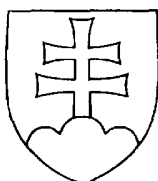


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **24. 10. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/244 223**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **30. 10. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 2. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/12388**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/036116**

(11), (21) Číslo dokumentu:

628-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A61K 31/404,
A61K 31/422,
A61K 31/47,
C07D403/04,
C07D417/04,
C07D413/04,
C07D233/64,
A61P 1/00

(71) Prihlasovateľ: **JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., Beerse, BE;**

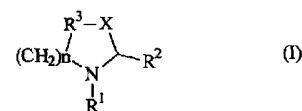
(72) Pôvodca: **Breslin Henry Joseph, Titusville, NJ, US;**
De Winter Hans Louis Jos, Beerse, BE;
Kukla Michael Joseph, Maple Glen, PA, US;

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

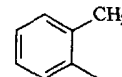
(54) Názov: **Inhibítory tripeptidylpeptidázy**

(57) Anotácia:

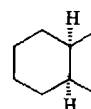
Zlúčeniny vzorca (I), ktoré sú inhibítormi membránovej tripeptidylpeptidázy zodpovedné za inaktiváciu endogénnych neuropeptidov, ako sú cholecystokiníny (CCKy). Spôsoby prípravy týchto zlúčenín, farmaceutických zmesí obsahujúcich tieto zlúčeniny a ich použitie na výrobu liekov. Vzorec (I) sa vyznačuje tým, že n je 0 alebo 1; X predstavuje O, S alebo $-(CR^4R^5)_m$, kde m je 0 alebo 1, R^4 a R^5 sú nezávisle od seba vodík alebo C_{1-4} alkyl; R^1 je C_{1-6} alkylkarbonyl voliteľne substituovaný hydroxylom, C_{1-6} alkyloxykarbonylom, amino C_{1-6} alkylkarbonylom, v ktorom skupina C_{1-6} alkyl je voliteľne substituovaná C_{3-6} cykloalkylom, mono- a di(C_{1-4} alkyl)amino- C_{1-6} alkylkarbonylom, aminokarbonylom substituovaným arylom, C_{1-6} alkylkarbonyloxy C_{1-6} alkylkarbonylom, C_{1-6} alkyloxykarbonylamino C_{1-6} alkylkarbonylom, v ktorom je aminoskupina substituovaná C_{1-4} alkylo, aminokyselinovým zvyškom naviazaným na karbonylovú skupinu, C_{1-6} alkylom substituovaným aminoskupinou alebo arylkarbonylom; R^2 je ľubovoľne substituovaný 5-členný heterocyklus alebo ľubovoľne substituovaný benzimidazol; R^3 je bivalentný radikál $-CH_2CH_2-$, ľubovoľne substituovaný halogénom alebo fenylmetylom, alebo je to bivalentný radikál.



(b-1)



(b-2)



(b-3)

Inhibítory tripeptidylpeptidázy

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka nových zlúčenín vzorca I, ktoré sú inhibítormi membránovej tripeptidylpeptidázy zodpovednej za inaktiváciu endogénnych neuropeptidov ako sú cholecystokiníny (CCKy). Vynález sa ďalej týka spôsobov prípravy týchto zlúčenín, farmaceutických zmesí obsahujúcich tieto zlúčeniny práve tak ako použitie týchto zlúčenín ako liekov.

Doterajší stav techniky

Cholecystokiníny (CCKy) sú skupina hormonálnych a neurónových peptidov, ktoré majú pleiotropné biologické účinky vo vnútornostiach a v mozgu. Pôsobenie CCK je sprostredkované receptormi CCK_A a CCK_B. Je známe, že CCK má fyziologickú úlohu pri riadení príjmu potravy, ktorý sa zlepšuje agonistami CCK_A (Smith G. P. a kol., J. Ann. N.Y. Acad. Sci., 713, 236-241 (1994)) a pri ovládaní stresu, ktorý sa znižuje antagonistami CCK_B (Woodruff G. a kol., Rev. Pharmac., 31, 469-501 (1991)).

Tripeptidylpeptidáza II (TPP II) je peptidáza inaktivujúca CCK. TPP II sa nachádza v neurónoch reagujúcich na cholecystokinín i v neneurónových bunkách. TPP II sa považuje za neuropeptidázu zodpovednú za inaktiváciu CCK-8 (Rose C. a kol., Nature, 380, 403-409, (1996)).

TPP II by sa mohla zapojiť do inaktivácie CCK-8 v zažívacom trakte. Exogénne CCK redukujú príjem potravy a navodzujú ostatné behaviorálne sprievodné javy nasýtenia. Príjem potravy sa znižuje systematickým podávaním agonistov receptoru CCK_A (Smith G.P. a kol., Am. J. Physiol., 249, R638-R641 (1985)).

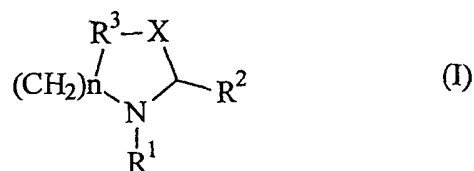
Inhibítory TPP II sú užitočné nástroje pri skúmaní funkcií CCK neurónov a môžu byť vhodnými liekmi pri liečbe porúch, ako sú prejedanie, obezita, problémy s motilitou zažívacieho traktu a psychotické syndrómy.

Európsky patentový dokument WO 96/35805 vydaný 14. novembra 1996, zverejňuje inhibítory membránovej tripeptidylpeptidázy zodpovedné za inaktiváciu endogénnych neuropeptidov, vhodné na liečbu mentálnych porúch a porúch zažívacieho traktu. Európsky patentový dokument WO 99/33801 vydaný 8. júla 1999, zverejňuje zlúčeniny inhibujúce tripeptylpeptidázu inaktivujúcu CCK (TPP II), vhodné na liečbu porúch stravovania, obezity, psychotických syndrómov a pridružených psychiatrických porúch.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa líšia od citovaných v odbore známych zlúčenín štrukturálne substituentom R².

Podstata vynálezu

Tento vynález sa týka zlúčenín vzorca I



ich stereochemických izomérnych foriem alebo ich farmaceuticky prijateľných solí, kde vo vzorci I

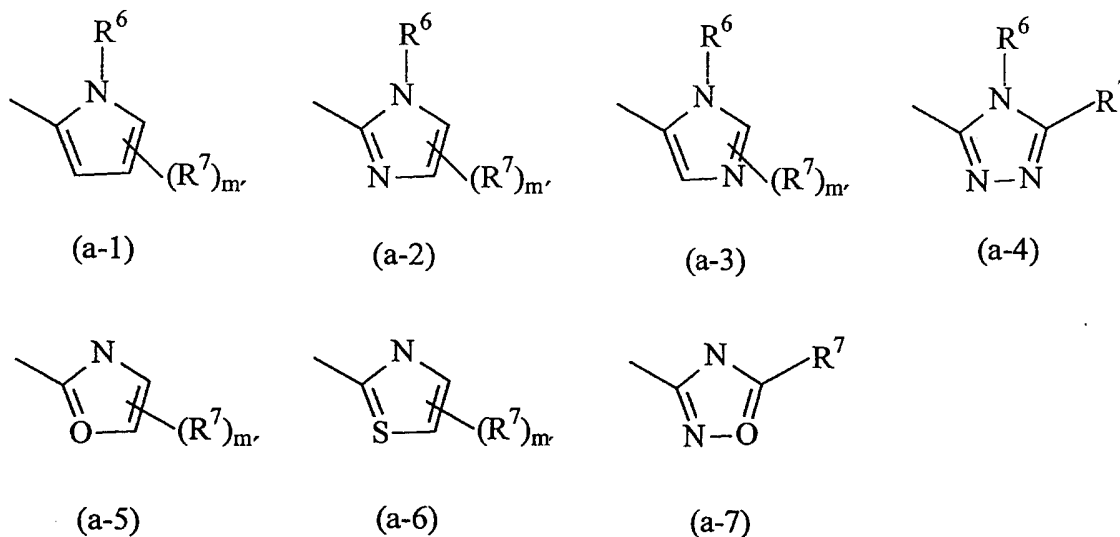
n je 0 alebo 1;

X predstavuje O, S alebo $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$, kde m je 0 alebo 1, R⁴ a R⁵ sú nezávisle od seba vodík alebo C₁₋₄alkyl;

R¹ je C₁₋₆alkylkarbonyl voliteľne substituovaný hydroxylom, C₁₋₆alkyloxykarbonylom, aminoC₁₋₆alkylkarbonylom, v ktorom skupina C₁₋₆alkyl je voliteľne substituovaná C₃₋₆cykloalkylom, mono a di(C₁₋₄alkyl)amino C₁₋₆alkylkarbonylom, aminokarbonylom substituovaným arylom, C₁₋₆alkylkarbonyloxyC₁₋₆alkylkarbonylom, C₁₋₆alkyloxykarbonylaminoC₁₋₆alkylkarbonylom, v ktorom je aminoskupina voliteľne substituovaná C₁₋₄alkylom,

aminokyselinovým zvyškom naviazaným na karbonylovú skupinu, C₁₋₆alkylom substituovaným aminoskupinou alebo arylkarbonylom;

R² je 5-členný heterocyklus volený z



kde m' je 1 alebo 2;

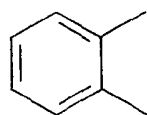
R⁶ je vodík alebo C₁₋₄alkyl;

R⁷ je nezávisle od seba vodík, halogén, amino, hydroxyl (-OH), trifluórmetyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₄alkyl substituovaný skupinou hydroxy, hydroxykarbonyl, C₁₋₄alkyloxykarbonyl, aminokarbonyl, mono- alebo di(C₁₋₄alkyl)aminokarbonyl, amino alebo mono- alebo di(C₁₋₄alkyl)amino, fenyl, aminokarbonyl, hydroxykarbonyl, C₁₋₄alkyloxykarbonyl, C₁₋₄alkylkarbonyl, alebo C₁₋₄alkyloxykarbonyl C₁₋₄alkyaminokarbonyl;

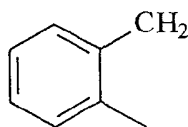
alebo R² je benzimidazol, alebo benzimidazol substituovaný jedným alebo dvoma nezávislými substituentmi vybranými zo skupiny halogén, trifluórmetyl, C₁₋₄alkyl, hydroxyl, hydroxykarbonyl alebo C₁₋₄alkyloxykarbonyl;

R³ je dvojjväzný radikál -CH₂CH₂- voliteľne substituovaný halogénom alebo fenylmetylom;

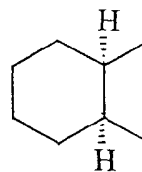
alebo R³ je dvojjväzný radikál vzorca



(b-1)



(b-2)



(b-3)

kde (b-1), (b-2) alebo (b-3) môžu byť voliteľne substituované jedným, dvoma alebo tromi od seba nezávislými substituentmi vybranými zo skupiny halogén, hydroxyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, nitro, amino, kyano, trifluórmetyl, fenyl alebo fenyl substituovaný jedným alebo dvoma od seba nezávislými substituentmi vybranými zo skupiny halogén, hydroxyl, kyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, nitro, kyano a trifluórmetyl; aryl je fenyl alebo fenyl substituovaný aminoskupinou, nitroskupinou alebo hydroxykarbonylom.

Termín „aminokyselinové zvyšky“ používaný v tomto dokumente označuje glycín, alanín, valín, leucín, izoleucín, metionín, prolín, fenylalanín, tryptofán, serín, treonín, cysteín, tyrozín, asparagín, glutamín, kyselinu aspartovú, estery kyseliny aspartovej, kyselinu glutámovú, estery kyseliny glutámovej, lyzín, arginín a radikály aminokyseliny histidínu, ktoré sú viazané cez karbonylovú skupinu na atóm dusíka zvyšku molekuly a ktoré môžu byť všeobecne vyjadrené vzorcom “R-CH(NH₂)-CO-“.

Použitie termínu halogén v predchádzajúcich definíciách je všeobecný termín zahŕňajúci fluór, chlór, bróm a jód, C₁₋₄alkyl definuje radikály nasýtených uhľovodíkov s priamym a rozvetveným reťazcom obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, napríklad metyl, etyl, propyl, butyl, 1-metyletyl, 2-metylpropyl a ďalšie; C₁₋₆alkyl zahŕňa C₁₋₄alkyl a jeho vyššie homológy obsahujúce 5 alebo 6 atómov uhlíka, napríklad 2-metylbutyl, pentyl, hexyl a ďalšie; C₃₋₆cykloalkyl je všeobecný termín zahŕňajúci cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl; C₃₋₆alkenyl definuje radikály nenasýtených uhľovodíkov s priamym a rozvetveným reťazcom obsahujúce 3 až 6 atómov uhlíka, napríklad propenyl, butenyl, pentenyl alebo hexenyl; C₁₋₂alkándiyl

definuje metylén alebo 1,2-etándiyl; C_{1-5} alkándiyl definuje dvojväzný uhľovodíkový radikál s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúci 1 až 5 atómov uhlíka, ako je napríklad metylén, 1,2-etándiyl, 1,3-propándiyl, 1,4-butándiyl, 1,5-pentándiyl a ich rozvetvené izoméry; C_{1-6} alkándiyl zahŕňa C_{1-5} alkándiyl a jeho vyššie homológy majúce 6 atómov uhlíka, ako je napríklad 1,6-hexándiyl a podobne. Termín „CO“ sa vzťahuje ku karbonylovej skupine.

Termín „stereochemicky izoméne formy“ používaný v tomto dokumente označuje všetky možné izoméne formy, ktoré zlúčeniny vzorca I môžu nadobúdať. Pokiaľ to nie je uvedené inak označuje chemický názov zlúčenín zmes všetkých možných stereochemicky izomérnych foriem, pričom táto zmes obsahuje všetky diastereoizoméry a enantioméry základnej molekulárnej štruktúry. Navyše predovšetkým stereogénne centrá môžu mať R- alebo S-konfiguráciu; substituenty dvojväzných cyklických (častočne) nasýtených radikálov môžu mať cis- alebo trans-konfiguráciu. Zlúčeniny obsahujúce dvojnú väzbu môžu mať E alebo Z-stereochemiu na zmienenej dvojnej väzbe. Stereochemické izoméne formy zlúčenín vzorca I sú samozrejme zahrnuté do rozsahu platnosti tohto vynálezu.

Farmaceuticky prijateľné soli uvedené hore zahŕňajú farmaceuticky prijateľné soli vzniknuté adíciou kyseliny, terapeuticky účinné, netoxické a mienené sú všetky formy solí, ktoré sú schopné tvoriť zlúčeniny vzorca I. Farmaceuticky prijateľné soli vzniknuté adíciou kyseliny sa môžu získať spracovaním východiskovej formy vhodnou kyselinou. Vhodné kyseliny zahŕňajú napríklad anorganické kyseliny ako sú halogénové kyseliny napr. kyselina chlorovodíková alebo bromovodíková, kyseliny sírová, dusičná fosforečná a podobné alebo organické kyseliny ako sú napríklad kyseliny octová, propánová, hydroxyoctová, mliečna, pyrohroznová, šťaveľová (tzn. etándiová kyselina), malónová (tzn. propándiová kyselina), jantárová (tzn. butándiová kyselina), maleínová, fumarová, jablčná, vínna, citrónová, metánsulfónová, etánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová, N-cyklohexylsulfámová, salicylová, p-aminosalicylová a podobné.

Pokiaľ zlučenie podľa tohto vynálezu nesie kyselinovú časť, sú možné farmaceuticky prijateľné soli vzniknuté adíciou báz, ktoré zahŕňajú soli alkalických kovov, napr. sodné alebo draselné soli; soli alkalických zemín, napr. vápenaté alebo horečnaté soli a soli vzniknuté adíciou báz tvorených vhodnými organickými ligandami, napr. primárne, sekundárne, terciárne alebo kvartérne amónne soli ako sú napr. morfolinyl, terc-butylamino apod.

Uvedené soli sa môžu naopak konvertovať pôsobením príslušnej bázy na formu voľnej bázy.

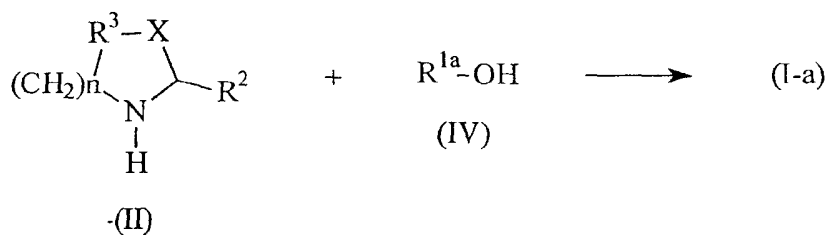
Tu používaný termín soli zahŕňa tiež solvátované formy, ktoré ako zlučenie vzorca I, tak ich soli sú schopné tvoriť. Tieto solvátované formy sú napríklad hydráty, alkoholáty apod.

Zaujímavé zlučenie vzorca I sú tie, pri ktorých sa aplikuje jedno alebo viac nasledujúcich obmedzení:

- a) n je 0;
- b) R^3 je radikál vzorca (b-1) voliteľne substituovaný halogénom alebo skupinou metoxy;
- c) X predstavuje $-CH_2-$ alebo $-CH_2CH_2-$;
- d) R^2 je radikál vzorca (a-2), v ktorom R^6 je vodík;
- e) R^2 je radikál vzorca (a-2), (a-4), (a-6) alebo (a-7);
- f) R^2 je benzimidazol, voliteľne substituovaný metylom, hydroxylom, halogénom, trifluórmethylom, metylkarbonylom alebo hydroxykarbonylom;
- g) R^1 je C_{1-6} alkylkarbonyl, amino C_{1-6} alkylkarbonyl alebo aminokyselina.

Špecifickými zlučeninami sú zlučenie vzorca I, v ktorých n je 0 a R^3 je radikál vzorca (b-1) voliteľne substituovaný halogénom alebo skupinou metoxy.

