (40 ml). Extrakt se promyje solankou, vysuší a odpaří, přičemž se získá pevný produkt. Přečištění se provádí mžikovou chromatografií s reverzní fází sodné soli na nosiči ovrstveném oktaedecylsilanem (od firmy Regis) za použití eluční soustava tvořené směsí methanolu a vody v objemovém poměru 1:1. Příslušné frakce eluátu se sloučí, methanol se odpaří a produkt se vysráží přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové. Po filtraci a vysušení přes noc při teplotě 75 °C a 13,3 Pa) se získá požadovaná sloučenina ve formě bílého pevného produktu. Výtěžek: 0,846 g;

teplota tání: 203-205 °C (za rozkladu);

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,5$ (na deskách s reverzní fází (oktaedecylsilan) za použití eluční soustavy tvořené směsí methanolu a vody v objemovém poměru 65:35, jejíž pH je nastaveno na 6,7 0,1% vodným roztokem octanu amonného);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

0,84(d,3,J=6,7), 0,90(d,3,J=6,8),
2,14(m,1), 3,59(s,2),
4,51(dd,2), 4,65(d,1,J=6,5),
6,21(d,1,J=7,6), 7,42(m,5),
8,30(d,1,J=7,2), 8,76(d,1,J=7,0),
9,82(s,1);

infračervené spektrum (KBr):

1640, 1535, 1500 cm^{-1} ;

hmotové spektrum: $m/z=482(M+1)$;

elementární analýza:

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0,1 \text{H}_2\text{O}$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,68	4,63	8,70
nalezeno	54,73	4,62	8,70.

Příklady 149-150

Za použití postupů, které jsou analogické s postupem popsaným v příkladu 148 se hydrolýzou odpovídajících esterů obecného

vzorce I popsaných v příkladech 137, resp. 145 připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená fenylovou skupinu a R znamená dále specifikované skupiny.

Příklad 149

R znamená hydroxysukcinylovou skupinu;
produkt byl přečištěn rozetřením s hexanem;
teplota tání: 213 °C (za rozkladu);
chromatografien na tenké vrstvě: $R_f=0,54$ (desky s reverzní fází, oktadecyl-silan; eluční soustava: methanol/voda v objemovém poměru 60:40);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)	0,88(2d,6),	2,15(m,1),
	3,00(t,2),	3,20(t,2),
	4,50(m,2),	4,65(t,1),
	6,20(t?,1),	7,43(m,5),
	8,25(d,1),	8,75(d,1),
	9,40(s,1),	12,15(šir.s,1);

infračervené spektrum (KBr):

3310 (šir.), 2990, 1765, 1680, 1645, 1530, 1400, 1150 cm^{-1} ;

hmotové spektrum: $m/z=496(M+1)$;

elementární analýza:

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,70	4,99	8,32
nalezeno	54,98	4,84	8,33.

Příklad 150

R znamená hydroxyoxalylovou skupinu;
produkt byl přečištěn rozetřením s ethylacetátem;
teplota tání: 216-218 °C(za rozkladu);
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,64$ /desky s reverzní fází, oktadecylsilan, eluční soustava: methanol/voda v objemovém po-

měru 65:35, pH nastaveno na 5,7 0,1% vodným roztokem octanu amonného);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

0,84(d,3,J=6,8), 0,9(d,3,J=6,7),
2,15(m,1), 4,53(q,2),
4,64(t,1), 6,32(t,1,J=7,6),
7,43(m,5), 8,30(d,1,J=7,6),
8,78(d,1,J=7,0), 9,75(s,1);

infračervené spektrum KBr):

1760, 1690, 1680, 1640 cm^{-1} ;

hmotové spektrum: $m/z=468(M+1)$;

elementární analýza:

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	52,94	4,44	8,82
nalezeno	53,19	4,38	8,73.

Příklady 151 a 152

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1, se oxidací odpovídajících alkoholů obecného vzorce II připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku, R^6 znamená fenylovou skupinu a R znamená specifikované skupiny.

Příklad 151

R znamená oxazolidin-2-on-ylmethoxykarbonylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát v
objemovém poměru 3:1;

teplota tání: 159-161 $^{\circ}\text{C}$. (tání je spojeno s vývojem plynu);

chromatografie na tenké vrstvě: $\text{R}_f=0,66$ (ethylacetát);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

0,82(d,3,J=6,8); 0,88(d,3,J=6,7), 2,13(m,1),
3,72(t,2,J=7,9), 4,32(t,2,J=7,9),

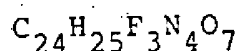
4,49(d,1,J=9,5), 4,82(t,2,J=6,9),
 5,32(s,2), 8,22(d,1,J=7,6),
 7,4-7,5(m,5), 7,87(d,1,J=7,6),
 8,82(s,1), 8,74(d,1,J=6,5);

infračervené spektrum (KBr):

1775, 1650, 1610 cm^{-1} ;

hmotové spektrum: $m/z=539(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	53,53	4,68	10,40
nalezeno	53,51	4,68	10,29.

Příklad 152

R znamená 5-methyl-1,3-dioxycyklohex-5-ylmethoxykarbonylovou skupinu;

chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v objemovém poměru 99:1;

teplota tání: 82-84 $^{\circ}\text{C}$;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,28$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 20:1);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

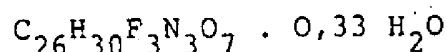
0,88(2d,6), 2,18(m,1),
 3,45(d,2), 3,85(d,2),
 4,15(s,2), 4,50(q,2),
 4,65(2d,2), 4,90(d,1),
 6,25(d,1), 7,42(m,5),
 7,95(d,1), 8,0(d,1);

infračervené spektrum (KBr):

3320 (šir.), 2980, 1740, 1650, 1610, 1530, 1500, 1210, 1165 cm^{-1} ;

hmotové spektrum: $m/z=554(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	55,82	5,52	7,51
nalezeno	55,83	5,55	7,16.

Odpovídající alkoholy obecného vzorce II pro příklady 151 a 152 se připraví následujícím způsobem.

Příklady 151a a 152a

2-(3-Acylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)-acetamidy, mající specifikovanou skupinu R, se připraví z 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butylđimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)aceamidu za použití trifosgenu, triethylaminu a alkoholu obecného vzorce A.OH a acylační metody D, která je popsána v příkladu 22f.

Příklad 151a

R znamená oxazolidin-2-on-3-ylmethoxykarbonylovou skupinu; je použit oxazolidin-2-on-3-ylkarbinol (Endo a kol. Macromol. Chem. (1968), 112, 49-57; Chem. Abstr.(1968), 69, 3198, Abstract 3190x); produkt se použije přímo bez čištění; chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,79$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 9:1); hmotové spektrum: $m/z=655(M+1)$.

Příklad 152a

R znamená 5-methyl-1,3-dioxacyklohex-5-ylmethoxykarbonylovou skupinu; vychází se z 5-methyl-1,3-dioxacyklohex-5-ylkarbinolu; produkt se použije přímo bez čištění; chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,61$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 4:1); hmotové spektrum: $m/z=670(M+1)$.

Příklady 151b a 152b

Štěpením odpovídajících silyletherů, které byly popsány výše, se připraví následující alkoholy obecného vzorce II, ve

kterém R znamená specifikovanou acylovou skupinu, R^0 znamená isopropylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenyllovou skupinu. Uvedené štěpení se provádí za použití postupu, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 19b (fluorid pufrovaný kyselinou octovou).

Příklad 151b

R znamená oxazolidin-2-on-3-ylmethoxykarbonylovou skupinu; produkt byl použit přímo bez čištění; chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,46$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 9:1); hmotové spektrum: $m/z=424(M+1)$ pro isokyanát resultující z eliminace oxazolidin-2-on-3-ylkarbinolu.

Příklad 152b

R znamená 5-methyl-1,3-dioxacyklohex-5-ylmethoxykarbonylovou skupinu; chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 4:1; chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,28$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 20:1); hmotové spektrum: $m/z=556(M+1)$.

Příklad 153

2-/3-/2,2-bis(hydroxymethyl)propoxykarbonylamino/-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

K roztoku 2-/3-(5-methyl-1,3-dioxacyklohex-5-ylmethoxykarbonylamino)-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidu (0,35 g) v methylenchloridu (6 ml), ochlazenému na teplotu 0°C , se po kapkách přidá 1,27 ml 1,0M methylenchloridového roztoku chloridu bori-

tého a reakční směs se nechá ohřát na okolní teplotu v průběhu 30 minut. Reakční směs se rychle nalije do 25 ml 15% vodného roztoku chloridu sodného, načež se míchá po dobu 15 minut. Přidá se ethylacetát (10 ml) a organická fáze se promyje solankou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Po chromatografii za použití eluční soustavy tvořené směsí methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 20:1 a po vakuovém vysušení přes noc (50 °C při tlaku 27 Pa) se získá požadovaná sloučenina ve formě bílého pevného produktu.

Výtěžek: 0,25 g;

teplota tání: 94-97 °C (za rozkladu);

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,11$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5);

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(300 MHz)	0,80(s,3),	0,85(s,3),
	2,15(m,1),	3,32(2d,4),
	3,98(s,2),	4,4-4,6(m,4),
	4,65(t,1),	6,25(dd,1),
	7,43(m,5),	7,90(d,1),
	8,40(d,1),	8,75(d,1);

infračervené spektrum (KBr):

3400 (šir.), 2980, 1700, 1650, 1600, 1525, 1215 cm^{-1} ;

hmotové spektrum: $m/z=542(M+1)$;

elementární analýza:

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_7 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,54	5,68	7,63
nalezeno	54,76	5,68	7,50.

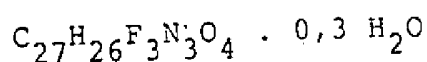
Příklady 154 až 158

Následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená specifikovanou acylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenylovou skupinu, se připraví acylací 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxo-

propyl)acetamidu za použití acylačního činidla a acylační metody, které jsou dále specifikované.

Příklad 154

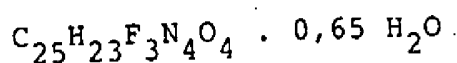
R znamená 2-methylfenylfenylkarbonylovou skupinu;
 acylační metoda A používající 2-methylbenzoylchlorid;
 chromatografická eluční soustava: hexan/ethylacetát v objemovém poměru 2:1;
 chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,60$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4;
 hmotové spektrum: $m/z=514(M+1)$;
 elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	62,49	5,17	8,10
nalezeno	62,41	5,31	7,91.

Příklad 155

R znamená pyrid-4-ylkarbonylovou skupinu;
 acylační metoda A, při které se používá isonikotinoylchlorid-hydrochlorid a při které se eliminuje promytí 10% kyselinou chlorovodíkovou; produkt se přečistí vysrážením ze směsi acetonu a hexanu;
 chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,31$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4;
 hmotové spektrum: $m/z=501(M+1)$;
 elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	58,63	4,78	10,94
nalezeno	58,66	4,81	10,98.

Příklad 156

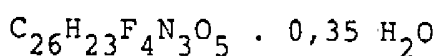
R znamená 4-fluorfenoxycarbonylovou skupinu;

acylační metoda A, při které se používá 4-fluorfenylchlorformiát; produkt se dvakrát přečistí chromatograficky, přičemž se eluce prvního sloupce provádí směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 96:4 a eluce druhého sloupce se provádí směsí dichlormethanu a ethylacetátu v objemovém poměru 97:3;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,13$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 97:3);

hmotové spektrum: $m/z=534(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	57,85	4,43	7,78
nalezeno	57,89	4,47	7,83.

Příklad 157

R znamená 4-bromofenoxycarbonylovou skupinu;

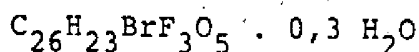
acylační metoda A, při které se používá 4-bromfenylchlorformiát; chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 97:3;

chromatografická eluční soustava: dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 97:3;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,17$ (dichlormethan/ethylacetát v objemovém poměru 97:3);

hmotové spektrum: $m/z=594(M+1)$ pro ^{79}Br ;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	52,07	3,97	7,01
nalezeno	52,07	4,05	6,84.

Příklad 158

R znamená 4-(dimethylamino)fenoxycarbonylovou skupinu;

acylační metoda D, při které se použije 4-dimethylaminofenol;

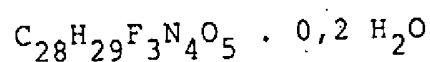
produkt se přečistí dvakrát chromatograficky, přičemž se první

sloupec uluuje směsí hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 2:1 a potom směsí dichlormetanu a ethylacetátu v objemovém poměru 2:1 a druhý sloupec se eluuje směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 99:1;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,30$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 99:1);

hmotové spektrum: $m/z=559(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	59,82	5,27	9,97
nalezeno	59,79	5,36	9,80.

Výše použitý 4-dimethylaminofenol se připraví následujícím způsobem.

Směs 4-methylaminofenolsulfátu (1,00g) a uhličitanu draselného (0,88 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (29 ml) se míchá po dobu 45 minut při okolní teplotě, načež se ke směsi přidá jodmethan. Reakční směs se potom míchá po dobu 18 hodin a chromatografie na tenké vrstvě vzorku reakční směsi odebraného po uplynutí této doby ukázala, že reakce ještě zcela neproběhla. K reakční směsi se tedy přidá dimethylformamid (5 ml) za účelem homogenizace reakční směsi a v míchání se pokračuje. Po celkem 42 hodinách se reakční směs odpaří a zbytek po odpaření se suspenduje v ethylacetátu (75 ml). Suspenze se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a solankou, vysuší, odpaří a zbytek po odpaření se vysuší za vakua, přičemž se získá surový produkt ve formě oleje. Tento olej se předadsorbuje na silikagel a potom chromatografuje za použití eluční soustavy tvořené směsí hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 2:1.

Z odpovídající frakce eluátu se potom získá 4-dimethylaminofenol ve formě bílého pevného produktu.

Výtěžek: 0,26 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,35$ (hexan/ethylacetát v objemovém poměru 2:1;

hmotové spektrum: $m/z=138(M+1)$.

Příklad 159

2-/3-(4-Aminofenylacetyl)-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-
N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidhydrochlorid

2-/3-(4-Nitrofenylacetyl)-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid (0,318 g) se rozpustí v absolutním ethanolu (5 ml). K získanému roztoku se přidá 10% (hm./hm.) paladium na uhlí (0,051 g) a směs se míchá přes noc pod atmosférou vodíku. Hydrogenační směs se potom zfiltruje přes rozsivkovou zeminu a filtrát se odpaří, přičemž zbytek po odpaření je tvořen žlutooranžovým olejem. Surový produkt se přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu (eluční gradient tvořený objemovým poměrem nejdříve 98,5:1,5 a potom 92:8). Amin se rozpustí v dichlormethanu a skrze získaný roztok se probublává plyný chlorovodík. Po odpaření se získá sůl, která se přečistí rozetřením se směsí etheru a dichlormethanu a potom krystalizací ze směsi ethylacetátu, hexanu a etheru, přičemž se získá požadovaná sloučenina ve formě žlutohnědého prášku;

chromatografie volné báze na tenké vrstvě: $R_f=0,45$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4);

hmotové spektrum: $m/z=529(M+1)$;

elementární analýza:

$C_{27}H_{27}F_3N_4O_4 \cdot 1,0 HCl \cdot 0,5 H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,50	5,09	9,75
nalezeno	56,36	5,25	9,71.

~~Výchozí nitro-sloučenina se připraví za použití acylační metody A (avšak s výjimkou triethylaminu) za použití N-sukcinimidyl-4-nitrofenylacetátu a 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidu; produkt se použije bez přečištění;~~
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,41$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 97:3);

hmotové spektrum: $m/z=559(M+1)$.

Příklad 160

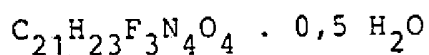
2-(3-Aminoacetyl-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 49 pro odstranění benzyloxykarbonylové skupiny působením kyseliny trifluormethansulfonové, a přečištěním produktu rozetřením se směsí etheru a dichlormethanu, následným rozdělením mezi vodu a ethylacetát, vysušením, odpařením a vysušením odparku za vakua se takto 2-(3-benzyloxykarbonylaminoacetyl-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid převede na požadovanou sloučeninu.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,47$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 9:1);

hmotové spektrum: $m/z=453(M+1)$.

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,66	5,24	12,14
nalezeno	54,70	5,19	11,82.

Výchozí keton se připraví následujícím způsobem.

a) 2-(3-Benzyloxykarbonylaminoacetyl-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid

Za použití N-benzyloxykarbonylglycinu a postupu, který je analogický s acylační metodou B, se připraví požadovaný amid.

Chromatografická metoda: dichlormethan/methanol v objemovém poměru nejdříve 99:1 a potom 90:10;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,38$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 98:2);

hmotové spektrum: $m/z=703(M+1)$.

b) 2-(3-Benzoyloxykarbonylaminoacetyl-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropyl)acetamid

Štěpení silyletheru 2-(3-benzoyloxykarbonylaminoacetyl-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyl-dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidu se provádí za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1e. Alkohol se přečistí rozetřením s dichlormethanem.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,32$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4);

hmotové spektrum: $m/z=589(M+1)$.

c) 2-(3-Benzoyloxykarbonylaminoacetyl-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)-acetamid

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1 se 2-(3-benzoyloxykarbonylaminoacetyl-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropyl)acetamid oxiduje za vzniku ketonu, který se přečistí rozetřením s dichlormethanem a následnou chromatografií za použití eluční soustavy tvořené dichlormethanem a methanolem v objemovém poměru nejdříve 98:2 a potom 90:10.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,37$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4);

hmotové spektrum: $m/z=587(M+1)$.

Příklad 161

2-(3-Amino-5-methyl-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-

(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-(3-Benzoyloxykarbonylamino-5-methyl-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 49. Získaná směs se přečistí rozetřením s etherem, přičemž se získá požadovaná sloučenina.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,08$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 98:2;

hmotové spektrum: $m/z=410(M+1)$;

elementární analýza:

$C_{20}H_{22}F_3N_3 \cdot 0,9 H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,44	5,64	9,87
nalezeno	56,66	5,33	9,86.

Příklad 162

2-/3-Amino-6-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(3,5-dimethoxyfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 159 s výjimkou spočívající v tom, že se třepání směsi provádí za tlaku vodíku 0,27 MPa, přičemž se získá požadovaná sloučenina.

Chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v objemovém poměru nejdříve 98:2 a potom 95:5;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,35$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 95:5);

hmotové spektrum: $m/z=456(M+1)$;

elementární analýza:

$C_{21}H_{24}F_3N_3O_5 \cdot 0,65 H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	53,99	5,46	9,00
nalezeno	53,94	5,41	8,75.

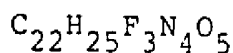
Příklad 163

2-(3-Dimethylaminooxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 73 a nahražením N-hydroxymethylsukcinimidu N,N-dimethylhydroxylaminem se připraví požadovaná sloučenina.
chromatografická eluční soustava: dichlormethan/acetonitril;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,55$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 90:10);

hmotové spektrum: $m/z=483(M+1)$;

elementární analýza:



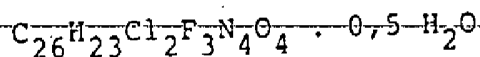
	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,76	5,22	11,61
nalezeno	54,54	5,22	11,56.

Příklady 164 až 167

Oxidací odpovídajících alkoholů obecného vzorce II se za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1 připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená specifikovanou acylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenylovou skupinu.

Příklad 164

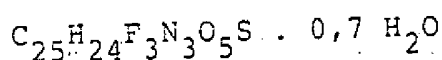
R znamená 2,6-dichlorpyrid-4-ylmethoxykarbonylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v objemovém poměru nejdříve 99,5:0,5 a potom 99:1;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,39$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 98:2);
hmotové spektrum: $m/z=600(M+1)$;
elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	51,32	3,97	9,20
nalezeno	51,31	3,84	8,99.

Příklad 165

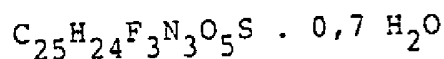
R znamená 2-thenyloxykarbonylovou skupinu;
 chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v obje-
 movém poměru nejdříve 99,5:0,5, potom 99:1 a nakonec 98,5:1,5;
 chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,51$ (dichlormethan/methanol
 v objemovém poměru 98:2);
 hmotové spektrum: $m/z=536(M+1)$;
 elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,77	4,67	7,66
nalezeno	54,72	4,85	7,40.

Příklad 166

R znamená 3-thenyloxykarbonylovou skupinu;
 chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v obje-
 movém poměru nejdříve 99,5:0,5, později 99:1 a nakonec 98,5:0,5;
 chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,52$ (dichlormethan/methanol
 v objemovém poměru 98:2);
 hmotové spektrum: $m/z=536(M+1)$;
 elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,77	4,67	7,66
nalezeno	54,69	4,70	7,41.

Příklad 167

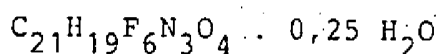
R znamená trifluoracetylovou skupinu;
 produkt nebyl chromatografován, nýbrž byl přečištěn rozetře-

ním s diethyletherem a následnou rekrystalizací ze směsi ethylacetátu a hexanu;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,30$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4);

hmotové spektrum: $m/z=492(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	50,80	3,96	8,47
nalezeno	50,74	3,97	8,44.

Příklady 164a až 167a

Acylací 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropyl)-acetamidu za použití acylační metody a acylačního činidla, které jsou dále konkrétně specifikované, se připraví 2-(3-Acyl-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropyl)acetamidy, mající specifikovanou acylovou skupinu R.