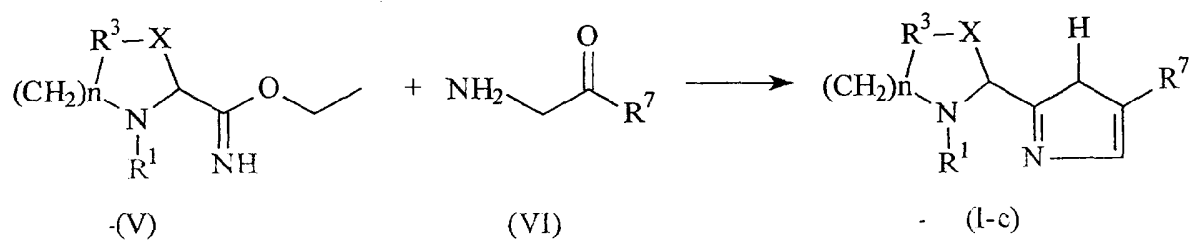
Výhodnými zlučeninami sú zlučenie vzorca I, v ktorých n je 0 a R^3 je radikál vzorca (b-1) voliteľne substituovaný halogénom alebo skupinou metoxy a X predstavuje $-CH_2-$.



Zlúčeniny vzorca (I-b), definované ako zlúčeniny vzorca I, v ktorom R^1 predstavuje C_{1-6} alkyl substituovaný skupinou amino, sa môžu výhodne pripraviť zo zodpovedajúcej východiskovej zlúčeniny (I-b'), v ktorej R^1 predstavuje amino C_{1-5} alkylkarbonyl, vhodnou redukčnou reakciou. Touto vhodnou redukčnou reakciou môže byť napr. spracovanie komplexom borán-tetrahydrofurán.



Zlúčeniny vzorca (I-c), definované ako zlúčeniny vzorca I, v ktorom R^1 predstavuje radikál (a-2), kde R^6 je vodík a R^7 je lokalizovaný na pozícii 3 imidazolevej časti, sa môže pripraviť reakciou medziproduktu vzorca (V) s medziproduktom vzorca (VI) v prítomnosti octanu draselného vo vhodnom rozpúšťadle, napr. metanole.



Zlúčeniny vzorca I sa ďalej môžu pripraviť konverziou jedna z druhej transformačnými reakciami známymi v odbore.

Východiskové látky a niektoré medziprodukty, ako napríklad medziprodukty vzorca (III), (IV) a (VI) sú známe zlúčeniny a sú komerčne dostupné alebo sa môžu pripraviť konvenčnými postupy všeobecne známymi v odbore.

Zlúčeniny vzorca I a niektoré medziprodukty môžu mať v štruktúre jedno alebo viac stereogénnych centier s konfiguráciou R alebo S, ako napríklad atóm uhlíka nesúci substituent R².

Podľa názvoslovnej konvencie CAS, pokiaľ sa v molekule nachádzajú dve stereogénne centrá so známou absolútnou konfiguráciou, priradí sa (podľa Cahn-Ingold-Prelogovho sekvenčného pravidla) chirálnemu centru s najnižším poradovým číslom (referenčnému centru) deskriptor R alebo S. Konfigurácia druhého stereogénneho centra sa označí relatívnymi deskriptormi [R*, R*] alebo [R*, S*], kde R* vždy označuje referenčné centrum a [R*, R*] označuje centrá s rovnakou chiralitou a [R*, S*] označuje centrá s rozdielnou chiralitou. Napríklad, pokiaľ chirálne centrum s najnižším poradovým číslom v molekule má konfiguráciu S a druhé centrum je R, bude stereo descriptor S-[R*, S*].

Zlúčeniny vzorca I pripravené hore uvedenými postupmi sa môžu syntetizovať vo forme racemických zmesí enantiomérov, ktoré sa môžu oddeliť postupmi známymi v odbore. Racemické zlúčeniny vzorca I sa môžu konvertovať na zodpovedajúce diastereomérne soli reakciou s vhodnou chirálnou kyselinou. Tieto diastereomérne soli sa následne oddelia napríklad selektívnou alebo frakcionovanou kryštalizáciou a enantioméry sa uvoľnia alkáliami. Alternatívnym spôsobom separácie enantiomérených foriem zlúčenín vzorca I je kvapalná chromatografia pri použití chirálnej stacionárnej fázy. Tieto čisté stereochemicky izoméne formy sa môžu tiež získať zo zodpovedajúcich čistých stereochemicky izomérených foriem vhodných východiskových látok za predpokladu, že reakcia je stereošpecifická.

Pokiaľ sa požaduje špecifický stereoizomér, je výhodné, aby sa daná zlúčenina syntetizovala stereošpecifickými spôsobmi prípravy. Tieto spôsoby s výhodou využívajú ako východiskové látky čisté enantioméry.

Zlúčeniny vzorca I, ich farmaceuticky prijateľné soli a stereoizomézne formy sú inhibítormi membránovej tripeptidylpeptidázy zodpovedné za inaktiváciu endogénnych neuropeptidov ako sú cholecystokiníny (CCKy), čo dokazuje farmakologický príklad C-1.

Pretože zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú vlastnosti inhibujúce TPP II, sú vhodné na liečbu stavov alebo porúch spojených s činnosťou TPP II ako také, napr. porúch stravovania, obezity, psychotických syndrómov a pridružených psychiatrických porúch.

Z hľadiska využitia zlúčenín vzorca I tento vynález tiež poskytuje spôsob liečenia teplokrvných živočíchov, vrátane ľudí, (v tomto dokumente všeobecne pacientov) trpiacich poruchami stravovania, obezitou, psychotickými syndrómami a pridruženými psychiatrickými poruchami a následne poskytuje spôsob inhibície činnosti TPP II a/alebo úľavy pacientom trpiacim stavmi, ako sú napríklad poruchy stravovania, obezita, psychotické syndrómy a pridružené psychiatrické poruchy.

Použitie zlúčeniny vzorca I ako lieku teda spočíva v pôsobení ako inhibítor peptidázy inaktivujúcej CCK (TPP II) a/alebo v liečbe porúch stravovania, najmä obezity a/alebo v liečbe psychotických syndrómov a pridružených psychiatrických porúch, pričom tento liek obsahuje terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny vzorca I. Tento vynález tiež poskytuje využitie zlúčeniny vzorca I na výrobu lieku na inhibíciu činnosti TPP II a/alebo na liečbu porúch stravovania, obezity, psychotických syndrómov a pridružených psychiatrických porúch. Počíta sa ako s preventívnou liečbou, tak s terapiou. Predpokladá sa, že niektoré zlúčeniny podľa tohto vynálezu, najmä zlúčeniny (153) až (181), môžu mať tiež účinky opiátov, ako sú delta-opiáty (δ), mí-

opiáty (μ) a/alebo kapa-opiáty (κ). Tieto účinky sa môžu merať pri využití testov opísaných vo farmakologických príkladoch C.2 a C.3.

Pri príprave farmaceutickej zmesi podľa tohto vynálezu sa zmieša účinné množstvo jednotlivej zlúčeniny vo forme soli vzniknutej adíciou kyseliny alebo bázy, ako účinnej zložky, s farmaceuticky prijateľným nosičom, čo môže byť široká škála rôznych foriem v závislosti od formy preparátu požadovaného na aplikáciu. Farmaceutické zmesi sú výhodne vo forme jednotkových dávok vhodných na aplikáciu orálnu, rektálnu alebo parenterálnu injekciou. Napríklad pri príprave zmesi vo forme orálnej dávky sa môže použiť akékoľvek obvyklé farmaceutické médium, ako napríklad voda, glykoly, oleje, alkoholy apod. v prípade orálnych kvapalných preparátov, ako sú suspenzie, sirupy, tinktúry a roztoky; alebo pevné nosiče ako sú škroby, cukry, kaolín, mazivo, spojivo, látka zaisťujúca rozpad tablety a podobne v prípade práškov, piluliek, toboliek a tabliet. S ohľadom na ľahkú aplikáciu sú najvýhodnejšou orálnou jednotkovou formou tablety a tobolky a v tomto prípade sa využívajú pevné farmaceutické nosiče. V prípade parenterálnych zmesí bude nosič zvyčajne obsahovať sterilnú vodu, aspoň z veľkej časti, i keď môže obsahovať aj ďalšie zložky, napríklad podporujúce rozpustnosť. Môžu sa pripraviť napríklad injekčné roztoky, v ktorých nosič obsahuje soľný roztok, roztok glukózy alebo zmes soľného roztoku a roztoku glukózy. Môžu sa pripraviť tiež injekčné suspenzie. V tomto prípade sa používajú vhodné kvapalné nosiče, suspenzné činidlá a podobne. V zmesiach vhodných na podkožnú aplikáciu nosič voliteľne obsahuje činidlo podporujúce penetráciu a/alebo vhodné zvlhčovadlo, ľubovoľne kombinované s ďalšími vhodnými prísadami ľubovoľnej povahy v malých množstvách, pričom tieto prísady nespôsobujú znateľné škodlivé účinky na koži. Tieto prísady môžu uľahčovať aplikáciu do kožu a/alebo môžu byť užitočné pri príprave požadovanej zmesi. Tieto zmesi sa môžu aplikovať rôznymi spôsobmi, napr. ako transdermálna náplasť, ako masť. Na prípravu vodných zmesí sú samozrejme vhodnejšie soli (I) vzniknuté adíciou kyselín ako soli vzniknuté adíciou báz, pretože sú rozpustnejšie vo vode.

Osobitne výhodné je vytvárať hore uvedené farmaceutické zmesi v jednotkovej dávkovacej forme, aby sa uľahčilo podávanie a zaistila jednotnosť dávkovania. Forma jednotkovej dávky používaná v tomto dokumente v špecifikácii a v nárokoch sa vzťahuje k fyzikálne oddeleným jednotkám, vhodným ako jednotkové dávky, keď každá jednotka obsahuje vopred dané množstvo aktívnej zložky vyrátané tak, aby privodilo požadovaný terapeutický účinok, v spojení s vhodným farmaceutickým nosičom. Príkladmi takých foriem jednotkových dávok sú tablety (vrátane drážkovaných alebo poťahovaných tabliet), tobolky, pilulky, vrecká s práškom, prášky v obľátke, injekčné roztoky alebo suspenzie, dávkovania kávovej lyžičky, dávkovania polievkovej lyžice a podobne a oddelené násobky týchto dávok.

Na orálnu aplikáciu môžu farmaceutické zmesi nadobúdať formu pevných dávkovacích foriem, napríklad tabliet (ako pastiliek tak dražé), toboliek alebo gélových toboliek, pripravených konvenčnými postupmi s farmaceuticky prijateľnými základmi, ako sú spojivá (napr. vopred želatínovaný kukuričný škrob, polyvinylpyrolidón alebo hydroxypropylmetylcelulóza); plnivá (napr. laktóza, mikrokryštalická celulóza alebo fosforečnan vápenatý); mazivá (napr. stearát horečnatý, talk alebo kremelina); látky zaisťujúce rozpad tablety (napr. zemiakový škrob alebo sodný glykolát škrobu); alebo zvlhčovadlá (napr. sulfát laurylsodný). Tablety sa môžu poťahovať spôsobmi známymi v odbore.

Kvapalné preparáty na orálnu aplikáciu môžu nadobúdať formu napríklad roztokov, sirupov alebo suspenzií alebo môžu byť dodávané ako suchý produkt na rozpustenie vo vode alebo inom vhodnom vehikule pred použitím. Tieto kvapalné preparáty sa môžu pripraviť konvenčnými postupmi, voliteľne spolu s farmaceuticky prijateľnými aditívami, ako sú suspenzné činidlá (napr. sorbitolový sirup, metylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza alebo hydrogénované jedlé tuky); emulzné činidlá (napr. lecitín alebo živica); nevodné vehikulá (napr. mandľový olej, olejové estery alebo etylalkohol) a konzervačné činidlá (napr. metyl alebo propyl-p-hydroxybenzoát alebo kyselina sorbová).

Farmaceuticky prijateľné sladidlá obsahujú výhodne aspoň jedno intenzívne sladidlo ako sacharín, sodný alebo vápenatý sacharín, aspartam, cyklamát sodný, alitam, dihydrochalkónové sladidlo, monelín, steviozid alebo cukralóza (4,1',6'-trichlór-4,1',6'-deoxygalaktosacharóza), výhodne sacharín, sodný alebo vápenatý sacharín a voliteľne hromadné sladidlo, ako je sorbitol, manitol, fruktóza, sacharóza, maltóza, izomalt, glukóza, hydrogénovaný glukózový sirup, xylitol, karamel alebo med.

Intenzívne sladidlá sa zvyčajne používajú v nízkych koncentráciách. Napríklad v prípade sodného sacharínu sa koncentrácia pohybuje v rozmedzí od 0,04 do 0,1 % hmotn. celkového objemu výslednej zmesi a výhodne asi 0,06 % hmotn. pri nízkej dávke a asi 0,08 % hmotn. pri vysokej dávke. Hromadné sladidlá sa môžu účinne používať vo väčších množstvách v rozmedzí od asi 10 do asi 35 %, výhodne od asi 10 do 15 % (hmotn./obj.).

Farmaceuticky prijateľné príchuťi, ktoré môžu maskovať horkú chuť niektorých zložiek, sú pri nízkom dávkovaní výhodne ovocné príchuťi ako napr. čerešňová, malinová, čiernych ríbezlí alebo jahodová. Dobré výsledky môže poskytnúť kombinácia dvoch príchuťí. Pri preparátoch s vyšším dávkovaním môžu byť potrebné silnejšie príchuťi ako je príchuť Karamel Čokoláda, príchuť Svieža Mäta, príchuť Fantázia a podobné farmaceuticky prijateľné silné príchuťi. Jednotlivá príchuť môže byť vo výslednej zmesi prítomná v koncentrácii od 0,05 do 1 % (hmotn./obj.). Výhodne sa používajú kombinácie týchto silných príchuťí. Výhodne sa používajú príchuťi, ktoré nepodliehajú zmenám alebo stratám chuti a farby v kyslom prostredí preparátu.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu formulovať tiež ako depotné preparáty. Tieto dlho pôsobiace preparáty sa môžu aplikovať implantáciou (podkožne alebo intramuskulárne) alebo intramuskulárnou injekciou. Napríklad sa tieto zlúčeniny môžu formulovať s vhodnými polymérnymi alebo hydrofóbnymi látkami (napríklad ako emulzie vo vhodnom oleji) alebo

iónomeničovými živícami alebo ako ťažko rozpustné deriváty, napríklad ťažko rozpustné soli.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu formulovať na parenterálne aplikácie injekciou, zvyčajne vnútrožilnou, vnútro svalovou alebo podkožnou, napríklad dávkovou injekciou alebo kontinuálnou vnútro svalovou infúziou. Formulácie na injekcie sa môže realizovať v jednotkovej dávkovacej forme napr. v ampulách alebo vo viacdávkových zásobníkoch s pridaným konzervačným činidlom. Zmesi môžu nadobúdať formu suspenzií, roztokov alebo emulzií v olejovom alebo vodnom vehikule a môžu obsahovať podporné činidlá, ako sú izotoniká, suspenzné, stabilizačné a/alebo disperzné činidlá. Eventuálne môže byť účinná zložka v prášku a pred použitím sa zmieša s vhodným vehikulom, napríklad so sterilnou vodou bez pyrogénu (látka pôsobiaca horúčku).

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu formulovať tiež do rektálnych zmesí, ako sú čapíky alebo preparáty na retenčné výplachy, napr. obsahujúce konvenčné základy čapíkov, ako je kakaové maslo alebo iné glyceridy.

Na intranazálnu aplikáciu sa môžu zlúčeniny podľa tohto vynálezu použiť ako napr. kvapalné spreje, ako prášky alebo vo forme kvapiek.

Príklady uskutočnenia vynálezu

V následne opísaných procedúrach sa používajú tieto skratky: „ACN“ znamená acetonitril; „THF“ znamená tetrahydrofurán; „DCM“ znamená dichlórmetán a „MIK“ znamená metylizobutylketón.

Pre niektoré chemikálie sa používajú chemické vzorce, napr. CH_2Cl_2 je dichlórmetán, CH_3OH je metanol, NH_3 je amoniak, HCl je kyselina chlorovodíková, NaOH je hydroxid sodný, NaHCO_3 je hydrogenuhličitan sodný a Na_2CO_3 je uhličitan sodný.

V prípade stereochemických izomérov sa stereochemická izoména forma, ktorá sa izoluje prvá, označuje ako „A“ a druhá ako „B“, bez ďalšieho odkazu na aktuálnu stereochemickú konfiguráciu.

Preparatívna kvapalinová chromatografia sa vykonáva na semi-preparatívnej jednotke pri použití kolóny YMC ODS-A (30 x 100 mm, 5 mikrónov, teplota: okolia, prietok: 35 ml/min, mobilná fáza: a) 10:90 acetonitril/voda s 0,1% kyselinou trifluóroctovou, b) 90:10 acetonitril/voda s 0,1% kyselinou trifluóroctovou, gradient: lineárny gradient od A do B počas 9 minút, UV detekcia pri 254 nm.

A. Príprava medziproduktov

Príklad A.1

a) 2,3-Dihydroxy-1H-indol-2-karboxamid (0,030 mol) sa suspendoval v trichlórmetáne (400 ml). Zmes sa ochladila na 0 °C. Pridal sa trietylamín (0,045 mol). Po dvoch minútach sa pridala acetylchlorid (0,045 mol). Po tridsiatich minútach ukázala TLC (chromatografia na tenkej vrstve), že reakcia bola nekompletná. Zatiaľ čo banka bola ešte studená, pridala sa ďalší trietylamín (6,26 ml) a o 15 minút neskôr ďalší acetylchlorid (3,21 ml). TLC ukázala, že reakcia bola stále nekompletná. Reakcia pokračovala za miešania, chladila sa na 0 °C a pridala sa ďalší trietylamín (6,26 ml). Po dvoch minútach sa pridala ďalší neriedený acetylchlorid (3,21 ml). Po 60 minútach TLC ukazovala 80% dokončenie reakcie a po 30 minútach žiadny pokrok. Pridala sa tretia dávka acetylchloridu a trietylamínu. Po ďalších 15 minútach sa pridala ľadová voda (200 ml). Zmes sa miešala 10 minút, prefiltrovala sa a premyla sa vodou (3 x 100 ml) a trichlórmetánom (2 x 75 ml). Vzorka sa ponechala cez noc vysušiť za vzniku 4,71 g (S)-1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboxamidu.

b) Medziprodukt (2) (0,0151 mol) sa suspendoval v dietylétere (200 ml). Pridal sa etanol (0,0214 mol) a zmes sa ochladila na 0 °C a prebublávala sa HCl (plynným) 45 minút. Zmes sa odstránila z ľadového kúpeľa a miešala

sa. Po dvadsiatich minútach sa vytvorila na stenách usadenina. Steny sa oškrabali a vytvoril sa precipitát bielej pevnej látky. Po 1 hodine sa vzorka prefiltrovala, premyla sa dietyléterom a rýchlo sa vysušila vzduchom za vzniku 3,99 g monohydrochloridu (S)-etyl-1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboximidu (medziprodukt 3).