Příklad 164a

R znamená 2,6-dichlorpyrid-4-ylmethoxykarbonylovou skupinu; acylační metoda D za použití 2,6-dichlorpyrid-4-ylkarbinolu; chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v objemovém poměru 99:1; chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,95$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 9:1); hmotové spektrum: $m/z=716(M+1)$.

Příklad 165a

R znamená 2-thenyloxykarbonylovou skupinu; acylační metoda D za použití 5 ekvivalentů 2-thienylkarbinolu; chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v obje-

movém poměru 99,5:0,5 (první sloupec) a dichlormethan/aceton
v objemovém poměru 99,5:0,5 (druhý sloupec);
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,80$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 98:2);
hmotové spektrum: $m/z=652(M+1)$.

Příklad 166a

R znamená 3-thienyloxykarbonylovou skupinu;
acylační metoda D za použití 5 ekvivalentů 3-thienylkarbinolu;
chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v
objemovém poměru 99,5:0,5 (dva sloupce);
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,76$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 98:2);
hmotové spektrum: $m/z=652(M+1)$.

Příklad 167a

R znamená trifluoracetylovou skupinu;
acylační metoda A za použití trifluoracetylchloridu a dichlor-
methanu namísto tetrahydrofuranu; produkt se použije bez další-
ho čištění;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,55$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 99);
hmotové spektrum: $m/z=608(M+1)$.

Příklady 164b až 167b

Deprotekci odpovídajících terc.butyldimethylsilyletherů
za použití postupu, který je analocký s postupem popsáním v
příkladu 1e nebo v příkladu 19b, jak je dále specifikováno, se
připraví následující alkoholy obecného vzorce II, ve kterém
 R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená specifikovanou
acylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenylo-
vou skupinu.

Příklad 164b

Příklad 164b

R znamená 2,6-dichlorpyrid-4-ylmethoxykarbonylovou skupinu,
deprotekce podle příkladu 1e;
chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol v
objemovém poměru 99:1, potom 98:2 a nakonec 95:5;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,47$ (dichlormethan/metha-
nol v objemovém poměru 95:5);
hmotové spektrum: $m/z=602(M+1)$.

Příklad 165b

R znamená 2-thenyloxykarbonylovou skupinu;
deprotekce podle příkladu 1e;
chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol (eluč-
ní gradient tvořený objemovým poměrem nejdříve 99,5:0,5, potom
99:1 a nakonec 98,5:1,5);
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,37$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 98:2);
hmotové spektrum: $m/z=538(M+1)$.

Příklad 166b

R znamená 3-thenyloxykarbonylovou skupinu;
deprotekce podle příkladu 1e;
chromatografická eluční soustava: dichlormethan/methanol (eluč-
ní gradient tvořený objemovým poměrem nejdříve 99,5:0,5, potom
99:1 a nakonec 98,5:1,5);
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,37$ (dichlormethan/metha-
nol v objemovém poměru 98:2);
hmotové spektrum: $m/z=538(M+1)$.

Příklad 167b

R znamená trifluoracetylovou skupinu;
deprotekce podle příkladu 19b; produkt byl použit bez čištění;
chromatografien na tenké vrstvě: $R_f=0,25$ (dichlormethan/metha-

nol v objemovém poměru 96:4);
hmotové spektrum: $m/z=494(M+1)$.

Příklad 168

2-(2-Oxo-6-fenyl-3-pyruvoylamino-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

Meziprodukt tvořený nitro-sloučeninou se připraví následujícím způsobem.

2-(3-Amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid a kyselina 4-nitrobenzoová se zpracují postupem, který je analogický s acylační metodou B, přičemž se vypustí 1-hydroxybenzotriazolhydrát a přidá se 4-dimethylaminopyridin. Po 24. hodinovém míchání se přidá dichlormethan a organická vrstva se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Po chromatografii za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu (eluční gradient tvořený objemovým poměrem nejdříve 99,5:0,5 a potom 99:1) se získá požadovaná nitro-sloučenina ve formě žlutého produktu.

Chromatografie na tenké vrstvě: 0,48 (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 98:2);

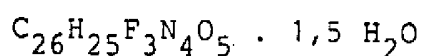
hmotové spektrum: $m/z=545(M+1)$.

Příklady 170 až 172

Následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená benzyloxykarbonylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená specifikovanou heteroarylovou skupinu, se připraví postupem, který je analogický s postupem popsáním ve stupních d až j příkladu 49, které odpovídají níže uvedeným stupňům a až g.

Příklad 170

R⁶ znamená 3-pyridylovou skupinu;
 za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným
 v příkladu 1, se 2-/3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-(3-pyridyl)-
 1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropyl-
 propyl)acetamid oxiduje za vzniku požadované sloučeniny;
 produkt se přečistí krystalizací z ethylacetátu;
 chromatografie na tenké vrstvě: R_f=0,80 (dichlormethan/methanol
 v objemovém poměru 90:10);
 hmotové spektrum: m/z=531(M+1);
 elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,01	5,06	10,05
nalezeno	55,98	5,13	10,24.

Alkoholový meziprodukt se připraví následujícím způsobem.

a) 3-Aza-4-(3-pyridyl)pen-3-enal dimethylacetal

Za použití postupu, který je analogický s postupem po-
 psaným v příkladu 49d, se 3-acetylpyridin a aminoacetaldehyd-
 dimethylacetal konvertují na imin, který je tvořen žlutým ole-
 jovitým produktem;

teplota varu: 150 až 157 °C (120 Pa).

b) 3-Ethoxykarbonyl-2-oxo-6-(3-pyridyl)-1,2-dihydro-1-pyridyl-
 acetaldehyddimethylacetal

Za použití postupu, který je analogický s postupem po-
 psaným v příkladu 49e, přičemž se však použije diethylethoxymethylen-
 malonát (namísto dimethylmethoxymethylenmalonátu), před extrakč-
 ním zpracováním se přidá methanol za účelem dokončení cyklizace
 a produkt se přečistí suchou sloupcovou chromatografií za použití
 eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a hexanu (eluční
 gradient tvořený následujícími objemovými poměry: 40:60,
 50:50, 60:40, 70:30, 80:20 a 100:0) a potom směsí ethylacetá-
 tu a ethanolu v objemovém poměru 90:10, se získá pyridon

(ve formě směsi methyl- a ethylesterů);

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,15$ (ethylacetát);

hmotové spektrum: $m/z=333(M+1)$ (ethylester), $319(M+1)$ (methyl-ester).

c) Kyselina 1-(2,2-Dimethoxyethyl)-6-(3-pyridyl)pyrid-2-on-3-karboxylová

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 49f s výjimkou spočívající v tom, že se vypustí přídavek methoxidu sodného a použije se následující zpracování, se získá požadovaná kyselina. Po dokončení hydrolyzy se přidá voda a potom 6N kyselina chlorovodíková k nastavení pH na hodnotu 6. Po 10 minutovém stání se kyselina vykrystalizuje a izoluje filtrací, promyje vodou a vysuší přes noc za vakua. Další podíl kyseliny se získá extrakcí vodné fáze dichlormethanem, vysušením organické fáze nad síranem hořečnatým, odpařením a vysušením odparku přes noc za vakua. Oba podíly produktu se sloučí a použijí bez dalšího vyčištění;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,10$ (ethylacetát);

hmotové spektrum: $m/z=305(M+1)$.

d) 3-Benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-(3-pyridyl)-1,2-dihydro-1-pyridylacetaldehyddimethylacetal

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 49g s výjimkou spočívající v tom, že se vypustí promytí kyselinou a že se provede přečištění suchou sloupcovou chromatografií za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu (eluční gradient tvořený objemovými poměry 50:50, 60:40, 80:20, 100:0), se získá požadovaná benzyloxykarbonylamínová sloučenina;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,40$ (ethylacetát);

hmotové spektrum: $m/z=410(M+1)$.

e) 3-Benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-(3-pyridyl)-1,2-dihydro-1-pyridylacetaldehyd

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 49h s výjimkou spočívající v tom, že se provede chromatografické přečištění za použití elučního činidla tvořeného ethylacetátem, se získá požadovaný aldehyd.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,20$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4);
hmotové spektrum: $m/z=364(M+1)$.

f) Kyselina 3-Benzyl oxykarbonylamino-2-oxo-6-(3-pyridyl)-1,2-dihydro-1-pyridyloctová

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 49i s výjimkou spočívající v tom, že se použije následujícím způsobem modifikované zpracování, se získá požadovaná kyselina. Po dokončení oxidace se přidá dichlormethan a potom 6N kyselina chlorovodíková k dosažení pH 3 až 4. Vodná fáze se oddělí a dále extrahuje dichlormethanem. Sloučené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší nad síranem hořečnatým, odpaří a zbylý olej se rozetře s diethyletherem, za vzniku světležlutého pevného produktu, který se izoluje filtrací a vysuší za vakua přes noc.

Chromatografie na tenké vrstvě. $R_f=0,10$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 90:10);
hmotové spektrum: $m/z=380(M+1)$.

g) 2-/3-Benzyl oxykarbonylamino-2-oxo-6-(3-pyridyl)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)-acetamid

Kyselina 3-benzyl oxykarbonylamino-2-oxo-6-(3-pyridyl)-1,2-dihydro-1-pyridyloctová se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 171g s výjimkou, spočívající v tom, že se použije následující modifikované zpracování, za vzniku požadovaného alkoholu. Po přidání ethylacetátu a 1N vodného roztoku hydroxidu sodného k reakční směsi produkt vykrytalizuje v organické fázi. Vodná fáze se rychle oddělí

~~a organická fáze se odstaví. Vodná fáze se dále extrahuje ethyl-~~
acetátem, organická fáze se opětovně rychle oddělí bezprostřed-
ně potom, co produkt vykrytalizoval. Organické fáze se sloučí
a ponechají v klidu stát po dobu 2 až 3 hodin. První podíl krys-
talů izolovaný filtrací se promyje ethylacetátem. Sloučené
ethylacetátové vrstvy se odpaří, přičemž zbytek po odpaření
je tvořen tmavočerveným olejem, který se rozetře s diethylether-
em za vzniku druhého podílu pevného produktu. Druhý podíl se
izoluje filtrací, promyje ethylacetátem a sloučí s prvním podí-
lem a vysuší za vakua přes noc.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,50$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 90:10;

hmotové spektrum: $m/z=533(M+1)$.

Příklad 171

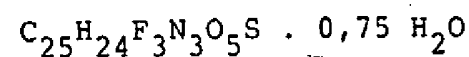
R^6 znamená 2-thienylovou skupinu;

2-(3-benzyloxykarbonylamino-2-oxo-6-(2-thienyl)-1,2-dihydro-1-
pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid
se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsáním
v příkladu 1 s výjimkou, spočívající v tom, že se provede chro-
matografické přečištění za použití dichlormethanu a methanolu
v objemovém poměru 98:2 jako elučního činidla, za vzniku požá-
dované sloučeniny ve formě bílého pevného produktu.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,55$ (dichlormethan/methanol
v objemovém poměru 96:4);

hmotové spektrum: $m/z=536(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,69	4,68	7,65
nalezeno	54,69	4,52	7,55.