Analogicky sa pripravil monohydrochlorid etyl-1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboximidu (medziprodukt 6) z 1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-karbonitrilu.

Príklad A.2

a) Metylester kyseliny 5-chlór-2,3-dihydroxy-1H-indol-2-karboxylovej (0,00761 mol) sa rozpustil v metanole (25 ml) a zmes sa ochladila na 0 °C. Zmes sa 10 minút prebublávala NH₃. Banka sa zazátkovala a ponechala sa ohriať na izbovú teplotu. Zmes sa miešala cez noc. TLC ukázala, že reakcia bola takmer kompletná. Vzorka sa skoncentrovala asi na 1/3 objemu, ochladila sa a prefiltrovala, výsledná pevná látka sa premyla ľadovým metanolom (2 ml) a vysušila na vzduchu za vzniku 0,74 g 5-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboxamidu (medziprodukt 7, b.t. 151-152 °C).

b) Trietylamín (0,02080 mol) sa pridal k medziproduktu (7) (0,09632 mol) rozpustenému v trichlórmetáne (700 ml). Zmes sa ochladila na 5 °C. Počas 2 minút sa pridával acetylchlorid (0,2480 mol) za miešania. Po 5 minútach sa vytvoril precipitát. Ľadový kúpeľ sa odstránil a nádoba sa ponechala odstáť 15 minút. Pridala sa ľadová voda (250 ml) a zmes sa miešala 10 minút. Vzorka sa prefiltrovala a premyla sa vodou a trichlórmetánom. Pevná látka sa suspendovala vo vode (200 ml) a zmes vírila 10 minút. Pridal sa trichlórmetán (200 ml) a zmes sa zamiešala, potom prefiltrovala a premyla vodou a trichlórmetánom a vysušila sa na vzduchu cez noc za vzniku 19,71 g 1-acetyl-5-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboxamidu (medziprodukt 8).

c) Trietylamín (0,41291 mol) sa pridal k medziproduktu (8) (0,08258 mol) suspendovanému v dichlórmetáne (500 ml) pri 0 °C. Počas 10 minút sa pridával trichlóracetylchlorid (0,20645 mol). Keď sa reakcia zdala

byť pomalá, pridala sa ďalšia dávka trietylamínu (20 ml) a potom ďalší trichlóracetylchlorid (7,6 ml) a zmes sa miešala 2 hodiny pri nízkej teplote. Ľadový kúpeľ sa odstránil a zmes sa ponechala 2 hodiny odstáť. Výsledkom bola tmavo zafarbená zmes, ktorá sa opäť ochladila na 0 °C. Pomaly sa pridala ľadová voda (150 ml) a zmes sa miešala 5 minút. Oddelili sa vrstvy a organická fáza sa premyla (ľadovou 3N HCl, nasýteným NaHCO₃), vysušila, prefiltrovala a skoncentrovala. Zvyšok sa rozotrel v ľadovom dietylétere (40 ml). Po filtrácii a premytí ľadovým dietyléterom (10 ml) vzniklo 15,13 g 1-acetyl-5-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-2-karbonitrilu (medziprodukt 9, b.t. 140-142 °C).

d) K medziproduktu (9) sa pomaly pridávala HCl (ako 2M roztok), kým neustal vývoj plynu. Potom sa zastavilo pridávanie pripravenej HCl (2N v dietylétere) a pridala sa HCl suspendovaná v dietylétere (150 ml) a potom sa pridal etanol (0,042 mol). Zmes sa ochladila na 0 °C a hodinu sa pridával HCl (plyn). Reakčná zmes sa zriedila na 1l dietyléterom. Zmes sa nechala odstáť 1 hodinu. Dietyléter sa odstránil dekantáciou. Zvyšok sa zriedil (dietyléter, 500 ml). Začala sa tvoriť pevná látka a zmes sa miešala 2 hodiny. Vzorka sa prefiltrovala, premyla sa dietyléterom a umiestnila sa vo vákuu za vzniku 6,41 g monohydrochloridu etyl-1-acetyl-5-chlór-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboximidu (medziprodukt 10).

Príklad A.3

a) Bis(1,1-dimetyletyl)ester kyseliny uhličitej (0,07615 mol) v DCM (50 ml) sa pridával 5 minút k 2,3-dihydro-1H-indol-2-metanolu (0,07615 mol) v DCM (150 ml) pri 0 °C. Zmes sa ponechala ohriať na izbovú teplotu a miešala sa cez noc. Zmes sa skoncentrovala pri zníženom tlaku a destilovala sa Kogel-Rohrovou destiláciou za vzniku 11,98 g 1,1-dimetyl-2,3-dihydro-2-(hydroxymetyl)-1H-indol-1-karboxylátu (medziprodukt 11).

b) Čisté Dess-Martinove činidlo (0,011 mol) sa pridávalo 1' minútu k medziproduktu (11) (0,010 mol) rozpustenému v DCM (35 ml). Po 15

minútach sa odstránil ľadový kúpeľ a zmes sa ponechala ohriať na izbovú teplotu. Pridalo sa ďalšie Dess-Martinove činidlo (0,33 g) a zmes sa miešala ďalších 30 minút. Zmes sa opäť ochladila na 0 °C a pomaly sa nechala pôsobiť čiastočná suspenzia/roztok $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (25 g). $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sa vopred skúšal rozpustiť v nasýtenom vodnom roztoku NaHCO_3 (100 ml). Po 10 minútach sa zmes vybrala z ľadového kúpeľa a vrstvy sa oddelili. Pridal sa ďalší DCM a zmes sa prefiltrovala. Z filtrátu sa oddelila organická časť a zložená organická fáza sa vysušila, prefiltrovala, skoncentrovala a vyčistila rýchlou chromatografiou na kolóne (elučné činidlo: 10 % etylacetát:hexán, vzorka rozpustená v etylacetát:hexáne 3:1 (5 ml) za vzniku 1,1-dimetyletyl-2-formyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-karboxylátu (medziprodukt 12, b.t. 85-87 °C).

Príklad A.4

Roztok 1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-karbonitrilu (0,00988 mol) a trietylamínu (0,0197 mol) v pyridíne (50 ml) sa spracovával sírovodíkom (plyn) pri izbovej teplote prostredníctvom prebublávacieho zariadenia 2 hodiny a výsledná nasýtená reakčná zmes sa uzavrela a ponechala sa odstáť 16 hodín. Reakčná zmes sa naliala do 200 ml jemne rozomletého ľadu s vodou. Vytvoril sa bohatý precipitát. Zmes sa opäť ochladila v ľadovom kúpeli a precipitát sa oddelil filtráciou pri zníženom tlaku, premyl sa studenou vodou a vysušil za vzniku 1,62 g 1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-karbotiamidu (medziprodukt 13, b.t. 194-195 °C).

Príklad A.5

1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-karbonitril (0,0132 mol) sa pridal do vody (54 ml) a výsledná suspenzia sa vystavila postupne pôsobeniu Na_2CO_3 (0,00726 mol) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0,0145 mol). Zmes sa spracovala etanolom (26 ml) a ohriala na 80-90 °C. Až do dosiahnutia reakčnej teploty bola zmes stále suspenziou. Pridaním ďalších 26 ml etanolu sa dosiahol čistý roztok. Reakčná zmes sa zahrievala 2,5 hodiny a ochladila sa na izbovú teplotu za stáleho miešania. Vytvoril sa bohatý precipitát, ktorý sa odfiltraval pri zníženom

tlaku, premyl sa studenou destilovanou vodou a vysušil sa na vzduchu za vzniku 2,23 g 1-acetyl-2,3-dihydro-N-hydroxy-1H-indol-2-karboximidamidu (medziprodukt 14, b.t. 204-205 °C)

Príklad A.6

1-acetyl-2-(4-etyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol (0,0035 mol) a 6N HCl (50 ml) sa zmiešali v dusíkovej atmosfére. Reakčná zmes sa ihneď zahriala a zahrievanie pokračovalo 3,5 hodiny. Zmes sa ponechala schladnúť na izbovú teplotu, potom sa extrahovala dietyléterom (2 x 75 ml), ochladila sa na 0 °C, alkalizovala sa (chladeným 3N NaOH) a potom sa extrahovala chloroformom (3 x 60 ml). Zložené organické vrstvy sa vysušili, prefiltrovali sa a rozpúšťadlo sa odparilo za vzniku 0,79 g 2-(4-etyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indolu (medziprodukt 15).

Príklad A.7

a) K suspenzii etylesteru kyseliny 5-fluór-1H-indol-2-karboxylovej (0,121 mol) v metanole (600 ml) sa pridal Mg (0,36 mol). Zmes bola v trojhrdlej banke s oválnym dnom v atmosfére argónu pri izbovej teplote. Teplota reakcie sa starostlivo monitorovala. Po asi 10 minútach začala zmes bublať, spočiatku pomaly a potom silnejšie. Reakčná teplota sa udržiavala medzi 15 a 25 °C občasným použitím ľadového kúpeľa. Po 30 minútach sa bublanie spomalilo. Zmes sa miešala pri izbovej teplote tri dni. Zmes sa rozdelila medzi 600 ml chloroformu a 500 ml nasýteného roztoku NH₄Cl. Organická vrstva sa vysušila nad MgSO₄ a skoncentrovala sa na hnedý olej. Olej sa rozpustil v éteri a extrahoval sa 3N HCl. Vodná vrstva sa premyla éterom, zneutralizovala sa 3N NaOH a extrahovala sa chloroformom. Extrakt sa vysušil nad MgSO₄ a skoncentroval za vzniku 13,91 g 5-fluór-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboxylátu metylnatého (medziprodukt 16).

b) K 2M NH₃ v metanole (0,6 mol) ochladenému ľadovým kúpeľom v atmosfére Ar sa pridal medziprodukt (16) (0,0574 mol) rozpustený

v metanole (150 ml). Zmes sa ponechala ohriať na izbovú teplotu a miešala sa pod argónom 6 hodín, skoncentrovala sa na 150 ml a prefiltrovala sa. Pevná látka sa premyla malým množstvom studeného metanolu a ponechala sa vysušiť za vzniku 2,33 g 5-fluór-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboxamidu (medziprodukt 17, b.t. 197-199 °C).

c) K zmesi medziproduktu (17) (0,0094 mol) v DCM (30 ml) ochladenej ľadovým kúpeľom pod argónom sa pridal trietylamín (0,031 mol) a potom acetylchlorid (0,031 mol). Výsledná zmes sa ponechala ohriať na izbovú teplotu. Po 6 hodinách miešania sa zmes ochladila v ľadovom kúpeli a pridalo sa 50 ml vody. Zmes sa ponechala miešať asi 20 minút, prefiltrovala sa a pevná látka sa ponechala vysušiť za vzniku 1,58 g 1-acetyl-5-fluór-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboxamidu (medziprodukt 18, b.t. 232-235 °C).

d) K suspenzii medziproduktu (18) (0,0076 mol) v DCM (30 ml) ochladenej ľadovým kúpeľom pod argónom sa pridal trietylamín (0,0228 mol) a potom trichlóracetylchlorid (0,0115 mol). Zmes sa ponechala ohriať na izbovú teplotu a miešala sa 2 hodiny. Zmes sa premyla vodou, 2N HCl a nasýteným roztokom NaHCO₃. Organická vrstva sa vysušila a skoncentrovala. Koncentrát sa rozotrel éterom a čistil sa na kolóne silikagélu elúciou 50% etylacetátu v hexáne. Požadované frakcie sa zmiešali a skoncentrovali. Zvyšok sa rozotrel v éteri, pevná látka sa oddelila filtráciou a ponechala sa vysušiť za vzniku 0,30 g 1-acetyl-5-fluór-2,3-dihydro-1H-indol-2-karbonitrilu (medziprodukt 19, b.t. 93-95 °C).

e) Roztok medziproduktu (19) (0,004 mol) a zmes HCl/dietyléter (60 ml) sa ochladili ľadovým kúpeľom pod argónom. Pridal sa etanol (0,0075 mol). Do roztoku sa 50 minút vubublávala HCl, kým sa zmes nestala homogénnou. Zmes sa ponechala pomaly ohriať na izbovú teplotu a miešala sa 4 hodiny. Éter sa oddelil dekantáciou a zmes sa rozpustila v metanole. Metanolový roztok sa skoncentroval vo vákuu a zvyšok sa použil na následný krok, ktorý poskytol monohydrochlorid 1-acetyl-5-fluór-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboximidu etylnatého (medziprodukt 20).

Príklad A.8

a) Metylester kyseliny 2,3-dihydro-5-metoxy-1H-indol-2-karboxylovej (0,084 mol) a 2M NH₃ v metanole (500 ml) sa zmiešali a miešali pri izbovej teplote pod argónom cez víkend. Roztok sa skoncentroval na 100 ml, ochladil sa v ľadovom kúpeli a prefiltroval sa. Pevná látka sa premyla malým množstvom studeného metanolu a vysušila sa. Zvyšok sa rozotrel v zmesi metanol/ACN a prefiltroval sa za vzniku 4,56 g 2,3-dihydro-5-metoxy-1H-indol-2-karboxamidu (medziprodukt 21, b.t. 228-229 °C).

b) Trietylamín (0,0106 mol) a potom acetylchlorid (0,0106 mol) sa pridal do roztoku medziproduktu (21) (0,0032 mol) v DCM (40 ml) ochladeného v ľadovom kúpeli pod argónom. Zmes sa ponechala pomaly ohriať na izbovú teplotu a miešala sa cez noc. Zmes sa ochladila v ľadovom kúpeli a pridala sa ľadová voda (30 ml). Po 10 minútovom miešaní sa zmes prefiltrovala a pevná látka sa ponechala vysušiť cez noc. Zvyšok sa suspendoval v 50 ml vody. Suspenzia sa ponechala miešať 30 minút, prefiltrovala sa a sušila cez noc za vzniku 0,40 g 1-acetyl-2,3-dihydro-5-metoxy-1H-indol-2-karboxamidu (medziprodukt 22, b.t. 196-197 °C).

c) K suspenzii medziproduktu (22) (0,022 mol) v DCM (150 ml) ochladenej v ľadovom kúpeli pod argónom sa pridal trietylamín (0,066 mol) a potom trichlóracetylchlorid (0,033 mol). Zmes sa ponechala pomaly ohriať na izbovú teplotu cez noc. Zmes sa premyla vodou, 2N HCl a nasýteným roztokom NaHCO₃. Organická fáza sa vysušila, skoncentrovala, rozotrela s éterom a pevná látka sa oddelila za vzniku 1-acetyl-2,3-dihydro-5-metoxy-1H-indol-2-karbonitrilu (medziprodukt 23, b.t. 108-110 °C).

d) Roztokom medziproduktu (23) (0,0154 mol) a etanolu (0,023 mol) v zmesi 1M HCl/dietyléter (200 ml) ochladenému v ľadovom kúpeli sa prebublával HCl (plyn) počas 60 minút. Ľadový kúpeľ sa udržoval 45 minút a zmes sa skoncentrovala pri izbovej teplote vo vákuu na 200 ml olejovitého precipitátu. Zvyšok sa rozotrel na hnedú pevnú látku, ktorá sa po oddelení dietyléteru dekantáciou stala olejovitou. Zvyšok sa premyl dvakrát

dietyléterom, rozpustil sa v metanole a použil sa bez ďalšieho čistenia na ďalšiu syntézu ako hydrochlorid 1-acetyl-2,3-dihydro-5-metoxy-1H-indol-2-karboximidu (medziprodukt 24).

Príklad A.9

Kyselina (S)-2-(terc-butoxykarbonylamino)maslová (0,010 mol) rozpustená v DCM (25 ml) sa umiestnila v chladiacom kúpeli pri $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pridal sa pyridín (0,010 mol) a potom 2,4,6-trifluór-1,3,5-triazín (0,0345 mol). Zmes sa miešala pod dusíkom. Po jednej hodine sa pridala ľadová voda (75 ml), ďalší DCM (45 ml) a zmes sa pretrepala. Organická fáza sa oddelila, premyla sa ľadovou vodou (100 ml) a potom sa vysušila, prefiltrovala a skoncentrovala za vzniku 2,29 g (S)-1,1-dimetyletyl[1-(fluórkarbonyl)-propyl]karbamátu (medziprodukt 25).

Príklad A.11

Zlúčenina (8) (0,00170 mol) sa rozpustila v HCl (6N, 20 ml) a ihneď sa ohrievala v olejovom kúpeli pri $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod dusíkom 200 minút. Potom sa zahrievanie zastavilo a vzorka sa ochladila na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pomaly sa pridala 3N NaOH (35 ml). A zvýšenie pH sa dokončilo nasýteným roztokom NaHCO_3 . Vzorka sa extrahovala chloroformom. Zložené organické fázy sa vysušili, prefiltrovali a výsledný roztok sa použil bez ďalšieho čistenia v ďalších syntézach ako (S)-2,3-dihydro-2-(4-propyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indol (medziprodukt 5).

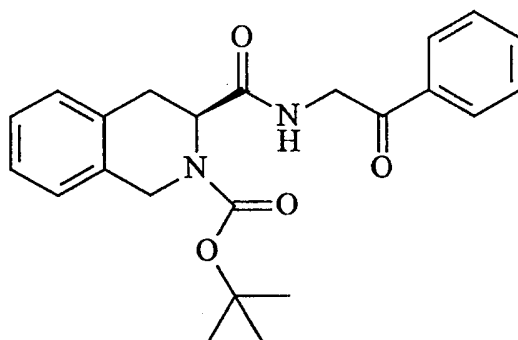
Príklad A.11

K zmesi medziproduktu (13) (0,00844 mol) v etanole (180 ml) sa pridala v jednej dávke 1-bróm-2-butanón (0,0085 mol) a zmes sa zahrievala pod spätným chladičom 16 hodín. Reakčná zmes sa ochladila na izbovú teplotu a rozdelila sa medzi éter a studený 1M NaOH (vodný). Organická frakcia sa vysušila nad MgSO_4 a skoncentrovala sa vo vákuu za vzniku tmavej pevnej látky, ktorá sa podrobila rýchlej chromatografii na kolóne silikagélu (elučné

činidlo 100% DCM až 97:3 DCM/dietyléter) za vzniku 0,91 g 2-(4-etyl-2-tiazolyl)-2,3-dihydro-1H-indolu (medziprodukt 4).