Alkoholový meziprodukt se připraví následujícím způso-
bem:

a) 3-Aza-4-(2-thienyl)pent-3-enal dimethylacetal

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 49d, se 2-acetylthiofen a aminoacetaldehyddimethylacetát převedou na imin, který má formu světležlutého oleje.

Teplota varu: 133-142 °C (47-67 Pa).

b) 3-Methoxykarbonyl-2-oxo-6-(2-thienyl)-1,2-dihydro-1-pyridylacetaldehyddimethylacetal

Imin z příkladu 171a se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 49e s výjimkou, spočívající v tom, že se před extrakčním zpracováním přidá methanol za účelem dokončení cyklizace a provede se přečištění produktu suchou sloupcovou chromatografií za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a hexanu (eluční gradient tvořený objemovým poměrem 40:60, potom 50:50 a nakonec 60:40), přičemž se získá požadovaný pyridon ve formě tmavě oranžového oleje. Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,20$ (ethylacetát/hexan v objemovém poměru 50:50).

c) Kyselina 1-(2,2-dimethoxyethyl)-6-(2-thienyl)pyrid-2-on-3-karboxylová

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 49f s výjimkou spočívající v tom, že se vypustí přídavek methoxidu sodného, se získá požadovaná kyselina ve formě tmavěoranžového oleje, který se použije bez dalšího čištění.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,10$ (ethylacetát/hexan v objemovém poměru 50:50);

hmotové spektrum: $m/z=310(M+1)$.

d) 3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-(2-thienyl)-1,2-dihydro-1-pyridylacetaldehyddimethylacetal

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 49g s výjimkou, že se provede přečištění

suchou sloupcovou chromatografií za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a hexanu (objemový eluční gradient tvořený poměry 20:80, 30:70 a nakonec 40:60), se získá benzyl-oxykarbonylová sloučenina.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,30$ (ethylacetát/hexan);
hmotové spektrum: $m/z=415(M+1)$.

e) 3-Benzyl-oxykarbonylamino-2-oxo-6-(2-thienyl)-1,2-dihydro-1-pyridylacetaldehyd.

Pro přípravu aldehydu byl použit následující postup, který je založen na postupu, popsaném F.Huet-em a kol. v Synthesis (1978) 63.

K míchanému roztoku produktu z příkladu 171d (9,3 g) v chloroformu (200 ml) se přidá silikagel (36,4 g) a potom 3N kyselina chlorovodíková (18,6 ml). Získaná směs se míchá po dobu 3 dnů, načež se zfiltruje přes síran hořečnatý, promyje chloroformem a odpaří. Za účelem dokončení hydrolýzy musí být uvedené operace zopakovány. Potom se provede suchá sloupcová chromatografie za použití elučního činidla tvořeného směsí ethylacetátu a hexanu (objemový eluční gradient tvořený poměry 20:80, 30:70 a 100:0), zatímco následná suchá sloupcová chromatografie se provede za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru nejdříve 30:70, potom 40:60 a nakonec 50:50. Z odpovídající frakce eluátu se potom získá požadovaný aldehyd ve formě žlutého pevného produktu. Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,30$ (ethylacetát/hexan);
hmotové spektrum: $m/z=369(M+1)$.

f) Kyselina 3-benzyl-oxykarbonylamino-2-oxo-6-(2-thienyl)-1,2-dihydro-1-pyridyl-octová.

Produkt z příkladu 171e se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 49i, přičemž se zpracování reakční směsi provede následujícím způsobem. Po dokončení reakce se přidá dichlormethan a potom 1N kyselina chlo-

rovodíková. Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Po chromatografii za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu (eluční gradient tvořený objemovým poměrem nejdříve 100:0 a potom 95:5) se získá požadovaná kyselina ve formě béžového pevného produktu.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,15$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 90:10;

hmotové spektrum: $m/z=385(M+1)$.

g) 2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-(2-thienyl)-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

K roztoku produktu z příkladu 171f, 3-amino-1,1,1-trifluor-4-methyl-2-pentanolhydrochloridu, 1-hydroxybenzo triazolhydrátu a triethylaminu v dimethylaformamidu se přidá 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid. Tato směs se míchá přes noc. Potom se ke směsi přidá ethylacetát a 1,0N vodný roztok hydroxidu sodného a vodná fáze se oddělí a extrahuje ethylacetátem. Sloučené organické vrstvy se promyje směsí solanky a vody (1:1), vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Po chromatografii za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 98:2 se získá požadovaný alkohol ve formě bílého pevného produktu.

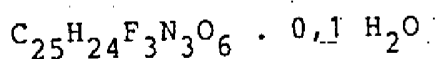
Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,25$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 98:2);

hmotové spektrum: $m/z=538(M+1)$.

Příklad 172

R^6 znamená 2-furylovou skupinu;
2-/3-benzoyloxykarbonylamino-6-(2-furyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid se zpracuje postupem, který je analogický s postupem, popsaným v příkladu 1 s výjimkou spočívající v tom, že se přečištění provede chromatograficky za použití eluční soustavy

tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 98:2, přičemž se získá požadovaná sloučenina..
 Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,55$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4);
 hmotové spektrum: $m/z=520(M+1)$;
 elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	57,60	4,68	8,06
nalezeno	57,39	4,78	7,98.

Alkoholový meziprodukt se připraví následujícím způsobem.

a) 3-Aza-4-(2-furyl)pent-3-enal dimethylacetal

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 49d, se 2-acetylfuran a aminoacetalaldehyd dimethylacetal převedou na imin ve formě světležlutého oleje; teplota varu: $92-102^{\circ}C$ (93-106 Pa).

b) 6-(2-Furyl)-3-methoxykarbonyl-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetaldehyd dimethylacetal

Imin z příkladu 172a se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 49e s výjimkou spočívající v tom, že se před extrakčním zpracováním přidá methanol za účelem dokončení cyklizace a že se provede přečištění produktu suchou sloupcovou chromatografií za použití eluční směsi tvořené směsí ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru nejdříve 40:60, potom 50:50 a nakonec 60:40), přičemž se získá požadovaný pyridon ve formě tmavooranžového oleje.
 Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,20$ (ethylacetát/hexan v objemovém poměru 50:50);
 hmotové spektrum: $m/z=308(M+1)$.

c) Kyselina 1-(2,2-dimethoxyethyl)-6-(2-furyl)pyrid-2-on-3-karboxylová

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 49f s výjimkou, že se vypustí přídavek methoxidu sodného, se získá požadovaná kyselina ve formě zrnavooranžového oleje, který se použije bez dalšího čištění.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,10$ (ethylacetát/hexan v objemovém poměru 50:50);
hmotové spektrum: $m/z=294(M+1)$.

d) 3-Benzylloxykarbonylamino-6-(2-furyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetaldehyddimethylacetal

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 49g s výjimkou spočívající v tom, že se provede přečištění produktu suchou sloupcovou chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanu (eluční gradient tvořený objemovým poměrem nejdříve 20:80, potom 30:70 a nakonec 40:60) jako elučního činidla, se získá požadovaná benzylloxykarbonylová sloučenina.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,60$ (ethylacetát/hexan v objemovém poměru 50:50);
hmotové spektrum: $m/z=399(M+1)$.

e) 3-Benzylloxykarbonylamino-6-(2-furyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetaldehyd

3-Benzylloxykarbonylamino-6-(2-furyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridylacetaldehyddimethylacetal se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 171e. Po suché sloupcové chromatografii za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a hexanu v objemovém poměru nejdříve 10:90, potom 20:80 a nakonec 30:70, přičemž se získá požadovaný aldehyd ve formě bílého pevného produktu.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,20$ (ethylacetát/hexan v objemovém poměru 30:70);
hmotové spektrum: $m/z=353(M+1)$.

f) Kyselina 3-benzylloxykarbonylamino-6-(2-furyl)-2-oxo-1,2-

dihydro-1-pyridyloctová

Produkt z příkladu 172e se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 49i s výjimkou spočívající v tom, že se zpracování reakční směsi modifikuje následujícím způsobem. Po jednohodinovém míchání reakční směsi se pevný produkt izoluje filtrací, promyje vodou a diethyletherem a vysuší přes noc za vakua, přičemž se získá požadovaná sloučenina, které se dále použije bez dalšího čištění.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,15$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 90:10);

hmotové spektrum: $m/z=369(M+1)$.

g) 2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(2-furyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid.

Kyselina 3-benzoyloxykarbonylamino-6-(2-furyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyloctová se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsáným v příkladu 171 za vzniku požadovaného alkoholu ve formě bílého pevného produktu.

Chromatografická soustava: dichlormethan/methanol v objemovém poměru 98:2;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,65$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 90:10);

hmotové spektrum: $m/z=522(M+1)$.

Příklady 173 až 175

Odstraněním benzyloxykarbonylové skupiny z odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, popsáných v příkladech 170 až 172, za použití postupu analogického s postupem popsáným v příkladu 49, který je modifikován dále specifikovaným způsobem, se připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená atom vodíku, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená specifikovanou heteroarylovou skupinu.

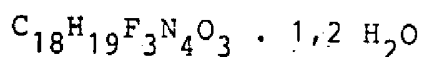
Příklad 173

R^6 znamená 3-pyridylovou skupinu;
přidání kyseliny trifluormethansulfonové k míchané suspenzi urethanu v dichlormethanu způsobí usazení požadovaného produktu ve formě lepivé hmoty. Přidá se hydrogenuhličitan sodný za účelem nastavení pH na hodnotu 8, načež se reakční směs extrahuje ethylacetátem. Sloučené organické extrakty se promyjí směsí solanky a vody (1:1), vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek po odpaření se rozetře s hexanem a diethyletherem, přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru nejdříve 95:5, potom 90:10 a nakonec 80:20 a rozetřením s refluxujícím ethylacetátem. Po chlazení přes noc se vyloučí požadovaná sloučenina, která se izoluje filtrací a vysuší za vakua.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,40$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 90:10);

hmotové spektrum: $m/z=397(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	51,72	5,16	13,40
nalezeno	51,64	5,25	13,11.

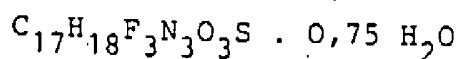
Příklad 174

R^6 znamená 2-thienylovou skupinu;
produkt se přečistí rozetřením s hexanem a potom diethyletherem;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,30$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 9:1);

hmotové spektrum: $m/z=402(M+1)$;

elementární analýza:

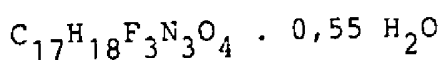


	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	49,21	4,74	10,13

nalezeno 48,99 4,48 9,79.