Príklad A.12

terc-Butylester kyseliny 3-(2-oxo-2-fenyl-etylkarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-izochinolín-2-karboxylovej

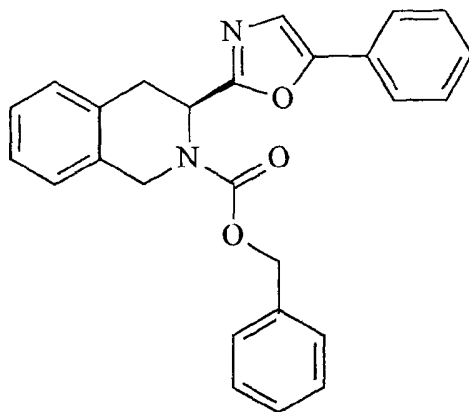


2-terc-Butylester kyseliny 3,4-dihydro-1H-izochinolín-2,3-dikarboxylovej (2,77 g, 10 mmol) a 2-amino-1-fenyletanón (1,71 g, 10 mmol) a HOBT (1-hydroxybenzotriazol) (2,70 g, 20 mmol) sa rozpustili v dichlórmetáne (100 ml). Roztok sa ochladil na 0 °C a pridal sa (4-dimetylaminobutyl)etylkarbodiimid (2,29 g, 12 mmol) a potom NMM (N-metylmorfolín) (1,31 g, 13 mol). Reakčná zmes sa potom ohriala na izbovú teplotu. Po 72 hodinách sa reakčná zmes extrahovala vodou a organická fáza sa potom extrahovala postupne nasýteným roztokom NaHCO₃, 2N kyselinou citrónovou a NaHCO₃, vysušila sa nad MgSO₄, prefiltrovala sa a skoncentrovala za vzniku titulného produktu ako žltej peny. Kvapalinová chromatografia (LC) indikovala, že zlúčenina bola čistá na 86 % (214 nm) a použila sa bez ďalšieho čistenia.

Príklad A.12a

Dehydratáciou benzylesteru kyseliny 3-(2-oxo-2-fenyletylkarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-izochinolín-2-karboxylovej (pripraveného podobným spôsobom ako terc-butylester kyseliny 3-(2-oxo-2-fenyl-etylkarbamoyl)-3,4-

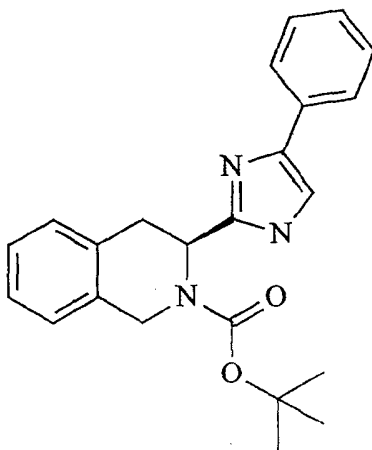
dihydro-1H-izochinolín-2-karboxylovej v príklade A.12) pomocou POCl_3 vzniká nasledujúci medziprodukt:



Skupina CBZ sa z výsledného oxazolu ihneď odstráni pôsobením jód-trimetylsilánu. Výsledný noraminooxazolový medziprodukt sa môže premeniť ďalej na zlúčeninu 170 podobnými postupmi, ako sú postupy opísané ďalej pre analogické imidazolové medziprodukty.

Príklad A.13

terc-Butylester kyseliny 3-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-3,4-dihydro-1H-izochinolín-2-karboxylovej



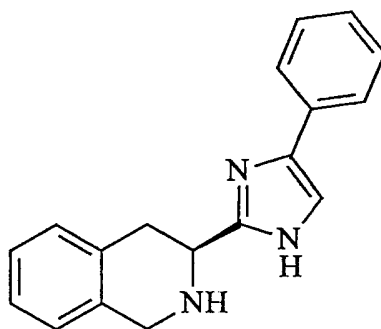
Produkt pripravený v príklade A.12 hore (3,55 g, 9 mmol), NH_4OAc (octan amónny) (20,8 g, 270 mmol) a AcOH (kyselina octová) (30 ml) sa

zmiešali pri izbovej teplote a reakčná zmes sa zahrievala v parnom kúpeli asi 3 hodiny. Potom sa reakčná zmes ochladila na izbovú teplotu a naliala do ľadovej kaše (400 g). K tejto zmesi sa pridal koncentrovaný hydroxid amónny (50 ml) a etyléter. Vrstvy sa oddelili a vodná fáza sa premyla druhou dávkou etyléteru. Organické fázy sa zmiešali, vysušili sa nad $MgSO_4$, prefiltrovali sa a skoncentrovali pri zníženom tlaku za vzniku hnedej peny. Táto vzorka sa čistila preparatívnou HPLC za vzniku čistej titulnej zlúčeniny ako bieleho prášku. LC indikovala čistotu zlúčeniny na 96 % pri 214 nm.

Namerané MW (MH^+): 376

Príklad A.14

3-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín

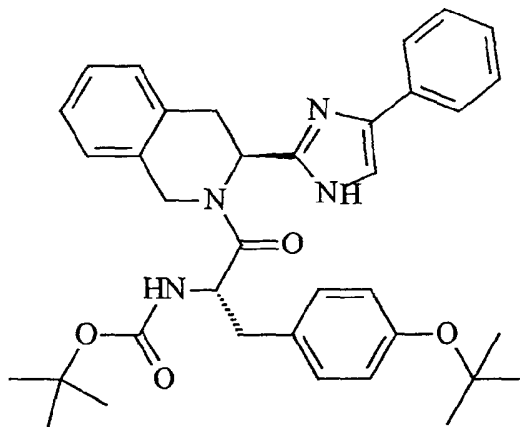


Kyselina trifluóroctová (TFA) (4 ml) sa ochladila v testovacej skúmavke na asi 0 °C. K studenému rozpúšťadlu sa potom pridal produkt pripravený v príklade A.13 (0,75 g, 2 mmol) hore. Reakčná zmes sa ponechala ohriať na izbovú teplotu asi 45 minút. Nadbytok TFA sa odstránil pod prúdom plynného N_2 . Zvyšok sa rozdelil medzi dichlórmetán (15 ml) a nasýtený roztok $NaHCO_3$. Vodná fáza sa potom reextrahovala druhou dávkou dichlórmetánu a organické fázy sa zmiešali, vysušili nad $MgSO_4$ a prefiltrovali za vzniku titulnej zlúčeniny v dichlórmetánovom roztoku. Filtrát sa použil v nasledujúcom kroku (príklad A.15) bez ďalšieho čistenia alebo izolácie.

Namerané MW (MH^+): 276

Príklad A.15

terc-Butylester kyseliny [1-(4-terc-butoxy-benzyl)-2-oxo-2-[3-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-3,4-dihydro-1H-izochinolin-2-yl]etyl]karbámovej



Kyselina 2-terc-butoxykarbonylamino-3-(4-terc-butoxyfenyl)-propiónová (0,74 g, 2,2 mmol) sa rozpustila v dichlórmetáne (40 ml) a reakčná zmes sa ochladila na asi 0 °C. K roztoku sa pridal NMM (0,21 g, 2,1 mmol) a potom izobutylchloroformát (0,27 g, 2 mmol, 0,26 ml) a roztok sa ponechal stáť asi 1,25 hodiny. K reakčnej zmesi sa potom pridal produkt pripravený v príklade A.14 (0,55 g, 2 mmol) a reakčná zmes sa miešala asi 16 hodín. Potom sa reakčná zmes extrahovala vodou, nasýteným roztokom NaHCO₃, 2N kyselinou octovou a nasýteným roztokom NaHCO₃, vysušila sa nad MgSO₄, prefiltrovala sa a skoncentrovala za vzniku titulného produktu ako peny.

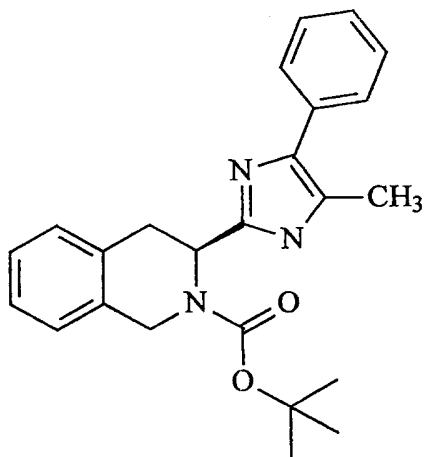
Namerané MW (MH⁺): 595.

Na pozícii 5 imidazolového zvyšku tejto medziproduktovej zlúčeniny sa môže zaviesť bróm reakciou uvedeného medziproduktu s 1 ekvivalentom Br₂ pri 0 °C v chloroforme.

Na pozícii 5 imidazolového zvyšku tejto medziproduktovej zlúčeniny sa môže zaviesť chlór reakciou uvedeného medziproduktu s N-chlór-sukcínimidom.

Príklad A.16

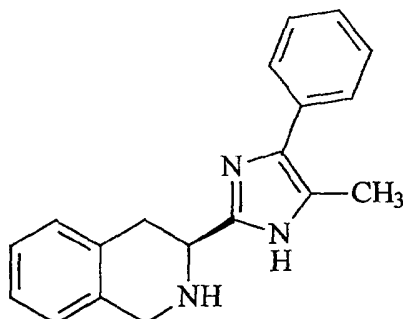
terc-Butylester kyseliny 3-(5-metyl-4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-3,4-dihydro-1H-izochinolín-2-karboxylovej



terc-Butylester kyseliny 3-formyl-3,4-dihydro-1H-izochinolín-2-karboxylovej (1,83 g, 7 mmol) sa zmiešal s AcOH (25 ml), ihneď sa pridal 1-fenyl-propán-1,2-dión (3,11 g, 21 mmol) a NH₄OAc (13,49 g, 175 mmol). Reakčná zmes sa potom umiestnila na parný kúpeľ a zahrievala sa v atmosfére argónu 20 minút. Reakčná zmes sa ochladila v ľadovom kúpeli a naliala do ľadovej triešte (44 g). Výsledná zmes sa alkalizovala pridaním koncentrovaného NH₄OH (50 ml) a potom sa dvakrát extrahovala dietyléterom (po 150 ml). Zložené organické fázy sa sušili nad MgSO₄, prefiltrovali sa a skoncentrovali za vzniku surového produktu. Tento produkt sa čistil preparatívnou HPLC za vzniku titulnej zlúčeniny ako bielej pevnej látky. Namerané MW (MH⁺): 390

Príklad A.17

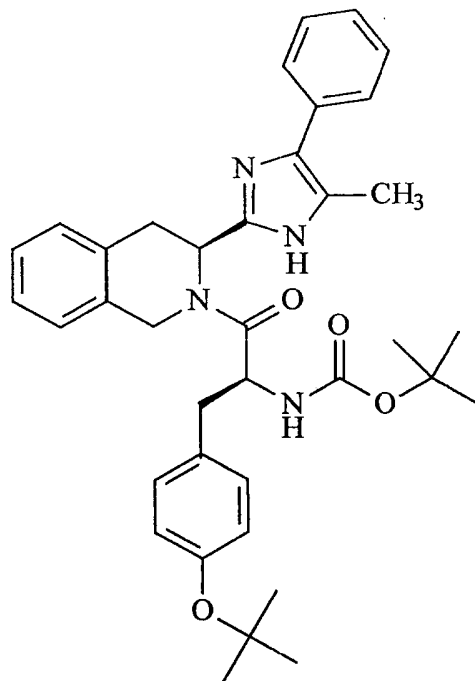
3-(5-metyl-4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-3,4-tetrahydroizochinolín



K roztoku TFA (5 ml) ochladenému na asi 0 °C sa pridala zlúčenina pripravená v príklade A.16 (1,10 g, 2,82 mmol) a reakčná zmes sa miešala asi 30 minút. Potom sa reakčná zmes odstránila z ľadového kúpeľa a ponechala sa ohriať na izbovú teplotu. Prebytok TFA sa odstránil pod prúdom N₂. Zvyšok sa rozdelil medzi nasýtený roztok NaHCO₃ a dichlórmetán. Vodná fáza sa premyla ďalšou dávkou dichlórmetánu a organické fázy sa spojili, vysušili sa nad Na₂SO₄ a potom sa prefiltrovali za vzniku titulného produktu ako roztoku v dichlórmetáne, ktorý sa použil bez ďalšieho čistenia alebo izolácie.

Príklad A.18

terc-Butylester kyseliny [1-(4-terc-butoxy-benzyl)-2-[3-(5-metyl-4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-3,4-dihydro-1H-izochinolín-2-yl]-2-oxoetyl]karbámovej



Kyselina 2-terc-butoxykarbonylamino-3-(4-terc-butoxyfenyl)-propiónová (0,74 g, 2,2 mmol) sa rozpustila v dichlórmetáne (60 ml) a reakčná zmes sa ochladila na asi 0 °C. K reakčnej zmesi sa pridal NMM (0,30 g, 2,97 mmol) a potom izobutylchloroformát (0,39 g, 2,82 mmol, 0,37 ml) a roztok sa ponechal stáť pri 0 °C asi 90 minút. K reakčnej zmesi sa potom pridal produkt pripravený v príklade A.17 (2,82 mmol) ako roztok v dichlórmetáne. Reakčná zmes sa potom nechala ohriať na izbovú teplotu a miešala sa asi 16 hodín. Potom sa reakčná zmes extrahovala postupne vodou, nasýteným roztokom NaHCO₃, 2N kyselinou octovou a nasýteným roztokom NaHCO₃, vysušila sa nad MgSO₄, prefiltrovala sa a skoncentrovala za vzniku surového produktu. Táto látka sa čistila preparatívnou HPLC za vzniku titulného produktu ako belastej peny.

Namerané MW (MH⁺): 609.

Príprava finálnych zlúčenín

Príklad B.1

4-Metylmorfolín (0,003 mol) sa pridal k medziproduktu (5) (0,003 mol) rozpustenému v chloroforme (80 ml). Po ochladení na 0 °C sa pridal

neriedený medziprodukt (25) (0,003 mol) ako olej. Po 27 minútach sa reakčná zmes premyla vodou, nasýteným roztokom NaHCO₃ a solankou, vysušila sa, prefiltrovala a skoncentrovala za vzniku [2S-[1(R*),2R*]]-1,1-dimetyletyl[1-[[2,3-dihydro-2-(4-propyl-1H-imidazol-2-yl)]karbonyl]propyl]karbamátu (zlúčenina 14).

Príklad B.2

K medziproduktu (3) (0,047 mol) v metanole (200 ml) sa pridal octan draselný (0,199 mol). Zmes sa zahrievala pod spätným chladičom pod argónom. Pomaly (45 minút) sa pridával roztok chloridu 1-amino-2-pentanónu (0,094 mol) v metanole (95 ml). Zmes sa ponechala miešať pod spätným chladičom cez noc a skoncentrovala sa. Koncentrát sa zachytával DCM a premyl sa nasýteným roztokom NaHCO₃. Vodná vrstva sa extrahovala DCM. Zložené organické extrakty sa vysušili a skoncentrovali na pevný zvyšok. Ten sa čistil rozotrením s dietyléterom a ACN a prípadne ďalej čistil chromatografiou na kolóne za vzniku 5,83 g (S)-1-acetyl-2,3-dihydro-2-(4-propyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indolu (zlúčenina 8, b.t. 174-175 °C).

Príklad B.3

Medziprodukt (12) (0,00101 mol), 2,3-hexándión (0,004 mol) a octan amónny (0,025 mol) sa zmiešali v kyseline octovej (4 ml) a ihneď sa umiestnili na 15 minút do parného kúpeľa. Po 2 hodinách pri izbovej teplote sa reakčná zmes vliala do ľadovej vody (100 ml), zalkalizovala sa 3N NaOH a extrahovala sa dietyléterom (dvakrát). Organické fázy sa zlúčili, vysušili, prefiltrovali a skoncentrovali. Zvyšok sa zachytával v dietyléteri, skoncentroval sa a čistil sa preparatívnou LC za vzniku 0,440 g 1,1-dimetyletyl-2,3-dihydro-2-(5-metyl-4-propyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indol-1-karboxylátu (zlúčenina 99).

Analogicky sa pripravila zlúčenina (80) reakciou medziproduktu (12) s aldehydom 1,1,1-trifluór-3,3-dibrómacetónu.

Príklad B.4

N-[(1,1-dimetyloxy)karbonyl]-N-metyl-L-alanín (0,00181 mol) sa rozpustil v DCM a ochladil sa na 0 °C. Pridal sa trietylamín (0,00181 mol) a potom izobutylchloroformát (0,00181 mol) a zmes sa miešala pri 0 °C 70 minút. Pridal sa medziprodukt (5) (0,00181 mol) v DCM (6 ml). Zmes sa ponechala ohriať na izbovú teplotu a miešala sa cez noc. Zmes sa extrahovala (vodou, nasýteným roztokom NaHCO₃), vysušila sa, prefiltrovala sa a skoncentrovala. Zvyšok sa čistil HPLC. Čisté frakcie sa odobrali a rozpúšťadlo sa odparilo za vzniku [2S-[1(R*),2R*]]-1,1-dimetylyl[2-[2,3-dihydro-2-(4-propyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-1-metyl-2-oxoetyl]-metyl]karbamátu (zlúčenina 63, b.t. 77-78 °C).

Príklad B.5

Zlúčenina (14) (0,0073 mol) a kyselina trifluóroctová (5 ml), obidve predchladené v ľadovom kúpeli, sa zmiešali a ponechali sa pomaly ohriať na izbovú teplotu pod dusíkom. Po 1 hodine sa zmes skoncentrovala. Koncentrát sa rozpustil vo vode a extrahoval sa dietyléterom. Vodná vrstva sa alkalizovala nasýteným roztokom NaHCO₃ a extrahovala dvakrát chloroformom. Zlúčené organické extrakty sa vysušili nad MgSO₄ a skoncentrovali sa. Zvyšok sa rozpustil v éteri a spracoval sa 3 ml roztoku 1M HCl v éteri. Precipitát sa prefiltroval a vysušil vo vákuu. Zvyšok sa rozdelil medzi nasýtený roztok NaHCO₃ a chloroform. Organická vrstva sa vysušila nad MgSO₄ a skoncentrovala sa. Koncentrát sa čistil na kolóne elúciou 5% MeOH v chloroforme. Zvyšok sa rozpustil v éteri a spracoval sa ±2 ml 1M HCl v dietyléteri. Pevná látka sa oddelila filtráciou pod dusíkom a sušila sa cez noc vo vákuu za vzniku [2S-[1(R*),2R*]]-α-etyl-2,3-dihydro-β-oxo-2-(4-propyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indol-1-etánamínu (zlúčenina 15, b.t. 132-140 °C).