Příklad 175

R^6 znamená 2-furylovou skupinu;
produkt byl přečištěn rozetřením s hexanem a diethyletherem;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,50$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 90:10);
hmotové spektrum: $m/z=386(M+1)$;
elementární analýza:



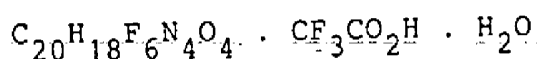
	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	51,66	4,87	10,63
nalezeno	52,07	5,04	10,23.

Příklady 176 až 178

Z odpovídajících aminů obecného vzorce I popsaných v příkladech 173 až 175 se za použití acylační metody A modifikované specifickým způsobem připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená trifluoracetylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená specifikovanou heteroarylovou skupinu.

Příklad 176

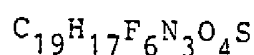
R znamená furylovou skupinu;
vypustí se přídavek triethylaminu a namísto tetrahydrofuranu se použije triethylamin, přičemž se provede chromatografické přečištění za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 96:4 a z odpovídající frakce eluátu se získá požadovaná sloučenina.
Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,55$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 90:10);
hmotové spektrum: $m/z=493(M+1)$;
elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	42,32	3,39	8,97
nalezeno	42,01	3,13	8,74.

Příklad 177

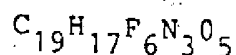
R znamená 3-pyridylovou skupinu;
vypustí se přidání triethylaminu a namísto tetrahydrofuranu se použije dichlormethan, přičemž se provede chromatografické přečištění za použití eluční sestavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 98:2, načež se z odpovídající frakce eluátu získá požadovaná sloučenina;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,40$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4); hmotové spektrum: $m/s=498(M+1)$;
elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	45,88	3,44	8,45
nalezeno	45,51	3,66	8,25.

Příklad 178

R znamená 2-thienylovou skupinu;
vypustí se přídavek triethylaminu, namísto tetrahydrofuranu se použije dichlormethan a provede se chromatografické přečištění za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 98:2, načež se z příslušné frakce eluátu získá požadovaná sloučenina;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,45$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 96:4);
hmotové spektrum: $m/z=482(M+1)$;
elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	47,41	3,56	8,73
nalezeno	47,07	3,73	8,49.

Příklad 179

2-/2-Oxo-6-fenyl-3-/3-(3-pyridylmethyl)thioureido/-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

Suspenze 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidu (0,30 g), 1-pikolyliisothiokyanáthydrobromidu (0,178 g) a triethylaminu (0,21 ml) v bezvodém tetrahydrofuranu (3 ml) se zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 4 hodin. Potom se přidá další podíl 3-pikolyliisothiokyanátu (0,36 g) a triethylaminu (0,04 ml) a reakční směs se míchá po dobu 64 hodin. Přidá se další isothiokyanát (0,16 g) a reakční směs se zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 3 hodin, načež se znovu přidá isothiokyanát (0,17 g) Po třech hodinách se znovu přidá isothiokyanát (0,17 g) a triethylamin (0,02 ml) a reakční směs se zahřívá přes noc. Potom se přidá ethylacetát a směs se promyje směsí vody, monohydrátu NaH_2PO_4 a Na_2HPO_4 v poměru 95 ml:5 g:5 g, dále vodou a solankou, vysuší a odpaří. Zbytek po odpaření se přečistí chromatograficky za použití eluční sestavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 98:2 a potom rozetřením s terc.butyletherem, přičemž se získá požadovaná sloučenina.

Výtěžek: 0,148 g;

teplota tání: 124,5-127 °C;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,61$ (dichlormethan/methanol v objemovém poměru 90:10);

hmotové spektrum: $m/z=546(M+1)$;

elementární analýza:

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	56,31	4,91	12,63
nalezeno	56,00	4,72	12,60

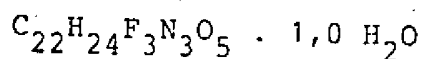
Příklady 180-183

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným

v příkladu 1 se připraví následující sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená isopropyllovou skupinu, R znamená specifikovanou acylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenylovou skupinu, a to oxidací odpovídajících alkoholů obecného vzorce II.

Příklad 180

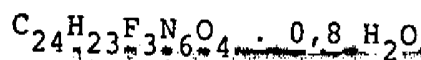
R znamená methoxyacetylovou skupinu;
produkt se izoluje přímo po zpracování bez chromatografického přečištění;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,25$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95);
hmotové spektrum: $m/z=468(M+1)$;
elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,43	5,40	8,66
nalezeno	54,46	5,42	8,69.

Příklad 181

R znamená piperazin-2-ylaminokarbonylovou skupinu;
chromatografická eluční sestava: methanol/dichlormethan (eluční gradient tvořený objemovým poměrem nejdříve 1:99 a potom 7:93);
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,41$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95);
hmotové spektrum: $m/z=517(M+1)$;
elementární analýza:

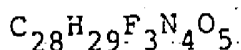


	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	54,29	4,67	15,83
nalezeno	54,37	4,83	15,49.

Příklad 182

R znamená pyrid-4-ylldimethylmethoxykarbonylovou skupinu;

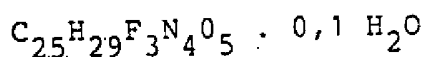
chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan-v
objemovém poměru 1:99;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,30$ (methanol(dichlorme-
than v objemovém poměru 3:97));
hmotové spektrum: $m/z=559(M+1)$;
elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	60,21	5,32	10,03
nalezeno	59,95	5,48	9,60.

Příklad 183

R znamená R morfolinoacetylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v obje-
movém poměru 4:96 a následné rozetření s diethyletherem;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,29$ (methanol(dichlorme-
than v objemovém poměru 4:96));
hmotové spektrum: $m/z=523(M+1)$;
elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	57,27	5,61	10,69
nalezeno	56,97	5,59	10,60.

Odpovídající alkoholy obecného vzorce II pro příklady
180 až 183 se připraví následujícím způsobem.

Příklady 180a až 183a

2-(3-Acylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-
(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpro-
pyl)acetamidy mající specifikovanou acylovou skupinu R se při-
praví acylací 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-
N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropyl-
propyl)acetamidu za použití specifikované acylační metody.

Příklad 180a

R znamená methoxyacetylovou skupinu;
acylační metoda A za použití uhličitanu sodného namísto triethylaminu; produkt byl použit bez dalšího čištění;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,64$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95);
hmotové spektrum: $m/z=584(M+1)$.

Příklad 181a

R znamená piperazin-2-ylaminokarbonylovou skupinu;
acylační metoda D;
chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v objemovém poměru nejdříve 0,5:99,5 a potom 2:98;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,52$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95);
hmotové spektrum: $m/z=633(M+1)$.

Příklad 182a

R znamená pyrid-4-yl dimethylmethoxykarbonylovou skupinu;
acylační metoda D.
Požadovaný alkohol se připraví postupem popsáním v J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1985), 213.
Chromatografie: první sloupec: methanol/dichlormethan v objemovém poměru 2:98; druhý sloupec: methanol/dichlormethan v objemovém poměru 99:1; třetí sloupec: methanol(diethylether/dichlormethan v objemovém poměru 0,5:25:74,5; čtvrtý sloupec: methanol/diethylether/dichlormethan v objemovém poměru 0,5:25:74,5;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,43$ (methanol/diethylether/dichlormethan v objemovém poměru 0,5:25:74,5);
hmotové spektrum: $m/z=675(M+1)$.

Příklad 183a

R znamená morfolinoacetylovou skupinu;

acylační metoda B;

reakční směs se zředí vodou a získaný pevný podíl se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou a vysuší za vakua při teplotě 40 °C;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,43$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 4:96);

hmotové spektrum: $m/z=639(M+1)$.

Kyselina morfolinoctová použitá v příkladu 183a se připraví následujícím způsobem.

K roztoku hydroxidu sodného (1,27 g) ve vodě (12 ml) se přidá ethylmorfolinoacetát (5,0 g) v ethanolu (115 ml) a směs se míchá po dobu 1 hodiny. Reakční směs se potom odpaří, zbytek po odpaření se rozpustí ve vodě (125 ml) a roztok se extrahuje ethylacetátem. Vodná fáze se okyselí 10% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH 2 a lyofilizuje, přičemž se získá hnědý olej. Tento olej se potom vysuší za vakua, přičemž se získá hydrochlorid kyseliny morfolinoctové, která se použije přímo při výše uvedené acylaci.

Příklady 180b až 183b

Deprotekci odpovídajících terc.butyldimethylsilyletherů za použití postupu, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 1e, pokud není uvedeno jinak, se získají následující alkoholy obecného vzorce II, ve kterém R^0 znamená isopropylovou skupinu, R znamená specifikovanou acylovou skupinu, R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená fenylovou skupinu.

Příklad 180b

R znamená methoxyacetylovou skupinu;

deprotekcce podle příkladu 19b; produkt se použije přímo bez dalšího čištění;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,26$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95);

hmotové spektrum: $m/z=470(M+1)$.

Příklad 181b

R znamená piperazin-2-ylaminokarbonylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: methanol/dichlormethan v objemovém poměru nejdříve 0,5:99,5 a potom 5:95;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,35$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95);
hmotové spektrum: $m/z=519(M+1)$.

Příklad 182b

R znamená pyrid-4-yl dimethylmethoxykarbonylovou skupinu;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,12$ (methanol/diethylether/dichlormethan v objemovém poměru 1:25:75);
hmotové spektrum: $m/z=561(M+1)$.

Příklad 183b

R znamená morfolinoacetylovou skupinu;
chromatografická eluční soustava: methanol:dichlormethan v objemovém poměru nejdříve 0:100 a potom 2:98;
chromatografie na tenké vrstvě: $r_f=0,30$ (methanol/dichlormethan);
hmotové spektrum: $m/z=525(M+1)$.

Příklad 184

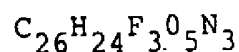
2-(3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(1-ethyl-3,3,3-trifluor-2-oxopropyl)acetamid

2-(3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(1-ethyl-3,3,3-trifluor-2-hydroxypropyl)acetamid se oxiduje za použití postupu, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 1, za vzniku požadované sloučeniny, která se přečistí chromatograficky za použití eluční sestavy tvořené směsí methanolu a dichlormethanu v objemovém poměru 5:95;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,55$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 5:95);

hmotové spektrum: $m/z=516(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	60,58	4,69	8,15
nalezeno	60,05	4,76	7,97.

Alkoholový meziprodukt se připraví následujícím způsobem.

a) 1,1,1-Trifluor-3-nitro-2-pentanol

Směs 1-nitropropanu (10 ml), ethylpaloacetalu trifluoracetaldehydu (20,2 ml) a uhličitanu draselného (15,4 g) se míchá při teplotě 25 °C po dobu 48 hodin. Rezultující roztok se potom okyselí přidáním 1N kyseliny chlorovodíkové a produkt se extrahuje do dichlormethanu. Roztok se vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří, přičež se jako zbytek po odpaření získá olej, který se destiluje (60 °C, 133 Pa), přičež se získá 1,1,1-trifluor-3-nitro-2-pentanol ve formě směsi diastereoisomerů.