Príklad B.6

K suspenzii medziproduktu (13) (0,0102 mol) v n-butanole (200 ml) sa pridal hydrazid kyseliny butánovej (0,0254 mol). Zmes sa miešala 10 minút a potom sa zahrievala pod spätným chladičom 10 dní. Reakčná zmes sa ochladila, skoncentrovala *in vacuo* a rozdelila sa medzi DCM a destilovanú vodu. Skoncentrovaná organická fáza sa podrobila reverznej fáze preparatívnej chromatografie na kolóne za vzniku 1-acetyl-2,3-dihydro-2-(5-propyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-indolu (zlúčenina 91).

Príklad B.7

a) K roztoku zlúčeniny 91 (0,42 g) v etanole (25 ml) sa pridal vodný roztok NaOH (3 M, 25 ml) a reakčná zmes sa zahrievala pod spätným chladičom 24 hodín. Reakčná zmes sa ochladila, zriedila sa etylacetátom a spracovala sa destilovanou vodou. Vrstvy sa oddelili a vodná frakcia sa extrahovala päťkrát etylacetátom a zlúčené organické frakcie sa vysušili, skoncentrovali a vyčistili preparatívnou chromatografiou na kolóne za vzniku 2,3-dihydro-2-(5-propyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-indolu.

b) K roztoku 2,3-dihydro-2-(5-propyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-indolu (0,00017 mol) v DCM (5 ml) sa pridal N-etyl-N-(1-metyletyl)-2-propánamín (0,00072 mol), potom metylester kyseliny (2-fluóro-2-oxoetyl)-9H-fluóren-yl-karbámovej (0,00070 mol). Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote 15 hodín. Potom sa zriedila DCM, spracovala sa dvakrát nasýteným roztokom NaHCO₃, vysušila sa nad Na₂SO₄ a skoncentrovala sa. Zvyšok sa podrobil reverznej fáze preparatívnej chromatografie za vzniku 0,02 g požadovaného mono-aduktu a 0,02 g bis-aduktu, ktorý sa celkom konvertoval na požadovaný mono-adukt pri spracovaní preparatívnou chromatografiou s elučným činidlom 0,1% kyselinou trifluóroctovou v zmesi voda/acetonitril za vzniku 0,03 g 9H-fluóren-9-yl-metyl-[2-[2,3-dihydro-2-(5-propyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-H-indol-1-yl]-2-oxoetyl]-karbamátu.

c) K roztoku H-fluóren-9-yl-metyl-[2-[2,3-dihydro-2-(5-propyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-indol-1-yl]-2-oxoetyl]-karbamátu (0,00006 mol) v DCM (10 ml) sa pridal piperidín (0,010 mol) a zmes sa miešala pri izbovej teplote 1 hodinu. Po skončení reakcie sa zmes skoncentrovala vo vákuu a podrobila sa reverznej fáze preparatívnej chromatografie na kolóne za vzniku 0,02 g trifluóracetátu 2,3-dihydro- β -oxo-2-(5-propyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-indol-etánamínu (1:1) (zlúčenina 92).

Príklad B.8

Zmes medziproduktu (14) (0,00898 mol) a butanoylchloridu (0,0094 mol) v pyridíne (140 ml) sa miešala pri izbovej teplote 40 hodín a potom sa zahrievala pod spätným chladičom. Po 21 hodinách sa reakčná zmes ochladila a skoncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa extrahoval DCM a nasýteným roztokom NaHCO₃ a organická frakcia sa vysušila nad Na₂SO₄, prefiltrovala sa a skoncentrovala. Zvyšok sa podrobil rýchlej chromatografii na kolóne silikagélu (elučné činidlo 100% CH₂Cl₂ až 95:5 CH₂Cl₂/éter) za vzniku 1-acetyl-2,3-dihydro-2-(5-propyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indolu (zlúčenina 89, b.t. 93-94 °C).

Príklad B.9

a) K roztoku zlúčeniny 89 (0,0035 mol) v etanole (60 ml) sa pridal vodný roztok NaOH (3 M, 60 ml) a reakčná zmes sa zahrievala na 55-60 °C 5,5 hodiny. Reakčná zmes sa rýchlo ochladila v ľadovom kúpeli, zriedila sa DCM a spracovala sa studenou destilovanou vodou. Vrstvy sa oddelili a vodná frakcia sa extrahovala trikrát DCM a zlúčené organické frakcie sa premyli raz 1M NaOH, vysušili sa nad Na₂SO₄ a skoncentrovali sa vo vákuu. Zvyšok sa vyčistil preparatívnou chromatografiou na kolóne za vzniku 2,3-dihydro-2-(5-propyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indolu.

b) K roztoku 2,3-dihydro-2-(5-propyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indolu (0,00011 mol) v DCM (10 ml) sa pridal N-metyl-N-(1-metyletyl)-2-propánamín (0,40 ml) a potom metylester kyseliny (2-fluóro-2-oxoetyl)-9H-

fluóren-yl-karbámovej (0,67 g). Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote 40 hodín. Potom sa pridala ďalšia dávka N-metyl-N-(1-metyletyl)-2-propán-amínu a potom metylester kyseliny (2-fluór-2-oxoetyl)-9H-fluóren-yl-karbámovej a zmes sa miešala pri izbovej teplote ďalšie dva dni. Potom sa zriedila DCM, spracovala sa dvakrát nasýteným roztokom NaHCO₃, vysušila sa nad Na₂SO₄ a skoncentrovala sa. Zvyšok sa podrobil reverznej fáze preparatívnej chromatografie za vzniku 0,35 g 9H-fluóren-9-yl-metyl-[2-[2,3-dihydro-2-(5-propyl-1H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indol-1-yl]-2-oxoetyl]-karbamátu.

c) K roztoku 9H-fluóren-9-yl-metyl-[2-[2,3-dihydro-2-(5-propyl-1H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indol-1-yl]-2-oxoetyl]-karbamátu (0,35 g) v DCM (40 ml) sa pridal piperidín (0,50 ml) a zmes sa miešala pri izbovej teplote 18 hodín. Po skončení reakcie sa zmes skoncentrovala vo vákuu a podrobila sa reverznej fáze preparatívnej chromatografie na kolóne za vzniku 0,13 g trifluóracetátu 2,3-dihydro-β-oxo-2-(5-propyl-1H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indol-etánamínu (1:1) (zlúčenina 90, b.t. 160-162 °C).

Príklad B.10

2,3-dihydro-2-(4-propyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indol (0,0024 mol) a 1,3-izobenzofurandión (0,0026 mol) sa zahrievali na 100 °C v 25 ml banke v tvare hrušky pod argónom 2 hodiny. Zmes sa rozpustila v metanole a zahrievala sa pod spätným chladičom 15 hodín. Reakčná zmes sa skoncentrovala a zachytávala sa DCM, premyla sa vodou a 3 N NaOH. Zásaditý vodný roztok sa okyslil 6 N HCl a extrahoval sa DCM. Organický extrakt sa vysušil nad MgSO₄ a skoncentroval sa. Koncentrát sa rozotrel s éterom a oddelil sa. Ďalej sa čistil spolu s kyslým vodným roztokom preparatívnou kvapalinovou chromatografiou za vzniku 0,23 g trifluóracetátu kyseliny 2-[[2-(4-etyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-karbonyl]benzoovej (1:1) (zlúčenina 85, b.t. 98-103 °C).

Príklad B.11

1-Izokyanato-2-nitrobenzén (0,002 mol) sa pridal k roztoku medziproduktu (15) (0,016 mol) v THF (10 ml). Zmes sa miešala pri izbovej teplote pod argónom 5 hodín. Zmes sa zriedila hexánom, prefiltrovala sa a ponechala sa vyschnúť za vzniku 0,34 g 2-(4-etyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-N-(2-nitrofenyl)-1H-indol-1-karboxamidu (zlúčenina 77, b.t. 208-209 °C).

Príklad B.12

K zmesi zlúčeniny 77 (0,0006 mol), Raney-niklu (0,02 g; 50% kaša vo vode) a metanolu (20 ml) sa pridal hydrazín (0,003 mol). Výsledná zmes sa zahrievala pod spätným chladičom 2 hodiny. Po ochladení na izbovú teplotu sa zmes opatrne prefiltrovala cez celit a filtrát sa skoncentroval. Zvyšok sa rozotrel s éterom a prefiltroval sa. Ďalej sa čistil preparatívnu kvapalinovou chromatografiou za vzniku 0,24 g trifluóracetátu N-(2-aminofenyl)-2-(4-etyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-karboxamidu (1:2) (zlúčenina 79, b.t. 106-108 °C).

Príklad B.13

Zmes zlúčeniny 16 (0,00697 mol) v THF (70 ml) bola vystavená pôsobeniu hydridu sodného (0,007 mol) v jednej dávke. Zmes sa miešala pri teplote okolia 16 hodín. V jednej dávke sa pridal jódmetán (0,0071 mol). Po miešaní počas 24 hodín pri teplote okolia sa pridala ďalšia dávka hydridu sodného (0,007 mol) v atmosfére argónu. Po skončení šumenia sa banka opäť zazátkovala a zmes sa miešala ďalších 16 hodín. Po skončení reakcie sa reakčná zmes ochladila v ľadovom kúpeli, naliala sa do DCM a spracovala sa studenou vodou. Vrstvy sa oddelili a vodná vrstva sa trikrát extrahovala DCM. Zlúčené organické fázy sa premyli NaHCO₃, vysušili sa nad Na₂SO₄ a skoncentrovali sa. Zvyšok sa podrobil rýchlej chromatografii na kolóne silikagélu (DCM k éteru k 9:1 éter/THF). Zodpovedajúce frakcie sa zlúčili. Zvyšok sa zachytával éterom a umiestnil sa v mraziacom boxe. Kryštalizáciou

vzniklo 0,55 g (29,3 %) 1-acetyl-2-(4-etyl-1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indolu (zlúčenina 132, b.t. 105-106 °C). Zlúčila sa aj druhá sada frakcií. Zvyšok sa zachytával éterom a umiestnil sa v mraziacom boxe. Kryštalizáciou vzniklo 0,38 g 1-acetyl-2-(4-etyl-1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indolu (zlúčenina 133, b.t. 135-137 °C).

Príklad B.14

Zlúčenina 80 (0,001 mol) sa suspendovala v 1N NaOH (12 ml). Zmes sa intenzívne miešala a zahrievala na 88 °C pod dusíkom 1 hodinu. Po ďalšom trojhodinovom miešaní pri izbovej teplote sa zmes ochladila na 0 °C, pomaly sa neutralizovala 1M HCl tak, aby sa vyzrážala pevná látka. Tá sa prefiltrovala a premyla ľadovou vodou. Vodná fáza sa dvakrát extrahovala, vysušila, prefiltrovala, skoncentrovala a vysušila za vzniku 0,140 g 1,1-dimetyletyl-2-(4-karboxy-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-karboxylátu (zlúčenina 117).

Príklad B.15

Hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (0,00036 mol), metylester glycínu (0,00047 mol), chlorid 4-metylmorfolínu (0,00055 mol) a chlorid N-(etylkarboimidoyl)-N,N-dimetyl-1,3-propándiamínu (0,00047) sa pridali k zlúčenine 117 (0,00036 mol) rozpustenej v DCM (30 ml) pri 0 °C. Zmes sa ponechala ohriať na izbovú teplotu pod dusíkom a miešala sa cez noc. Zmes sa extrahovala vodou, nasýteným roztokom NaHCO₃, 2N kyselinou citrónovou a opäť nasýteným roztokom NaHCO₃, vysušila sa, prefiltrovala a skoncentrovala za vzniku 0,100 g (69 %) 1,1-dimetyletyl-2,3-dihydro-2-[4-[[[2-metoxi-2-oxoetyl)amino]karbonyl]-1H-imidazol-2-yl]-1H-indol-1-karboxylátu (zlúčenina 118).

Príklad B.16

K zlúčenine 61 (0,00028 mol) sa pridal 3N NaOH (3 ml) a zmes sa miešala 20 minút pri izbovej teplote. K roztoku sa potom pridali 3 ml 3N HCl a zmes sa extrahovala chloroformom. Vodná vrstva sa vyčistila preparatívnu kvapalinovou chromatografiou za vzniku 0,12 g monohydrátu trifluóracetátu kyseliny 2-[1-(aminoacetyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl]-1H-benzimidazol-karboxylovej (1:2) (zlúčenina 62, b.t. 208-211 °C).

Príklad B.17

Zlúčenina 102 (0,00238 mol) sa rozpustila v 40 ml metanolu a zmiešala sa s 1N KOH (50 ml). Reakčná zmes sa zahrievala na 40 °C pod argónom cez noc. Potom sa zahrievala na 55-60 °C ďalšiu noc. Zmes sa potom ochladila na izbovú teplotu, prefiltrovala sa a pri 0 °C sa pomaly neutralizovala 1N HCl, päťkrát sa extrahovala DCM, zlúčili sa fázy a vysušili sa nad Na₂SO₄. Tento organický roztok sa prefiltroval a použil sa pri nasledujúcich syntézach bez ďalšieho čistenia ako 1,1-dimetyletyl-2-(4-karboxy-5-propyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-karboxylát (zlúčenina 105).

Príklad B.18

Hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (0,00318 mol) sa pridal k roztoku zlúčeniny 105 (0,00159 mol) v DCM (160 ml) pri izbovej teplote. Pri izbovej teplote sa pridal neriedený N,N'-metán-tetrayl-biscyklohexánamín (0,00206 mol). Po 60 minútach sa roztok prebublával 5 minút plynným NH₃ a vyzrážala sa pevná látka. Zmes sa ponechala ustáť cez víkend, prefiltrovala sa a filtrát sa extrahoval nasýteným roztokom NaHCO₃. Organická fáza sa vysušila nad MgSO₄, prefiltrovala sa a skoncentrovala. Zvyšok sa čistil kvapalinovou chromatografiou za vzniku 0,21 g 1,1-dimetyletyl-2-[4-(aminokarbonyl)-5-propyl-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-karboxylátu (zlúčenina 106).

Príklad B.19

Hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (0,00158 mol) sa pridal k roztoku zlúčeniny 105 (0,0079 mol) v DCM (80 ml). Ďalej sa pridali chlorid metylesteru glycínu (0,00103 mol), chlorid N'-(etylkarboimidoyl)-N,N'-dimetyl-1,3-propándiamínu (0,00103 mol) a 4-metylmorfolín (0,00103 mol). Ďalej sa pridal THF (25 ml). Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote 3 dni. Potom sa extrahovala vodou, organická fáza sa premyla nasýteným roztokom NaHCO₃, vysušila sa nad MgSO₄, prefiltrovala sa a skoncentrovala za vzniku 0,20 g 1,1-dimetyletyl-2,3-dihydro-2-[4-[[[(2-metoxo-2-oxoetyl)-amino]karbonyl]-5-propyl-1H-imidazol-2-yl]-1H-indol-1-karboxylátu (zlúčenina 109).

Príklad B.20

Zlúčenina 81 (0,0005 mol) sa suspendovala v 1N NaOH (6 ml) pod argónom. Zmes sa ihneď zahriala na 80 °C a zahrievala sa 60 minút. Pri izbovej teplote sa pridal chloroform (6 ml), potom ester kyseliny (2-fluór-2-oxoetyl)-1,1-dimetyletylkarbámovej (0,001 mol). Zmes sa miešala cez noc, oddelili sa vrstvy a vodná fáza sa ochladila, okyslila a extrahovala sa dvakrát chloroformom. Organické fázy sa zlúčili, vysušili sa, prefiltrovali a skoncentrovali. Vzorka sa čistila preparatívnu HPLC za vzniku 0,040 g kyseliny 2-[1-[[[(1,1-dimetyletoxy)karbonyl]amino]acetyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl]-1H-imidazol-4-karboxylovej (zlúčenina 138).

Príklad B.21

K zlúčenine 145 (0,00097 mol) rozpustenej v etanole (5 ml) sa pridalo niekoľko kvapiek 21% roztoku NaOEt v etanole. Zmes sa ponechala miešať pri izbovej teplote pod argónom. Po tridsiatich minútach sa pridali ďalšie 2 kvapky 21% roztoku NaOEt v etanole. Ďalšie 2 kvapky 21% roztoku NaOEt v etanole sa pridali po 16 hodinách. Po ďalších 30 minútach sa zmes skoncentrovala a rozdelila sa medzi vodu a DCM. Vodná vrstva sa premyla DCM. Zlúčené organické fázy sa premyli vodou, vysušili sa a skoncentrovali

za vzniku [2S-[1(R^{*}),2R^{*}]]-2,3-dihydro- α -metyl- β -oxo-2-(4-propyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indol-1-etanolu (zlúčenina 146).

Analogicky sa pripravila zlúčenina 148, keď sa vychádzalo zo zlúčeniny 147.

Príklad B.22

K suspenzii zlúčeniny 58 (0,0019 mol) v acetonitrile (15 ml) sa pridal anhydrid kyseliny octovej (0,074 mol). Zmes sa miešala pri izbovej teplote pod argónom 4 hodiny. Pridal sa ďalší anhydrid kyseliny octovej (1,0 ml) a reakčná zmes sa miešala cez noc. Po ďalších 6 hodinách miešania bola reakcia kompletná. Zmes sa skoncentrovala a zvyšok sa rozdelil medzi nasýtený roztok NaHCO₃ a chloroform. Organická vrstva sa vysušila a skoncentrovala. Zvyšok sa čistil chromatografiou na kolóne. Požadované frakcie sa zlúčili, rozotreli sa v éteri a zachytávali za vzniku 0,37 g 1-[[1-[(4-chlórfenyl)-acetyl]-4-(3-metoxifyfenyl)-4-piperidiny]metyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-onu (zlúčenina 149).

Príklad B.23

Roztok zlúčeniny 149 (0,0012 mol) v THF (200 ml) sa umiestnil do fotochemického reaktoru a ožaroval sa UV svetlom 14 hodín. Zmes sa potom ponechala ustáliť pri izbovej teplote pod dusíkom 2 dni a skoncentrovala sa. Koncentrát sa čistil na kolóne Biotage elučným činidlom 1:9 THF v DCM za vzniku 1-[2-(1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)-5-propyl-1H-imidazol-4-yl]etanónu (zlúčenina 150).

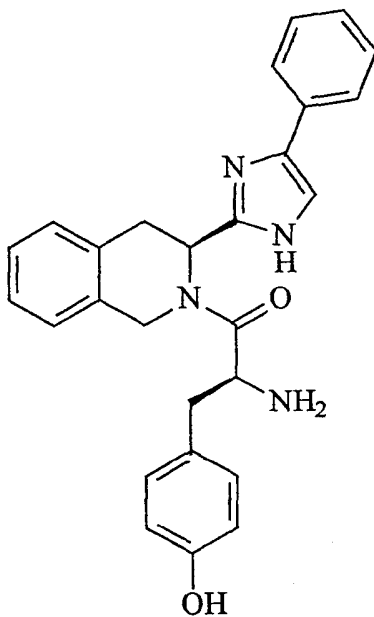
Príklad B.24

Na zlúčeninu 13 (0,00106 mol) rozpustenú v 10 ml THF sa pôsobilo pri izbovej teplote BH₃.THF (19 ml), čo bol roztok v THF. Roztok sa potom umiestnil na olejový kúpeľ a zahrievan sa na 60 °C cez noc. Po ochladení na 0 °C sa opatrne pridalo 15 ml 3N HCl. Reakčná zmes sa potom ohriala na

izbovú teplotu a miešala sa 4 hodiny. Potom sa opäť ochladila na 0 °C, alkalizovala sa 12 ml 3N NaOH a alkalizácia sa dokončila pevným Na₂CO₃. Oddelili sa vrstvy a vodná vrstva sa premyla chloroformom. Organické vrstvy sa zlúčili, malé množstvo vodnej vrstvy sa oddelilo a organická vrstva sa vysušila nad Na₂SO₄. Zmes sa prefiltrovala a filtrát sa skoncentroval pri zníženom tlaku. Zvyšok sa podrobil preparatívnej kvapalinovej chromatografii za vzniku 0,33 g trifluóracetátu [2S-[1(R*),2R*]]-2-(4-etyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro- α -metyl-1H-indol-1-etánamínu (zlúčenina 127).

Príklad B.25

3-amino-4-(4-hydroxyfenyl)-1-[3-(4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-izochinolin-2-yl]-butan-1-on (zlúčenina 155)

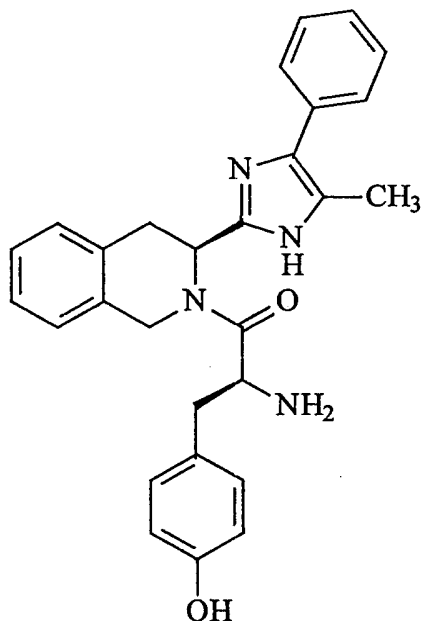


TFA (4 ml) sa ochladilo na asi 0 °C a pridal sa produkt pripravený v príklade A.15 (1,10 g, 1,85 mmol). Reakčná zmes sa ponechala ustátiť asi 0,5 hodiny. Nadbytok TFA sa potom odstránil pod prúdom N₂ za vzniku hnedého oleja. Olej sa čistil preparatívnou HPLC za vzniku titulnej zlúčeniny ako bielej pevnej látky.

Namerané MW (MH^+): 439.

Príklad B.26

2-amino-3-(4-hydroxybenzyl)-1-[3-(5-metyl-4-fenyl-imidazol-2-yl)-3,4-dihydro-1H-izochinolin-2-yl]-propan-1-on (zlúčenina 153)



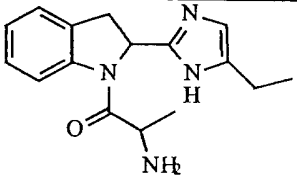
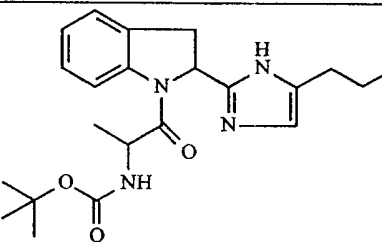
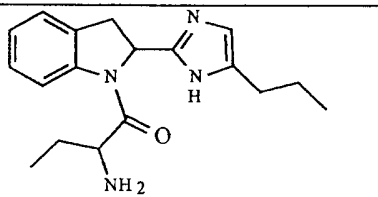
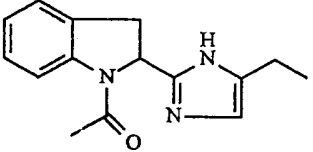
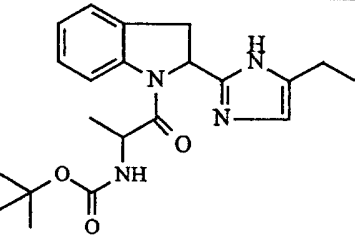
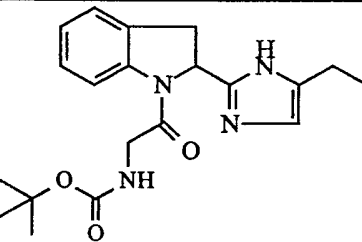
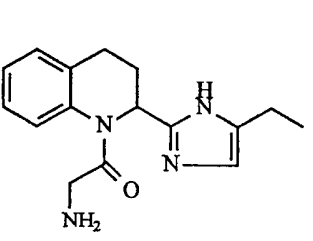
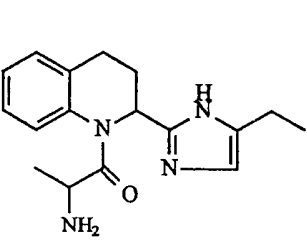
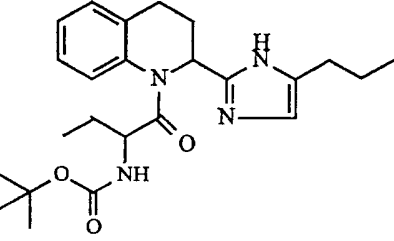
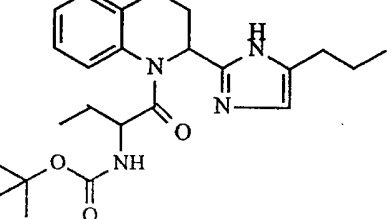
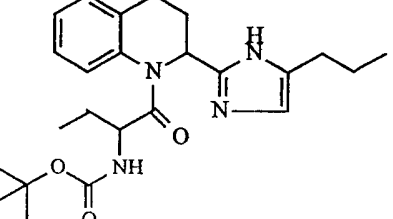
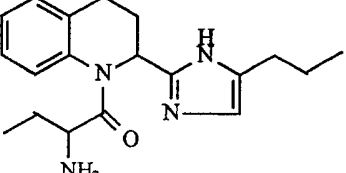
K roztoku TFA (4 ml) ochladenému na asi 0 °C sa pridala zlúčenina pripravená v príklade A.18 (0,24 g, 0,4 mmol) a reakčná zmes sa miešala asi 20 minút. Potom sa vybrala z ľadového kúpeľa a ponechala sa ohriať na izbovú teplotu. Nadbytok TFA sa potom odstránil pod prúdom N_2 za vzniku surového produktu. Ten sa čistil preparatívnou HPLC za vzniku titulnej zlúčeniny ako bielej pevnej látky.

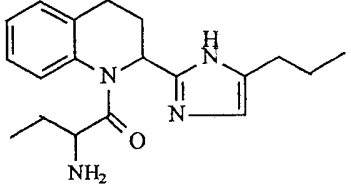
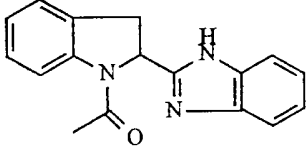
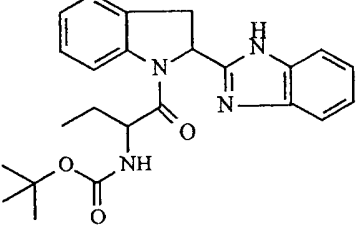
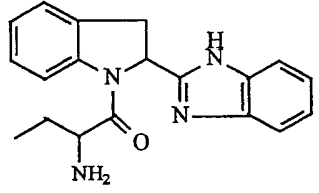
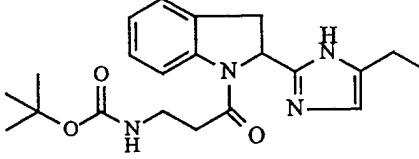
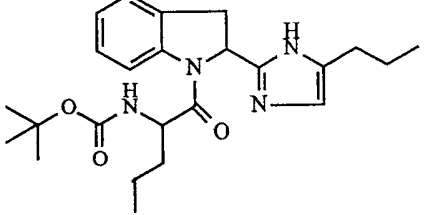
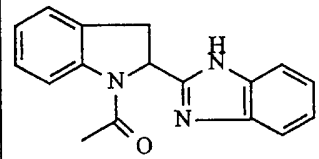
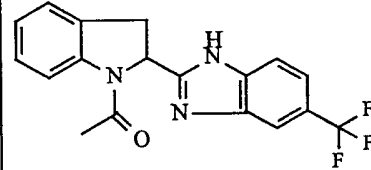
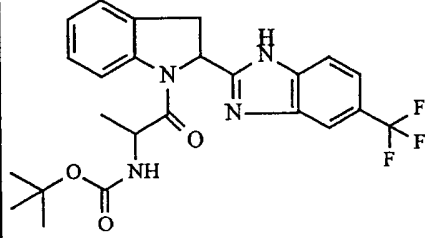
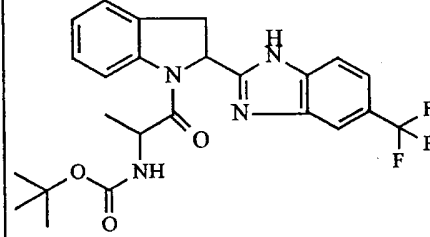
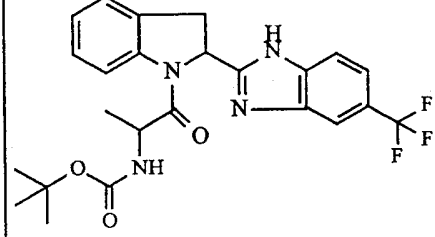
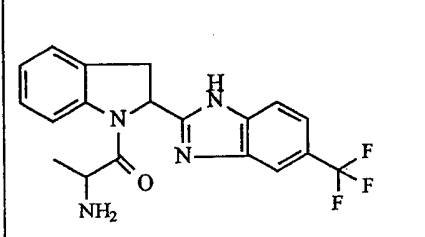
Namerané MW (MH^+): 453.

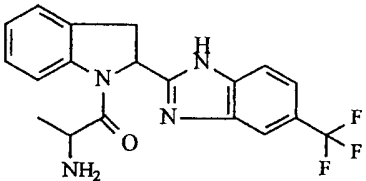
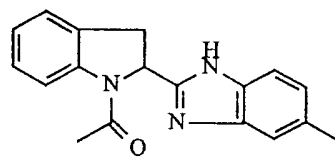
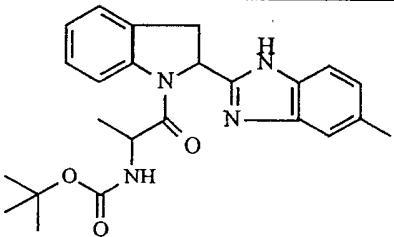
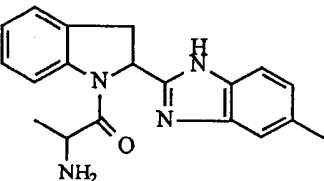
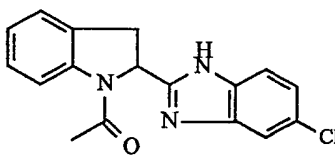
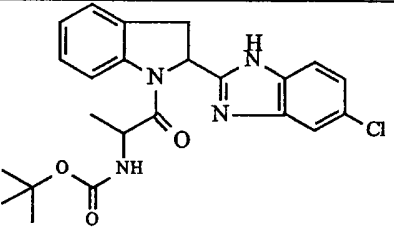
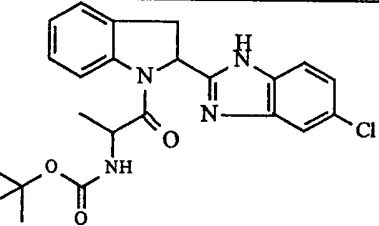
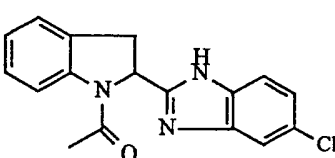
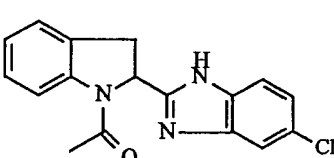
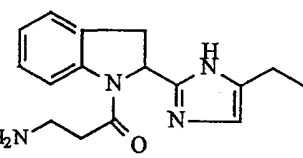
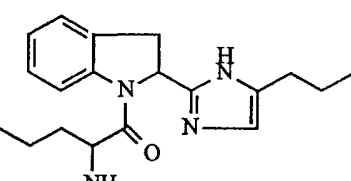
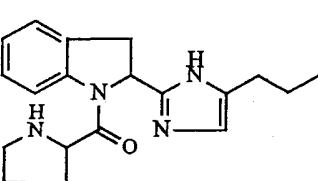
V tabuľke F-1 je zoznam zlúčenín pripravených podľa hore uvedených príkladov. V tabuľke sa používajú nasledujúce skratky: $C_2HF_3O_2$ znamená trifluóracetát, $C_2H_2O_4$ znamená etándioát a $C_{10}H_8O_3S$ znamená 2-naftalénsulfonát. V tabuľke F-1 je zoznam štruktúr zlúčenín, čísel príkladov v ktorých boli zlúčeniny pripravené, forma soli, stereochemické označenie a bod topenia (pokiaľ sa meral).

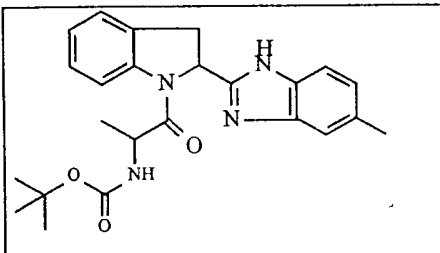
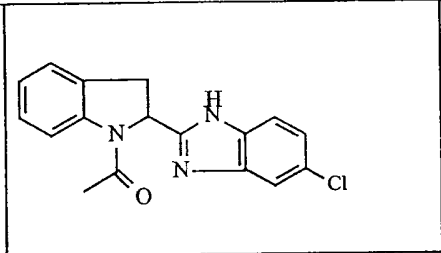
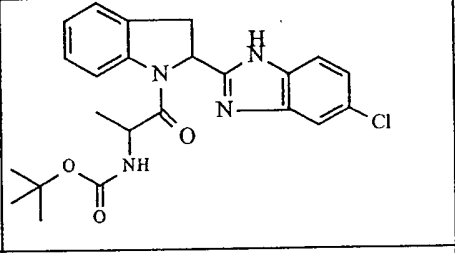
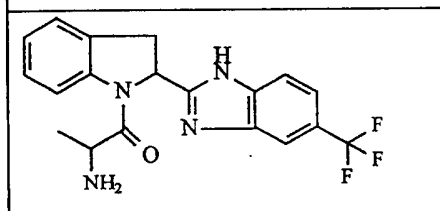
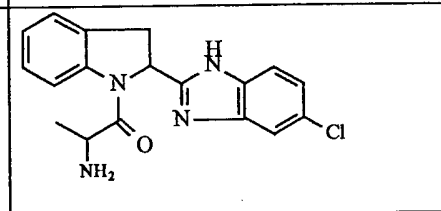
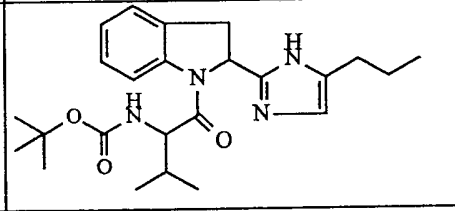
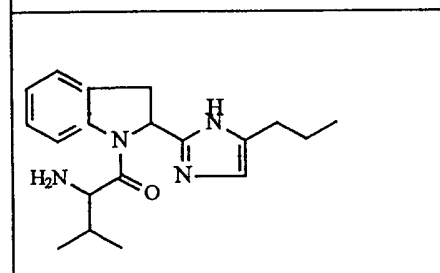
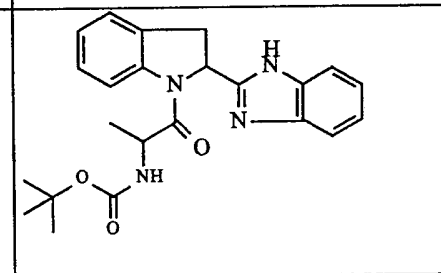
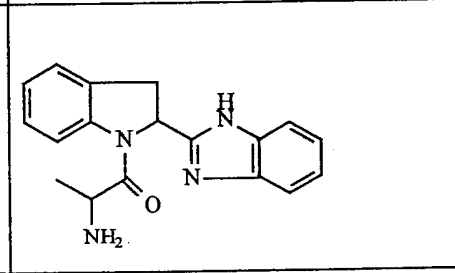
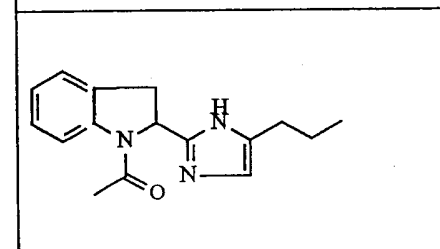
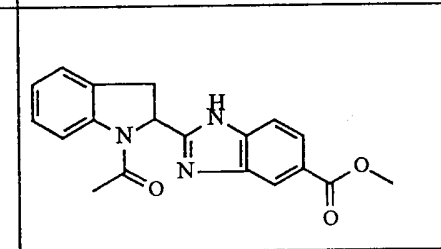
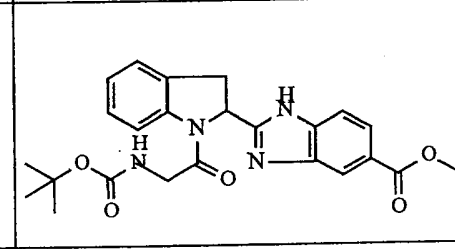
Tabuľka F-1