Výtěžek: 15 g;

hmotové spektrum: $m/z=188(M+1)$.

b) 3-Amino-1,1,1-trifluor-2-pentanolhydrochlorid

K roztoku 1,1,1-trifluor-3-nitro-2-pentanolu (3 g) v ethanolu (100 ml) se přidá 10% (hm./hm.) paládium na uhlí (1 g) a získaná směs se třepe pod vodíkovou atmosférou (0,4 MPa) po dobu 3 dnů. Hydrogenační katalyzátor se potom odstraní filtrací a rozpouštědlo se z filtrátu odpaří. K získanému oleji se přidá nasycený roztok ethanolické kyseliny chlorovodíkové (5 ml) a rozpouštědlo se odpaří. Po přidání etheru se vyloučí bílá sraženina, která se oddělí a promyje etherem,

přičemž se získá 3-amino-1,1,1-trifluor-2-pentanolhydrochlorid ve formě bílého pevného produktu.

Výtěžek: 1,3 g;

hmotové spektrum: $m/z=158(M+1-Cl)$;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,1$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 10:90).

c) 2-(3-Benzoyloxykarbonylamino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(1-ethyl-3,3,3-trifluor-2-hydroxypropyl)acetamid

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 49j s výjimkou spočívající v tom, že se 3-amino-1,1,1-trifluor-4-methyl-2-pentanolhydrochlorid nahradí 2-amino-1,1,1-trifluor-2-pentanolhydrochloridem, se získá požadovaný hydroxyamid. Surový produkt se potom nechá vykrytalizovat z etheru, přičemž se získá bílý pevný produkt.

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,60$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 10:90);

hmotové spektrum: $m/z=518(M+1)$.

Příklad 185

2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(3-karboxyfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)-acetamid

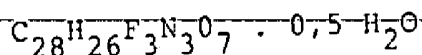
2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(3-methoxykarbonylfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid se hydrolyzuje za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 45, za vzniku požadované sloučeniny.

Chromatografická eluční soustava: ethanol/dichlormethan/kyselina octová v objemovém poměru 3:96,5:0,5;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,45$ (ethanol/dichlormethan/kyselina octová v objemovém poměru 3:96,5:0,5);

hmotové spektrum: $m/z=574(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	57,73	4,67	7,21
nalezeno	57,78	4,70	7,19.

2-/3-Benzylloxykarbonylamino-6-(3-methoxykarbonylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidový meziprodukt se připraví následujícím způsobem.

a) Methyl-3-acetylbenzoát

K roztoku kyseliny 3-acetylbenzoové (4,10 g) v dimethylformamidu (50 ml) se přidá uhličitán draselný (3,63 g) a methyljodid (5,2 ml) a získaná směs se míchá po dobu 18 hodin. Přidá se voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Sloučené organické extrakty se promyjí solankou, vysuší a odpaří, načež se zbytek po odpaření vysuší za vakua, přičemž se získá požadovaný ester ve formě hnědého oleje.

Výtěžek: 4,10 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,36$ (hexan/ethylacetát v objemovém poměru 6:1);

hmotové spektrum: $m/z=179(M+1)$.

b) 6-(3-Methoxykarbonylphenyl)- 3-nitropyrid-2-on

Roztok methyl-3-acetylbenzoátu (4,01 g) a dimethylformamidu (50 ml) se zahřívá na teplotu varu po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom odpaří a vysuší za vakua, přičemž se získá hnědý pevný produkt. Tento produkt (4,16 g) se rozpustí v dimethylformamidu (50 ml) a k roztoku se přidá amonná sůl nitroacetamidu (2,90 g, připravená postupem popsáním v J. Org. Chem. (158), 113). Směs se potom zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 24 hodin, načež se ochladí a zředí vodou. Vyloučená sraženina se oddělí, promyje vodou a vysuší za vakua, přičemž se získá požadovaný pyridon. Výtěžek: 1,75 g;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,20$ (methanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 2:3:95);

hmotové spektrum: $m/z=275(M+1)$.

c) 3-Amino-6-(3-methoxykarbonylfenyl)pyrid-2-on

Roztok 6-(3-methoxykarbonylfenyl)-3-nitropyrid-2-onu (0,12 M v dimethylformamidu se přidá k 10% (hm./hm.) paladiu na uhlí (10 % hmotnosti) a směs se třepe pod vodíkovou atmosférou (0,35 MPa) po dobu 18 hodin. Hydrogenační katalyzátor se potom odfiltruje a filtrát se odpaří a vysuší za vakua, přičemž se získá požadovaný amin;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,21$ (methanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 3:3:94);

hmotové spektrum: $m/z=245(M+1)$.

d) 3-Benzyloxykarbonylamino-6-(3-methoxykarbonylfenyl)pyrid-2-on

3-Amino-6-(3-methoxykarbonylfenyl)pyrid-2-on se acyluje benzylochlorformiátem za použití postupu, který je analogický s acylační metodou A. Surový produkt se rozetře s methanolem a ponechá vykrytalizovat z dimethylformamidu a vody, přičemž se získá požadovaná benzyloxykarbonylamínová sloučenina.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,62$ (methanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 3:3:94);

hmotové spektrum: $m/z=379(M+1)$.

e) 2-/3-Benzyloxykarbonylamino-6-(3-methoxykarbonylfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butylidimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid

3-Benzyloxykarbonylamino-6-(3-methoxykarbonylfenyl)-pyrid-2-on se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 1d. Získaný surový produkt se přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a dichlormethanu v objemovém poměru 1,5:98,5, načež

se z odpovídající frakce eluátu získá požadovaný N-alkylovaný pyridon;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,19$ (ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 1,5:98,5);

hmotové spektrum: $m/z=704(M+1)$.

f) 2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(3-methoxykarbonylfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(3-methoxykarbonylfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyl dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1e. Získaný surový produkt se přečistí chromatograficky za použití ethanolu, diethyletheru a dichlormethanu v objemovém poměru 1:10:89 jako eluční soustavy, načež se z odpovídající frakce eluátu získá požadovaný alkohol.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,15$ (ethanol/diethylether/dichlormethan v objemovém poměru 1:10:89);

hmotové spektrum: $m/z=590(M+1)$.

g) 2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(3-methoxykarbonylfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(3-methoxykarbonylfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid se zpracuje oxidačním postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1. Získaný surový produkt se přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené ethanolem/diethyletherem a dichlormethanem v objemovém poměru 1:10:89, načež se z odpovídající frakce eluátu získá požadovaný keton (který je rovněž sloučeninou podle vý-
nálezu).

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,30$ (ethanol/diethylether/dichlormethan v objemovém poměru 1:10:89);

hmotové spektrum: $m/z=588(M+1)$.

Příklad 186

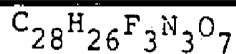
2-/3-Benzylloxykarbonylamino-6-(4-karboxyfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)-acetamid

2-/3-Benzylkarbonylamino-6-(4-methoxykarbonylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid se hydrolyzuje za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 45, za vzniku požadované sloučeniny, která se nechá vykrystalizovat z horkého ethylacetátu a hexanu.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,43$ (methanol/dichlormethan/kyselina octová v objemovém poměru 5:94,5:0,5);

hmotové spektrum: $m/z=574(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	58,64	4,57	7,33
nalezeno	58,37	4,57	7,30.

2-/3-Benzylloxykarbonylamino-6-(4-methoxykarbonylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidový meziprodukt se připraví následujícím způsobem.

a) Methyl-4-acetylbenzoát

K roztoku kyseliny 4-acetylbenzoové (4,10 g) v dimethylformamidu (50 ml) se přidá uhličitan draselný (3,63 g a methyljodid (5,2 ml) a tato směs se míchá po dobu 18 hodin. Potom se přidá voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Sloučené organické extrakty se promyjí solankou, vysuší, odpaří a zbytek po odpaření se vysuší za vakua, přičemž se získá požadovaný ester ve formě hnědého oleje.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,33$ (hexan/ethylacetát v objemovém poměru 6:1);
hmotové spektrum: $m/z=179(M+1)$.

b) 6-(4-Methoxykarbonylfenyl)-3-nitropyrid-2-on

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 185b s výjimkou, že se methyl-3-acetylbenzoát nahradí methyl-4-acetylbenzoátem, se připraví požadovaný nitropyridon.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,14$ (methanol/ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 2:3:95);
hmotové spektrum: $m/z=275(M+1)$.

c) 3-Amino-6-(4-methoxykarbonylfenyl)pyrid-2-on

6-(4-Methoxykarbonylfenyl)-3-nitropyrid-2-on se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 185c, přičemž se získá požadovaný amin.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,23$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 3:97);
hmotové spektrum: $m/z=245(M+1)$.

d) 3-Benzoyloxykarbonyl-6-(4-methoxykarbonylfenyl)pyrid-2-on

3-Amino-6-(4-methoxykarbonylfenyl)pyrid-2-on se acyluje benzylchlorformiátem za použití postupu, který je analogický s acylační metodou A. Po míchání přes noc se reakční směs odpaří, zbytek po odpaření se suspenduje v ethylacetátu a promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Pevný podíl suspendovaný ve vodných vrstvách se odfiltruje a vysuší, přičemž se získá směs výchozího aminu a benzyloxykarbonylaminopyridonu. Tento produkt se zpracuje opakovaným acylačním postupem. Ethylacetát z výše uvedené extrakce se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a solankou, vysuší a odpaří, přičemž se získá surový produkt. Tento zbytek se sloučí s produktem izolovaným z opakovaného acylačního postupu a přečistí

chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené směsí methanolu, ethylacetátu a dichlormethanu v objemovém poměru nejdříve 0:5:95, potom 1:0:99 a nakonec 2:0:98. Izolovaný pevný produkt se potom nechá vykrytalizovat z dimethylformamidu a vody. Získaný produkt se promyje vodou a diethyletherem a vysuší za vakua, přičemž se získá benzyloxykarbonylamínová sloučenina. Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,52$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 3:97); hmotové spektrum: $m/z=379(M+1)$.

e) 2-/3-Benzyloxykarbonylamino-6-(4-methoxykarbonylfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyl dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid

3-Benzyloxykarbonylamino-6-(4-methoxykarbonylfenyl)pyrid-2-on se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1d. Získaný surový materiál se přečistí chromatograficky: první sloupec: ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 3:97; druhý sloupec: ethylacetát/dichlormethan (2:98); třetí sloupec: ethylacetát/dichlormethan (3:97); z příslušné frakce eluátu se potom získá N-alkylovaný pyridon; chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,20$ (ethylacetát/dichlormethan v objemovém poměru 3:97); hmotové spektrum: $m/z=704(M+1)$.

f) 2-(3-Benzyloxykarbonylamino-6-(4-methoxykarbonylfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

2-/3-Benzyloxykarbonylamino-6-(4-methoxykarbonylfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyl dimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid se zpracuje postupem, který je popsán v příkladu 1e. Získaný surový produkt se nechá vykrytalizovat z ethylacetátu a hexanu, přičemž se získá požadovaný alkohol.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,35$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 3:97);

hmotové spektrum: $m/z=590(M+1)$.

g) 2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(4-methoxykarbonylfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-/3-Benzoyloxykarbonylamino-6-(4-methoxykarbonylfenyl)-2-oxo-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropyl)acetamid se zpracuje oxidačním postupem, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 1. Surový produkt se potom nechá vykrytalizovat z ethylacetátu a hexanu, přičemž se získá keton (který rovněž spadá do rozsahu vynálezu).