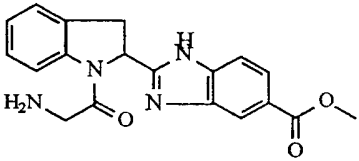
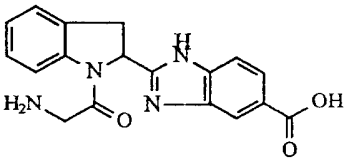
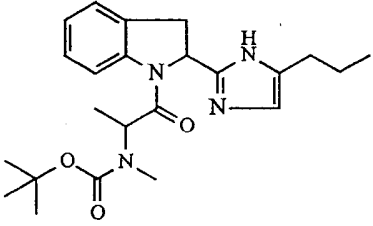
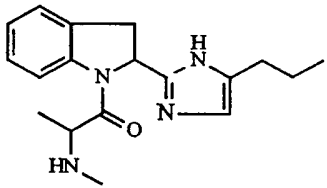
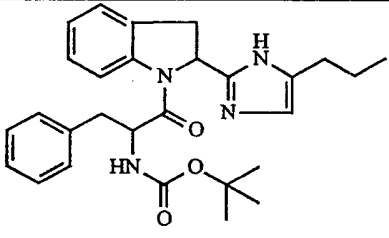
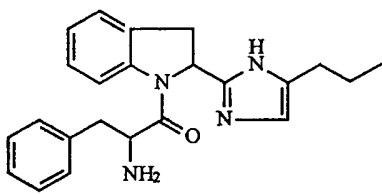
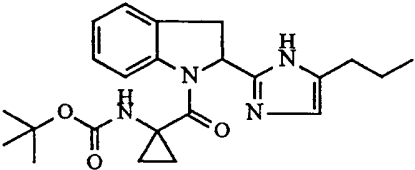
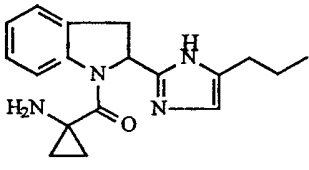
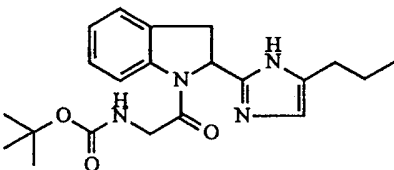
Zl. č.1; Pr. B.1	Zl. č.2; Pr. B.5	Zl. č.3; Pr. B.1 [2R-[1(S*),2R*]]+ [2S-[1(R*),2R*]]
Zl. č.4; Pr. B.1 [1(S),2A]	Zl. č.5; Pr. B.1 [1(S),2B]	Zl. č.6; Pr. B.5; [1(S),2A]
Zl. č.7; Pr. B.5 [1(S),2B]	Zl. č.8; Pr. B.2; (S) b.t. 174-175 °C	Zl. č.9; Pr. B.1; [2S-[1(R*),2R*]]
Zl. č.10; Pr. B.5 [2S-[1(R*),2R*]]	Zl. č.11; Pr. B.2; (S) b.t. 136-139 °C	Zl. č.12; Pr. B.1; [2S-[1(R*),2R*]]

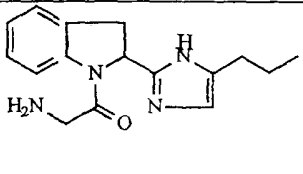
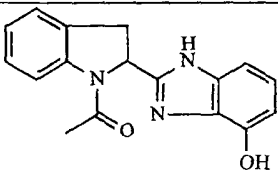
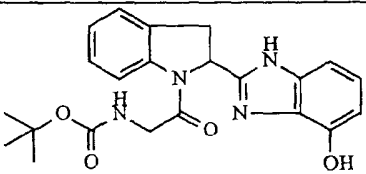
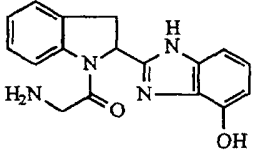
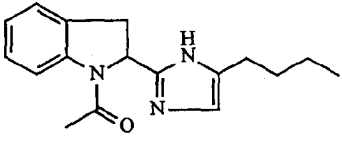
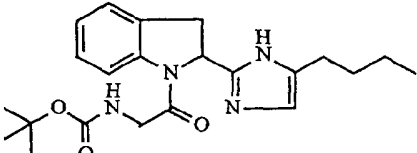
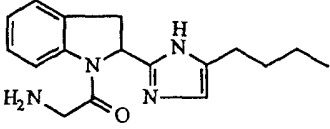
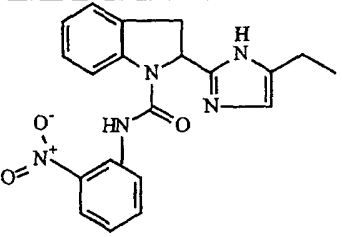
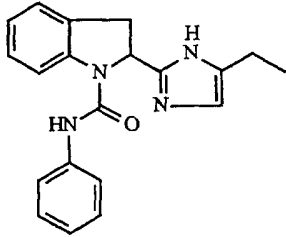
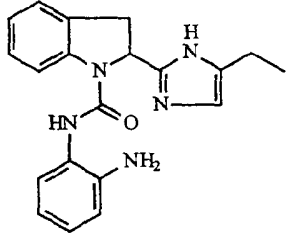
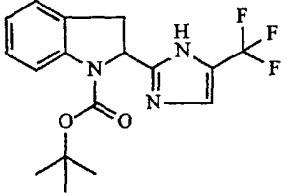
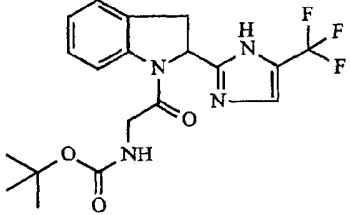
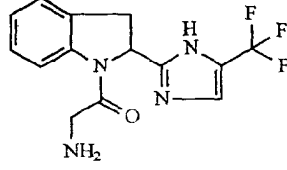
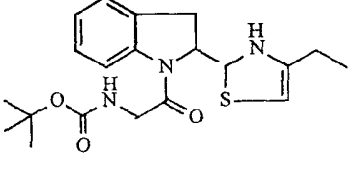
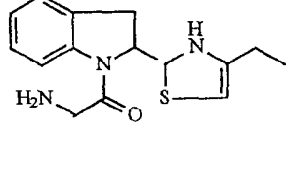
		
<p>Zl. Č.13; Pr. B.5 [2S-[1(R[*]),2R[*]]] b.t. 116-118 °C</p>	<p>Zl. č.14; Pr. B.1; [2S-[1(R[*]),2R[*]]]</p>	<p>Zl. č.15; Pr. B.5; .2HCl.2H₂O [2S-[1(R[*]),2R[*]]]; b.t. 132-140 °C</p>
		
<p>Zl. Č.16; Pr. B.2</p>	<p>Zl. č.17; Pr. B.1; [2R-[1(S[*]),2R[*]]] b.t. 76-79 °C</p>	<p>Zl. č.18; Pr. B.1; b.t. 198-199 °C</p>
		
<p>Zl. Č.19; Pr. B.5 b.t. 184-186 °C</p>	<p>Zl. č.20; Pr. B.5;.H₂O [2R-[1(S[*]),2R[*]]] b.t. 73-74 °C</p>	<p>Zl. č.21; Pr. B.1; [2R-[1(S[*]),2R[*]]]+ [2S-[1(R[*]),2R[*]]]</p>
		
<p>Zl. Č.22; Pr. B.1; b.t. 184-186 °C</p>	<p>Zl. č.23; Pr. B.5;.H₂O [2R-[1(S[*]),2R[*]]] b.t. 73-74 °C</p>	<p>Zl. č.24; Pr. B.1; [2R-[1(S[*]),2R[*]]]+ [2S-[1(R[*]),2R[*]]]</p>

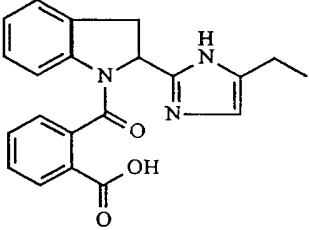
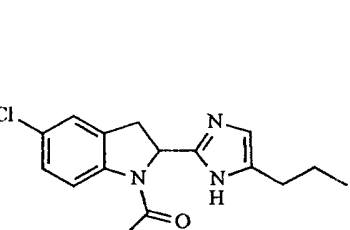
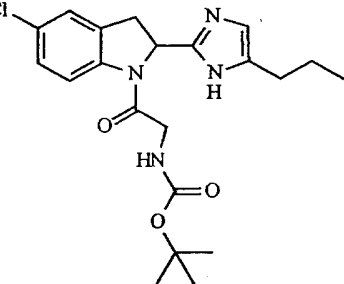
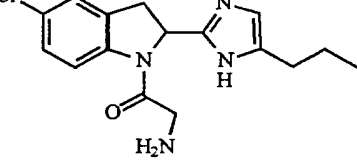
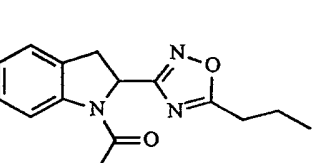
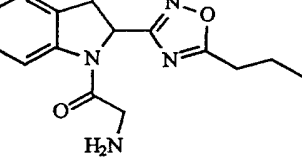
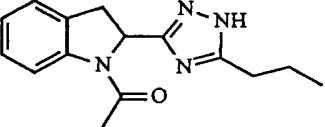
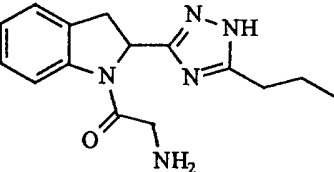
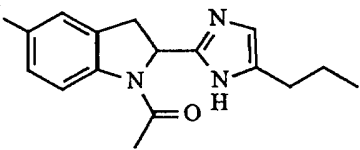
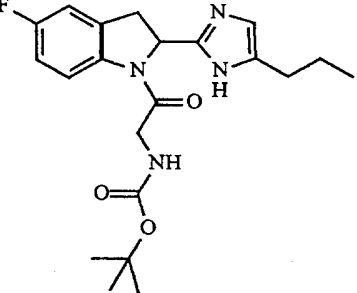
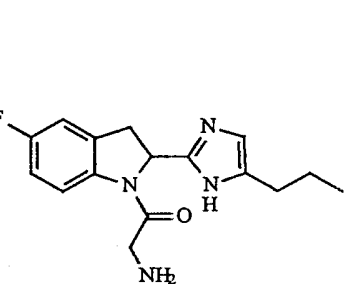
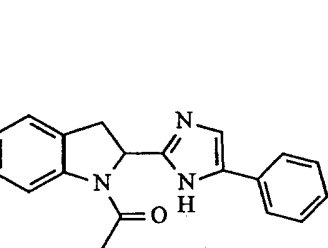
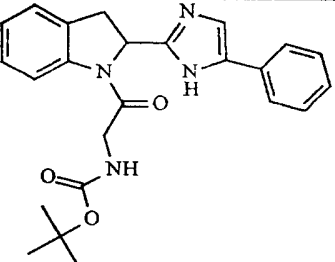
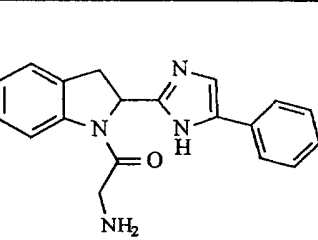
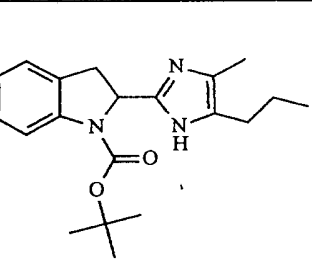
		
Zl. č.25; Pr. B.5 .2HCl.2H ₂ O; [1(S),2B]; b.t. >100 °C	Zl. č.26; Pr. B.2;(S) b.t. 208-210 °C	Zl. č.27; Pr. B.4; [S-[1(R [*]),R [*]]]; b.t. 107-109 °C
		
Zl. č.28; Pr.B.5;.3HCl; [S-[1(R [*]),R [*]]]; b.t. 240-242 °C	Zl. č.29; Pr. B.4; b.t. 170-171 °C	Zl. č.30; Pr. B.4; .C ₂ HF ₃ O ₂ ; [S-(R [*] ,R [*])]; b.t. 173-175 °C
		
Zl. č.31; Pr.B.2; b.t. 261-262 °C	Zl. č.32; Pr. B.2; b.t. 256-257 °C	Zl. č.33; Pr. B.1; .C ₂ HF ₃ O ₂ ; [R-(R [*] ,S [*])]
		
Zl. č.34; Pr.B.2; b.t. 261-262 °C	Zl. č.35; Pr. B.2; b.t. 256-257 °C	Zl. č.36; Pr. B.5; .C ₂ HF ₃ O ₂ ; [S-(R [*] ,R [*])]

		
<p>Zl. č.37; Pr.B.5; .C₂HF₃O₂; [R-(R*,S*)]+[S-(R*,R*)]</p>	<p>Zl. č.38; Pr. B.2; b.t. 214-216 °C</p>	<p>Zl. č.39; Pr. B.1;[1(S)]; b.t. 137-138 °C</p>
		
<p>Zl. č.40; Pr.B.5; [1(S)]; b.t. 198-203 °C</p>	<p>Zl. č.41; Pr. B.2; b.t. 221-222 °C</p>	<p>Zl. č.42; Pr. B.1; .2C₂HF₃O₂; [R-(R*,S*)]</p>
		
<p>Zl. č.43; Pr. B.1; .C₂HF₃O₂; [R-(R*,R*)]</p>	<p>Zl. č.44; Pr. B.5; .3C₂HF₃O₂; [S-(R*,R*)]</p>	<p>Zl. č.45; Pr.B.5; .2C₂HF₃O₂; [R-(R*,S*)]+[S-(R*,R*)]</p>
		
<p>Zl. č.46; Pr. B.5; b.t. 158-160 °C</p>	<p>Zl. č.47; Pr. B.5; .2C₂H₂O₄; [S-(R*,R*)] b.t. 135-137 °C</p>	<p>Zl. č.48; Pr.B.5; .2HCl.3H₂O; [S-(R*,R*)] b.t. 85-87 °C</p>

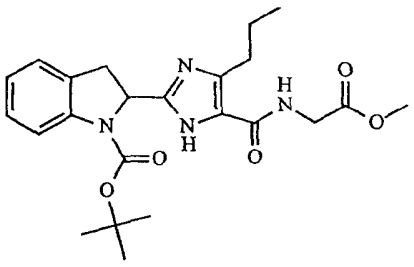
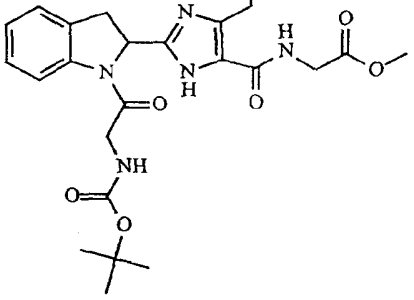
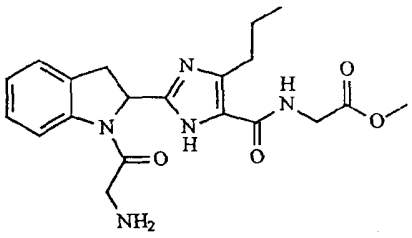
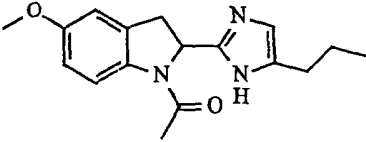
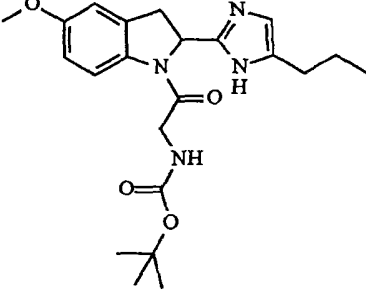
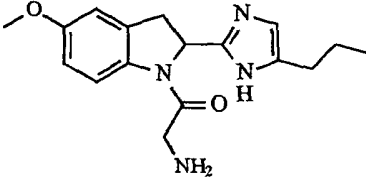
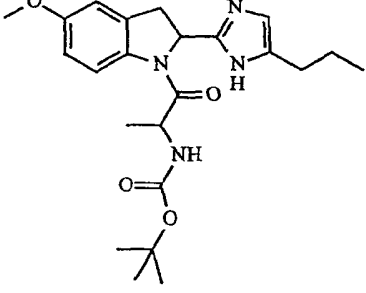
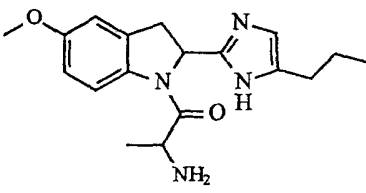
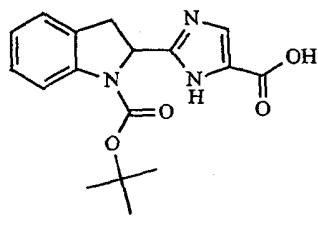
		
<p>Zl. č.49; Pr. B.4; .H₂O.C₂HF₃O₂;</p>	<p>Zl. č.50; Pr. B.5; b.t. 116-118 °C</p>	<p>Zl. č.51; Pr. B.1; .C₂HF₃O₂; [R-(R*,S*)]+[S-(R*,R*)]</p>
		
<p>Zl. č.52; Pr.B.5; .2C₂HF₃O₂; [R-(R*,S*)]</p>	<p>Zl. č.53; Pr. B.5; .H₂O.2C₂HF₃O₂; [R-(R*,S*)]</p>	<p>Zl. č.54; Pr.B.4; .C₂HF₃O₂; [S-(R*,R*)] b.t. 66-68 °C</p>
		
<p>Zl. č.55; Pr. B.5; .C₁₀H₈O₃S.H₂O.; [S-(R*,R*)]; b.t. 195-197 °C</p>	<p>Zl. č.56; Pr. B.1; [S-(R*,R*)]; b.t. 76-78 °C</p>	<p>Zl. č.57; Pr. B.5; [S-(R*,R*)]; b.t. 141-143 °C</p>
		
<p>Zl. č.58; Pr. B.2; b.t. 173-174 °C</p>	<p>Zl. č.59; Pr. B.2; b.t. 220-222 °C</p>	<p>Zl. č.60; Pr. B.1; .H₂O b.t. 183 °C</p>