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,46$ (methanol/dichlormethan v objemovém poměru 2:98);

hmotové spektrum: $m/z=588(M+1)$.

Příklad 187

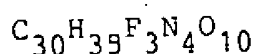
2-/3-/3-Tris(acetoxymethyl)methylureido/-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

2-/3-/3-Tris(acetoxymethyl)methylureido/-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid se oxidační za použití postupu, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 1, za vzniku surového produktu, který se chromatografuje za použití eluční soustavy tvořené acetonitrilem a dichlormethanem v objemovém poměru 20:80, načež se z příslušné frakce eluátu získá požadovaná sloučenina.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,62$ (methanol/chloroform v objemovém poměru 10:90);

hmotové spektrum: $m/z=669(M+1)$;

elementární analýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	53,89	5,28	8,38
nalezeno	53,57	5,31	8,32.

2-/3-/3-Tris(acetoxymethyl)methylureido/-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamidový meziprodukt se připraví následujícím způsobem.

a) 2-/3-/3-Tris(hydroxymethyl)methylureido/-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid

Roztok trifosgenu (0,450 g) v dichlormethanu (6 ml) se po kapkách přidá k roztoku 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidu (1,5 g) v dichlormetanu (6 ml) o teplotě 3 °C. Získaná směs se potom míchá po dobu 10 minut při teplotě 3 °C, potom 10 minut při okolní teplotě, načež se ochladí na teplotu 3 °C. Ke směsi se potom přidá roztok triethylaminu (2,2 ml) v dichlormethanu (2 ml), přičemž tento přídavek se provede po kapkách a interní teplota se udržuje pod 5 °C. Směs se potom míchá po dobu 15 minut, načež se k ní při okolní teplotě po kapkách přidá suspenze tris(hydroxymethyl)methylaminu (0,728 g) v terc.butanolu (50 ml). Směs se potom míchá při okolní teplotě po dobu 75 minut, načež se zředí ethylacetátem a promyje nasycenou solankou. Nasycená solanka se potom extrahuje ethylacetátem a sloučené organické vrstvy se promyjí nasycenou solankou, vysuší a odpaří, přičemž se získá močovina (2,49 g). Surový produkt se použije bez dalšího čištění.

Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,40$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 90:10);

hmotové spektrum: $m/z=659(M+1)$.

b) 2-/3-/3-Tris(acetoxymethyl)methylureido/-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid

Roztok 2-/3-/3-tris-(hydroxymethyl)methylureido/-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyldimethylsilyloxy-

3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamidu (1,5 g), anhydridu kyseliny octové (1,1 ml), triethylaminu (1,6 ml) a 4-dimethylaminopyridinu (0,045 g) v dichlormethanu (7 ml) se míchá po dobu jedné hodiny. Reakční směs se potom zředí ethylacetátem (75 ml), promyje 10% kyselinou octovou, zpočátku nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a potom nasycenou solankou, vysuší a odpaří, přičemž se získá požadovaný triacetát, který se použije bez dalšího čištění.
Výtěžek: 2,39 g;
chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,75$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 90:10);
hmotové spektrum: $m/z=785(M+1)$.

c) 2-/3-/3-Tris(acetoxymethyl)methylureido/-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-2-hydroxy-1-isopropylpropyl)acetamid

2-/3-/3-Tris(acetoxymethyl)methylureido/-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(2-terc.butyl(dimethyl)silyloxy-3,3,3-trifluor-1-isopropylpropyl)acetamid se zpracovává postupem, který je analogický s postupem popsáním v příkladu 19b, přičemž se získá požadovaný alkohol, který se přečistí chromatograficky za použití dichlormethanu a acetonitrilu jako eluční soustavy (80:20).
Chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,42$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 90:10);
hmotové spektrum: $m/z=671(M+1)$.

Příklad 188

2-/3-/3-Tris(hydroxymethyl)methylureido/-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid

Roztok monohydrátu hydroxidu lithného (0,419 g) ve vodě (5 ml) se přidá k roztoku 2-/3-/3-tris(acetoxymethyl)methylureido/-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamidu (1,11 g) v tetrahydrofuranu

(6 ml) a kalná směs se míchá po dobu jedné hodiny. Směs se potom zředí zpola nasyceným roztokem dihydrogenfosforečnanu draselného a extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se promyje nasycenou solankou, vysuší a odpaří. Zbytek po odpaření se přečistí chromatograficky za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 95:5, načež se z odpovídající frakce eluátu získá požadovaná sloučenina.

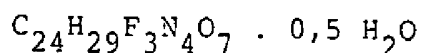
Výtěžek: 0,592 g;

teplota tání: 148-151 °C;

chromatografie na tenké vrstvě: $R_f=0,23$ (chloroform/methanol v objemovém poměru 90:10);

hmotové spektrum: $m/z=543(M+1)$;

elementární analýza:



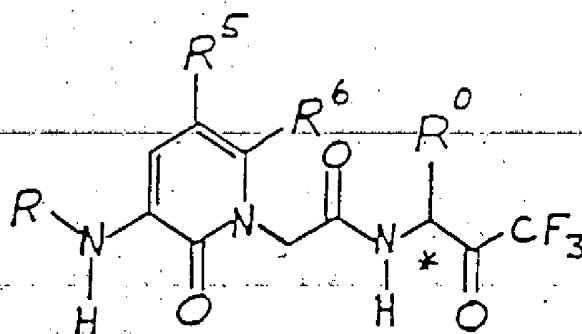
	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	52,33	5,48	10,16
nalezeno	52,20	5,50	9,98

J. Traplová
UDr. Jarmila Traplová

P A T E N T O V É

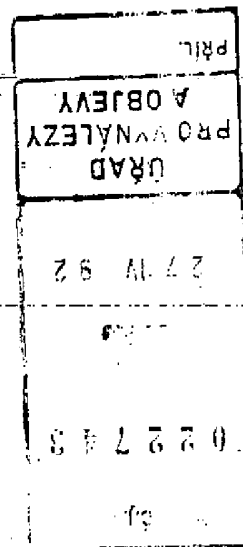
N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



(I)

- R^0 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atomy,
 R znamená atom vodíku, formylovou skupinu nebo trifluor-
 acetylovou skupinu nebo
 R znamená acylovou skupinu obecného vzorce $A.X.CO.$, ve
 kterém $A.X-$ dohromady znamenají aminovou skupinu, skupinu



- RbRcN.O-, skupinu RaOCONH-, skupinu R^1SO_2NH- , skupinu RaOCO-, skupinu RbRcNCO- nebo skupinu RaCO, nebo
- R znamená acylovou skupinu obecného vzorce A.X.CJ-, ve kterém
- J znamená atom kyslíku nebo atom síry,
- X znamená přímou vazbu, imino-skupinu, oxy-skupinu nebo thio-skupinu a
- A znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylalkylovou skupinu, ve které cykloalkylová skupina obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů a alkylová skupina obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy v alkylovém zbytku, kde arylový nebo heteroarylový zbytek může nést jednu až tři halogenové, methylové nebo trifluormethylové skupiny a A může nést jeden nebo více substituentů zvolených ze skupiny zahrnující hydroxy-skupinu, nižší alkoxylovou skupinu, nižší acyloxy-skupinu, skupinu COORa, skupinu CONRbRc, skupinu $COO(CH_2)_2NReRf$, kyano- skupinu, skupinu SO_2R^1 , skupinu $CONRdSO_2R^1$, $NReRf$, $NRgCOR^2$, skupinu $NRgCOOR^2$, skupinu $NRhCQRiRj$, skupinu $NRkSO_2R^3$, skupinu SO_2NRlRm , skupinu $SO_2NRnCOR^4$ a skupinu $P(O)(ORa)_2$, ve kterých
- Q znamená atom kyslíku nebo atom síry,
- Ra-Rn nezávisle znamenají atom vodíku, benzylovou skupinu nebo alkylovou skupinu nebo skupina NRbRc, skupina NReRf, skupina NRiRj nebo skupina NRlRm nezávisle znamená cyklický radikál zvolený z množiny zahrnující 1-pyrrolidinylovou skupinu, piperidino-skupinu, morfolino-skupinu nebo 1-piperazinylovou skupinu, která může v poloze 4 nést nižší alkylový substituent, nebo skupina NReRf nezávisle znamená cyklický radikál zvolený z množiny zahrnující 2-pyrrolidinon-1-ylovou skupinu, sukcimido-skupinu, oxazolidin-2-on-3-ylovou skupinu, 2-benzoxazolinon-3-ylovou

- skupinu, ftalimido-skupinu a cis-hexahydroftalimido-skupinu, a
- R^1-R^4 nezávisle znamenají trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, arylovou nebo heteroarylovou skupinu, kde aryllová nebo heteroarylová skupina mohou nést jeden nebo více substituentů zvolených z množiny zahrnující nižší alkylovou skupinu, hydroxyskupinu, nižší alkoxylovou skupinu, atom halogenu nebo trifluormethylovou skupinu,
- nebo
- A znamená tetrahydropyran-4-yllovou skupinu, 1-methylpiperid-4-yllovou skupinu nebo 5-methyl-1,3-dioxycyklohex-5-ylmethylovou skupinu,
- R^5 a R^6 každý nezávisle znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu nebo jeden z R^5 a R^6 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a druhý z R^5 a R^6 znamená skupinu obecného vzorce B.Y-, ve které
- B znamená arylovou nebo heteroarylovou skupinu, ve které aryl nebo heteroaryl může nezávisle nést jeden nebo více substituentů definovaných pro obecný substituent A nebo jejich aryllových nebo heteroarylových zbytků,
- Y znamená přímou vazbu, methylenovou skupinu, ethylenovou skupinu nebo trans-vinylenovou skupinu,

s výhradou, že žádný alifatický atom uhlíku není vázán k více než jednomu atomu dusíku nebo atomu kyslíku s výjimkou, že tvoří součást cyklického ketalu nebo když atom dusíku nese karbonylovou skupinu,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl v případě, že sloučenina obecného vzorce I je kyselá nebo bázeická.

2. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R^0 znamená ethylovou skupinu nebo isopropylovou skupinu, alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou

skupinu, butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, pentylovou skupinu, 3-methylbutylovou skupinu, 1-ethylpropylovou skupinu, hexylovou skupinu nebo 4-methylpentylovou skupinu,

cykloalkylová skupina se 3 až 6 uhlíkovými atomy znamená cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu nebo cyklohexylovou skupinu,

alkylový zbytek s 1 až 3 uhlíkovými atomy cykloalkylalkylové skupiny, ve které cykloalkylový zbytek obsahuje 3 až 6 uhlíkových atomů a alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, arylalkylové skupiny, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, nebo heteroarylalkylové skupiny, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 uhlíkové atomy, znamená methylenovou skupinu, ethylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu, arylová skupina znamená fenylovou skupinu, indenylovou skupinu nebo naftylovou skupinu,

heteroarylová skupina znamená furylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, tetrazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu (nebo její N-oxid), thienylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu (nebo její N-oxid), indolylovou skupinu nebo chinolinylovou skupinu (nebo její N-oxid),

nižší alkylová skupina znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, butylovou skupinu, isobutylovou skupinu nebo terc.butylovou skupinu,

nižší acyloxy-skupina znamená acetoxy-skupinu,

nižší alkoxylová skupina znamená methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, propoxylovou skupinu, isopropoxylovou skupinu nebo terc.butoxylovou skupinu,

atom halogenu znamená atom bromu, atom chloru nebo atom fluoru,

skupina COORa znamená karboxylovou skupinu nebo methoxykarboxylovou skupinu,

skupina CONRbRc znamená karbamoylovou skupinu nebo N,N-dimethylkarbamoylovou skupinu,

skupina CONRdSO₂R¹ znamená N-fenylsulfonylkarbamoylovou skupinu a

skupina A.X--dohromady--znamená--tris-(hydroxymethyl)methylamino-skupinu, tris(acetoxymethyl)methylamino-skupinu nebo 2,2-bis-(hydroxymethyl)propoxy-skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, ve kterém

R⁰ znamená isopropylovou skupinu,

J znamená atom kyslíku,

X znamená přímou vazbu, imino-skupinu nebo oxy-skupinu,

A znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, fenetylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu, 5-tetrazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, pyridylmethylovou skupinu, thenylovou skupinu, 5-tetrazolylmethylovou skupinu, 2-(pyridyl)ethylovou skupinu, 2-(thienyl)ethylovou skupinu nebo 2-(thiazolyl)ethylovou skupinu, přičemž fenylová nebo heteroarylová skupina mohou nést jeden nebo dva atomy halogenů nebo jednu nebo dvě methylové skupiny a skupina A může nést substituent zvolený z množiny zahrnující hydroxy-skupinu, methoxylovou skupinu, terc.butoxylovou skupinu, acetoxy-skupinu, pivaloyloxy-skupinu, karboxylovou skupinu, methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, dimethylkarbamoylovou skupinu, 2-(dimethylamino)ethoxykarbonylovou skupinu, kyano-skupinu, methylsulfonylovou skupinu, fenylsulfonylovou skupinu, N-methylsulfonylkarbamoylovou skupinu, N-fenylsulfonylkarbamoylovou skupinu, amino-skupinu, dimethylamino-skupinu, oxazolidin-2-on-3-ylovou skupinu, acetylamino-skupinu, trifluoracetylamino-skupinu, ureido-skupinu, methylsulfonylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu, dimethylfosforylovou skupinu nebo diethylfosforylovou skupinu.

4. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 3 obecného

vzorci I, ve kterém

R znamená atom vodíku, trifluoracetylovou skupinu, hydroxyoxalylovou skupinu, methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, isopropoxykarbonylovou skupinu, 4-fluorfenoxycarbonylovou skupinu, 4-bromfenoxycarbonylovou skupinu, 4-methoxyfenoxycarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu, 4-fluorbenzyloxykarbonylovou skupinu, 4-pyridylmethoxykarbonylovou skupinu, 3-methylpyrid-4-ylmethoxykarbonylovou skupinu, 2,6-dimethylpyrid-4-ylmethoxykarbonylovou skupinu, 2-pyridylmethoxykarbonylovou skupinu, 6-methylpyrid-2-ylmethoxykarbonylovou skupinu, 2-dimethylaminoethoxykarbonylovou skupinu, acetylovou skupinu, karbamoylmethylaminokarbonylovou skupinu nebo 4-(N-fenylsulfonylkarbamoyl)fenylacetylovou skupinu.

5. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R^0 a R mají nezávisle některý z významů uvedených v některém z nároků 1 až 4 a R^5 a R^6 jsou zvoleny z množiny zahrnující

a) skupinu, ve které R^5 znamená benzylovou skupinu, přičemž fenylový zbytek této skupiny může nést 3-fluorový substituent, 4-fluorový substituent, 4-trifluormethylový substituent, 4-methoxykarbonylový substituent, 3-acetoxy-substituent, 3-hydroxy-substituent, 3-pivaloyloxy-substituent, 4-hydroxy-substituent, 4-pivaloyloxy-substituent, 3-trifluoracetylaminový substituent nebo 3-aminový substituent a R^6 znamená atom vodíku, a

b) skupinu, ve které R^5 znamená atom vodíku a R^6 znamená 2-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu, 3-pyridylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, přičemž fenylová skupina může nést jeden nebo dva halogenové substituenty, trifluormethylové substituenty, methylové substituenty, hydroxy-substituenty, methoxylové substituenty, terc.butoxylové substituenty, methoxykarbonylové substituenty nebo karboxylové substituenty.

6. Sloučenina podle nároku 1 zvolená z množiny zahrnující

a) 2-/3-/3-(karbamoylmethyl)ureido/-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid,

b) 2-(3-amino-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid,

c) 2-/3-(4-bromfenoxykarbonylamino)-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid,

d) 2-/3-(4-aminofenylacetyl)-2-oxo-6-fenyl-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)-acetamid a

e) 2-/2-oxo-6-(2-thienyl)-3-trifluoracetyl-amino-1,2-dihydro-1-pyridyl/-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropyl-2-oxopropyl)acetamid.

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

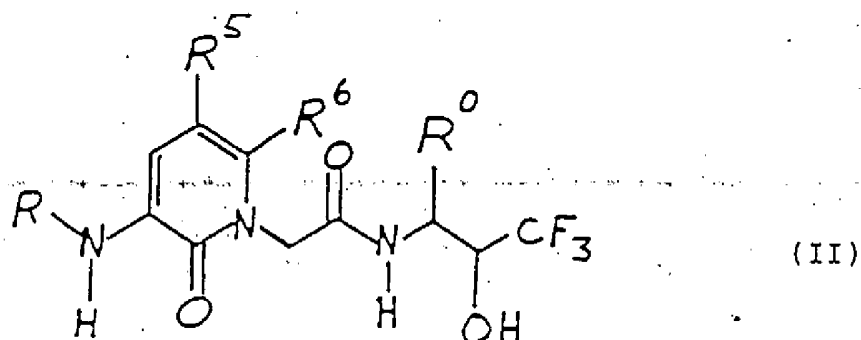
7. Sůl podle nároku 1 zvolená z množiny zahrnující

a) v případě kyselé sloučeniny obecného vzorce I, soli alkalických kovů, soli kovů alkalických zemin, hlinité soli a soli vytvořené s organickými bázemi zvolenými z množiny zahrnující triethylamin, morfolin, piperidin a triethanolamin, a

b) v případě bázecké sloučeniny obecného vzorce I, adiční soli s kyselinami vytvořené se silnými kyselinami poskytujícími farmaceuticky přijatelný aniont.

8. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle některého z nároků 1 až 7, v y z n a č e n ý t í m, že zahrnuje

A) oxidaci odpovídajícího alkoholu obecného vzorce II



B) za účelem získání sloučeniny obecného vzorce I, která nese hydroxy-substituent na arylové nebo heteroarylové skupině, štěpení alkyletheru nebo acyoxysteru odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, která na arylové nebo heteroarylové skupině nese nižší alkoxy-substituent nebo nižší acyloxy-substituent,

C) za účelem získání sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R neznámá vodík, acylaci odpovídajícího aminu obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku,

D) za účelem získání sloučeniny obecného vzorce I, která nese skupinu obecného vzorce COORa, ve kterém Ra znamená atom vodíku, rozklad esterové skupiny odpovídajícího esteru vytvořeného s vhodně odstranitelnou ochrannou skupinou kyselinové funkce,

E) za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce I, která obsahuje aminový zbytek N-H, odstranění ochranné skupiny na dusíku odpovídající sloučeniny nesoucí konvenční ochrannou skupinu dusíkového atomu za použití konvenčního postupu,

F) za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce I nesoucí zbytek COORa, CONRbRc, COO(CH₂)₂NReRf nebo CONRdSO₂R¹, acylaci odpovídající sloučeniny obecného vzorce HORa, HNRbRc, HO(CH₂)₂NReRf nebo HNRdSO₂R¹ odpovídající kyselinou obecného vzorce I nesoucí zbytek COORa, ve kterém

Ra znamená atom vodíku, nebo jejím aktivovaným derivátem,

G) za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce I nesoucí nižší acyloxy-skupinu nebo skupinu obecného vzorce NRgCOR^2 , NRgCOOR^2 , NRhCQNRiRj nebo NRkSO_2R^3 , acylaci nebo sulfonaci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I nesoucí hydroxy-skupinu nebo amino-skupinu obecného vzorce NHRg , NHRh nebo NHRk aktivovaným derivátem odpovídající kyseliny obecného vzorce HOCOR^2 , HOCOOR^2 , HOCQNRiRj (včetně isokyanátu a isothiokyanátu) nebo HOSO_2R^3 za použití konvenčního postupu,

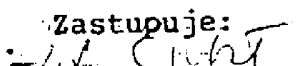
H) za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce I, která nese heteroaryl-N-oxidovou skupinu, oxidaci odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, která nese heteroarylovou skupinu za použití konvenčního oxidačního činidla,

I) za účelem přípravy sloučeniny obecného vzorce I, která nese primární aminovou skupinu, redukci odpovídající sloučeniny nesoucí nitro-skupinu za použití konvenčního redukčního postupu, a

potom v případě, kdy je žádoucí připravit farmaceuticky přijatelnou sůl kyselé nebo báze sloučeniny obecného vzorce I, reakci kyselé nebo báze formy takové sloučeniny obecného vzorce I s bází nebo kyselinou poskytující fyziologicky přijatelný příslušný iont nebo libovolný jiný vhodný postup, přičemž ve výše uvedených vzorcích obecného vzorce I a II mají A, B, J, Q, R^0 , R^1 - R^6 , Ra-Rn, X a Y významy uvedené v nárocích 1 až 7 s výjimkou případů, kdy jsou významy uvedených obecných substituentů definovány specifitěji.

9. Sloučenina obecného vzorce II, ve kterém R, R^0 , R^5 a R^6 mají významy uvedené v nároku 1, nebo její sůl.

10. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje sloučeninu definovanou v nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceutické ředidlo nebo nosič.

Zastupuje:

MUDr. Jarmila Traplová