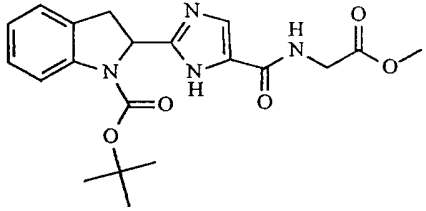
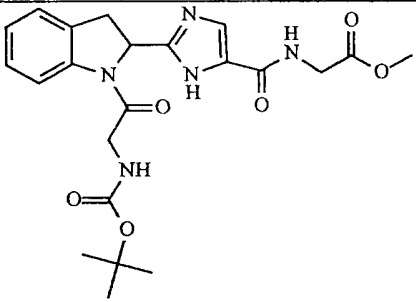
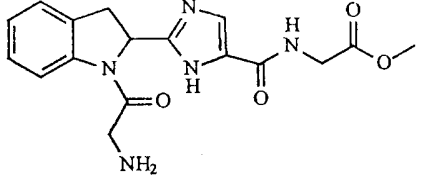
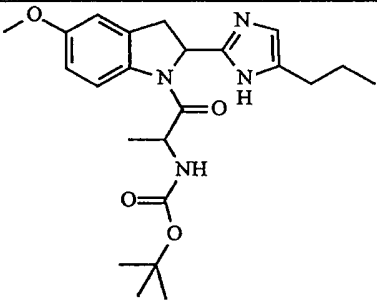
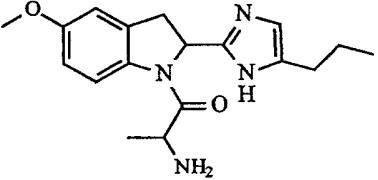
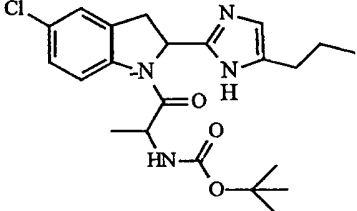
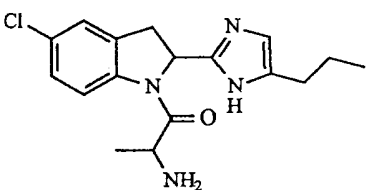
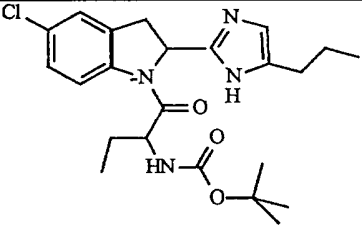
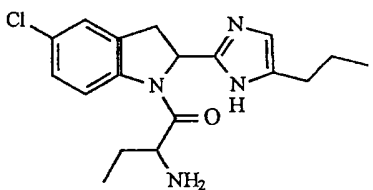
		
<p>Zl. č.61; Pr. B.5; b.t. 122 °C</p>	<p>Zl. č.62; Pr. B.16; .2H₂O.2C₂HF₃O₂;</p>	<p>Zl. č.63; Pr. B.4; [S-(R*,R*)]; b.t. 77-80 °C</p>
		
<p>Zl. č.64; Pr. B.5; [S-(R*,R*)]; b.t. 137-138 °C</p>	<p>Zl. č.65; Pr. B.1; [2S-[1R*,2R*]]</p>	<p>Zl. č.66; Pr. B.5; [2S-[1R*,2R*]]; b.t. 153-156 °C</p>
		
<p>Zl. č.67; Pr. B.1; b.t. 100-104 °C</p>	<p>Zl. č.68; Pr. B.5; .HCl.H₂O; b.t. 152 °C</p>	<p>Zl. č.69; Pr. B.1</p>

		
Zl. č.70; Pr. B.5; .H ₂ O b.t. 167-170 °C	Zl. č.71; Pr. B.2; .2KCl; b.t. 189-191 °C	Zl. č.72; Pr. B.1; b.t. 168 °C
		
Zl. č.73; Pr. B.5; .H ₂ O.2C ₂ HF ₃ O ₂ ; b.t. >300 °C	Zl. č.74; Pr. B.2; b.t. 191-192 °C	Zl. č.75; Pr. B.1; b.t. 214-216 °C
		
Zl. č.76; Pr. B.5; b.t. 158-160 °C	Zl. č.77; Pr. B.11	Zl. č.78; Pr. B.11;
		
Zl. č.79; Pr. B.12; .2C ₂ HF ₃ O ₂	Zl. č.80; Pr. B.3; b.t. 179-181 °C	Zl. č.81; Pr. B.1
		
Zl. č.82; Pr. B.5; b.t. 186-188 °C	Zl. č.83; Pr. B.1;	Zl. č.84; Pr. B.5;.C ₄ H ₄ O ₄ ; b.t. 173-174 °C

		
Zl. č.85; Pr. B.10; $\cdot\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$	Zl. č.86; Pr. B.2; b.t. 225-226 °C	Zl. č.87; Pr. B.4
		
Zl. č.88; Pr. B.5; b.t. 193-195 °C	Zl. č.89; Pr. B.8	Zl. č.90; Pr. B.9; $\cdot\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$
		
Zl. č.91; Pr. B.6	Zl. č.92; Pr. B.7; $\cdot\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$	Zl. č.93; Pr. B.2
		
Zl. č.94; Pr. B.1; $\cdot\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$	Zl. č.95; Pr. B.5; $\cdot\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$	Zl. č.96; Pr. B.2
		

Zl. č.97; Pr. B.4	Zl. č.98; Pr. B.5; b.t. 214-215 °C	Zl. č.99; Pr. B.3
Zl. č.100; Pr. B.1 b.t. 165-167 °C	Zl. č.101; Pr. B.5; b.t. 197-198 °C	Zl. č.102; Pr. B.3
Zl. č.103; Pr. B.4 b.t. 165-167 °C	Zl. č.104; Pr. B.5; .C ₂ HF ₃ O ₂ ; b.t. 102-105 °C	Zl. č.105; Pr. B.17
Zl. č.106; Pr. B.18	Zl. č.107; Pr. B.1;	Zl. č.108; Pr. B.5 .C ₂ HF ₃ O ₂ ; b.t. 124-131 °C

		
Zl. č.109; Pr. B.19	Zl. č.110; Pr. B.1;	Zl. č.111; Pr. B.5 .C ₂ HF ₃ O ₂ ; b.t. 95-99 °C
		
Zl. č.112; Pr. B.2 b.t. 236-237 °C	Zl. č.113; Pr. B.1; b.t. 184-188 °C	Zl. č.114; Pr. B.5 .C ₂ HF ₃ O ₂
		
Zl. č.115; Pr. B.1; .C ₂ HF ₃ O ₂ [2R-[1S*,2R*]]	Zl. č.116; Pr. B.5; .C ₂ HF ₃ O ₂ [2R-[1S*,2R*]]	Zl. č.117; Pr. B.14

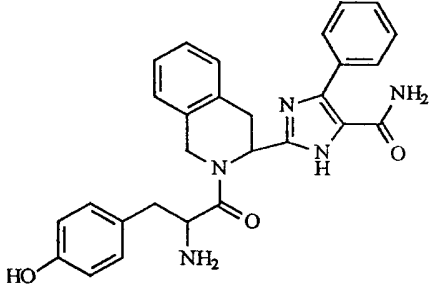
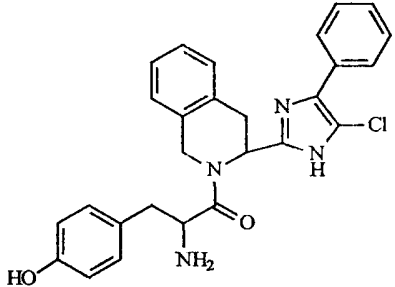
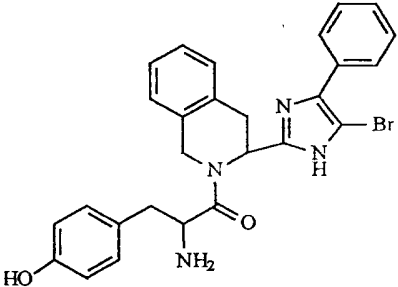
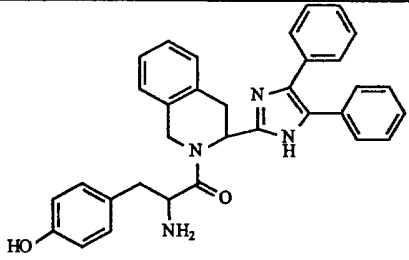
		
Zl. č.118; Pr. B.15	Zl. č.119; Pr. B.1;	Zl. č.120; Pr. B.5 .C ₂ HF ₃ O ₂
		
Zl. č.121; Pr. B.1; .C ₂ HF ₃ O ₂ [2S-[1R*,2R*]]	Zl. č.122; Pr. B.5; .C ₂ HF ₃ O ₂ [2S-[1R*,2R*]]	Zl. č.123; Pr. B.1; .C ₂ HF ₃ O ₂ [2S-[1R*,2R*]]
		
Zl. č.124; Pr. B.5; .C ₂ HF ₃ O ₂ [2R-[1S*,2R*]]	Zl. č.125; Pr. B.4; .C ₂ HF ₃ O ₂ [2R-[1S*,2R*]]	Zl. č.126; Pr. B.5; .C ₂ HF ₃ O ₂ [2R-[1S*,2R*]]

Zl. č.127; Pr. B.24; .C ₂ HF ₃ O ₂ [2S-[1R*,2R*]]	Zl. č.128; Pr. B.1; .C ₂ HF ₃ O ₂ [2S-[1R*,2R*]]	Zl. č.129; Pr. B.5; .C ₂ HF ₃ O ₂ [2S-[1R*,2R*]]
Zl. č.130; Pr. B.4; .C ₂ HF ₃ O ₂ [2S-[1R*,2R*]]	Zl. č.131; Pr. B.5; [2S-[1R*,2R*]]; b.t. 235-240 °C	Zl. č.132; Pr. B.13
Zl. č.133; Pr. B.13	Zl. č.134; Pr. B.1	Zl. č.135; Pr. B.5; b.t. 115-117 °C
Zl. č.136; Pr. B.1;	Zl. č.137; Pr. B.5; b.t. 107-109 °C	Zl. č.138; Pr. B.20;

Zl. č.139; Pr. B.5;	Zl. č.140; Pr. B.2;	Zl. č.141; Pr. B.1; .C ₂ HF ₃ O ₂ ; [2R-[1S*,2R*]]
Zl. č.142; Pr. B.5; [2R-[(1S*),2R*]]	Zl. č.143; Pr. B.1; .C ₂ HF ₃ O ₂ ; [2S-[1(R*),2R*]]	Zl. č.144; Pr. B.5; [2S-[(1R*),2R*]]
Zl. č.145; Pr. B.1; [2S-[(1R*),2R*]]	Zl. č.146; Pr. B.21; [2S-[1(R*),2R*]]	Zl. č.147; Pr. B.1; [2R-[(1S*),2R*]]
Zl. č.148; Pr. B.1; [2S-[(1R*),2R*]]	Zl. č.149; Pr. B.21; [2S-[1(R*),2R*]]	Zl. č.150; Pr. B.1; [2R-[(1S*),2R*]]

Zl. č.151; Pr. B.1	Zl. č.152; Pr. B.5; .C ₂ HF ₃ O ₂ ;	Zl. č.153; Pr. B.26
Zl. č.154; Pr. B.26	Zl. č.155; Pr. B.25	Zl. č.156; Pr. B.26
Zl. č.157; Pr. B.26	Zl. č.158; Pr. B.26	Zl. č.159; Pr. B.26
Zl. č.160; Pr. B.26	Zl. č.161; Pr. B.25	Zl. č.162; Pr. B.26

Zl. č.163; Pr. B.25	Zl. č.164; Pr. B.25	Zl. č.165; Pr. B.25
Zl. č.166; Pr. B.25	Zl. č.167; Pr. B.25	Zl. č.168; Pr. B.25
Zl. č.169; Pr. B.25	Zl. č.170; Pr. B.25	Zl. č.171; Pr. B.25
Zl. č.172; Pr. B.25	Zl. č.173; Pr. B.26	Zl. č.174; Pr. B.26
Zl. č.175; Pr. B.26	Zl. č.176; Pr. B.26	Zl. č.177; Pr. B.26

		
Zl. č.178; Pr. B.26	Zl. č.179; Pr. B.26	Zl. č.180; Pr. B.26
		
Zl. č.181; Pr. B.26		

C. Farmakologické príklady

C.1. Inhibícia tripeptidylpeptidázy II (TPP II)

Inhibícia TPP II sa merala pri použití postupu opísaného C. Rosem a kol. v Nature, 380, 403-409 (1996).

Aktivita TPPII sa vyhodnocovala s využitím 15 μ M AAF-AMC ako substrátu v 50 mM tlmivého roztoku fosforečnanu draselného s pH 7,5 s 1 mM DTT a 1 mM EGTA. Zlúčeniny sa pridávali až do výslednej koncentrácie DMSO 1 %. Fluorescencia sa merala pri 405 nm. Účinnosť zlúčenín vzorca I sa vyjadrovala hodnotou IC_{50} , tzn. koncentráciou potrebnou na 50% inhibíciu. Zlúčeniny 6, 10, 13, 15, 19, 22, 24, 28, 30, 44, 47, 48, 54, 55, 57, 61, 62, 66, 68, 70, 73, 76, 82, 84, 88, 90, 92, 95, 101, 104, 108, 111, 114, 116, 120, 122, 124, 126, 129, 131, 135, 142 a 144 majú hodnoty IC_{50} nižšie alebo rovné $1 \cdot 10^{-5}$ M.

C.2 Test väzby na receptor mozgu potkanov ako δ -opiát

Samčeka potkanov Wistar (150-250 g, VAF, Charles River, Kingston, NY) boli usmrtené cervikálnou dislokáciou a ich mozgy sa vybrali a ihneď umiestnili do ľadového tlmivého roztoku Tris HCl (50 mM, pH 7,4). Predné mozgy sa oddelili od zvyšku mozgu koronárnou transekcíou, počínajúcou dorzálne od pahorkov a pokračujúcou ventrálne po rozhranie stredného mozgu. Po oddelení sa predné mozgy homogenizovali v tlmivom roztoku Tris v homogenizéri Teflon[®]-glass. Potom sa zriedili na koncentráciu 1 g tkaniva predného mozgu na 100 ml tlmivého roztoku Tris a odstredovali sa pri 39000-násobnom preťažení 10 minút. Pelety sa opäť homogenizovali v rovnakom objeme tlmivého roztoku Tris niekoľkými krátkymi pulzmi homogenizéra Polytron. Táto špeciálna príprava sa použila na testy väzby δ -opiátov. Nasledovala inkubácia δ -selektívnym peptidovým ligandom [³H]DPDPE pri 25 °C, obsah skúmaviek sa prefiltraval cez filtre Whatman GF/B na Brandelovom prístroji. Skúmavky a filtre sa trikrát premyli 4 ml 10 mM

HEPES (pH 7,4) a rádioaktivita filtrov sa určila pomocou scintilačnej kvapaliny Formula 989 (New England Nuclear, Boston, MA) na scintilačnom počítači.

Údaje sa používajú buď na vyrátávanie % inhibície v porovnaní s kontrolnou vzorkou (pokiaľ sa vyhodnocuje iba jedna koncentrácia testovanej zlúčeniny) alebo na vyrátávanie hodnoty K_i (pokiaľ sa testujú koncentrácie v určitom rozmedzí).

% inhibície sa vyráta takto:

$$\left[1 - \left[\frac{(\text{Testovaná zlúčenina dpm} - \text{Kontrolné dpm})}{\text{Celkové dpm} - \text{Kontrolné dpm}} \right] \right] \times 100 \%$$

Hodnota K_i sa vyráta pri použití programu LIGAND (Munson P.J. a Rodbard D., Anal. Biochem. 107: 220-239, 1980) analyzujúceho údaje.

C.3 Test väzby na receptor mozgu potkanov ako μ -opiát

Samčekom potkanov Wistar (150-250 g, VAF, Charles River, Kingston, NY) boli usmrtené cervikálnou dislokáciou a ich mozgy sa vybrali a ihneď umiestnili do ľadového tlmivého roztoku Tris HCl (50 mM, pH 7,4). Predné mozgy sa oddelili od zvyšku mozgu koronárnou transekcíou, počínajúcou dorzálne od pahorkov a pokračujúcou ventrálne po rozhranie stredného mozgu. Po oddelení sa predné mozgy homogenizovali v tlmivom roztoku Tris v homogenizéri Teflon[®]-glass. Potom sa zriedili na koncentráciu 1 g tkaniva predného mozgu na 100 ml tlmivého roztoku Tris a odstredovali sa pri 39000-násobnom preťažení 10 minút. Pelety sa opäť homogenizovali v rovnakom objemu tlmivého roztoku Tris niekoľkými krátkymi pulzmi homogenizéra Polytron. Táto špeciálna príprava sa použila na testy väzby μ -opiátov. Nasledovala inkubácia μ -selektívnym peptidovým ligandom [³H]DAMGO pri 25 °C, obsah skúmaviek sa prefiltroval cez filtre Whatman GF/B na Brandelovom prístroji. Skúmavky a filtre sa trikrát premyli 4 ml 10 mM

HEPES (pH 7,4) a rádioaktivita filtrov sa určila pomocou scintilačnej kvapaliny Formula 989 (New England Nuclear, Boston, MA) na scintilačnom počítači.

Údaje sa používajú buď na vyrátávanie % inhibície v porovnaní s kontrolnou vzorkou (pokiaľ sa vyhodnocuje iba jedna koncentrácia testovanej zlúčeniny) alebo na vyrátávanie hodnoty K_i (pokiaľ sa testujú koncentrácie v určitom rozmedzí).

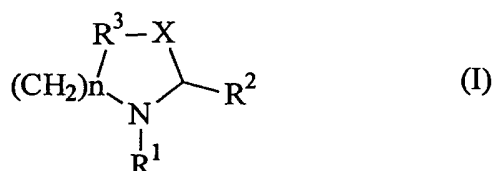
% inhibície sa vyráta takto:

$$\left[1 - \left[\frac{(\text{Testovaná zlúčenina dpm} - \text{Kontrolné dpm})}{\text{Celkové dpm} - \text{Kontrolné dpm}} \right] \right] \times 100 \%$$

Hodnota K_i sa vyráta pri použití programu LIGAND (Munson P.J. a Rodbard D., Anal. Biochem. 107: 220-239, 1980) analyzujúceho údaje.

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Zlúčenina vzorca I



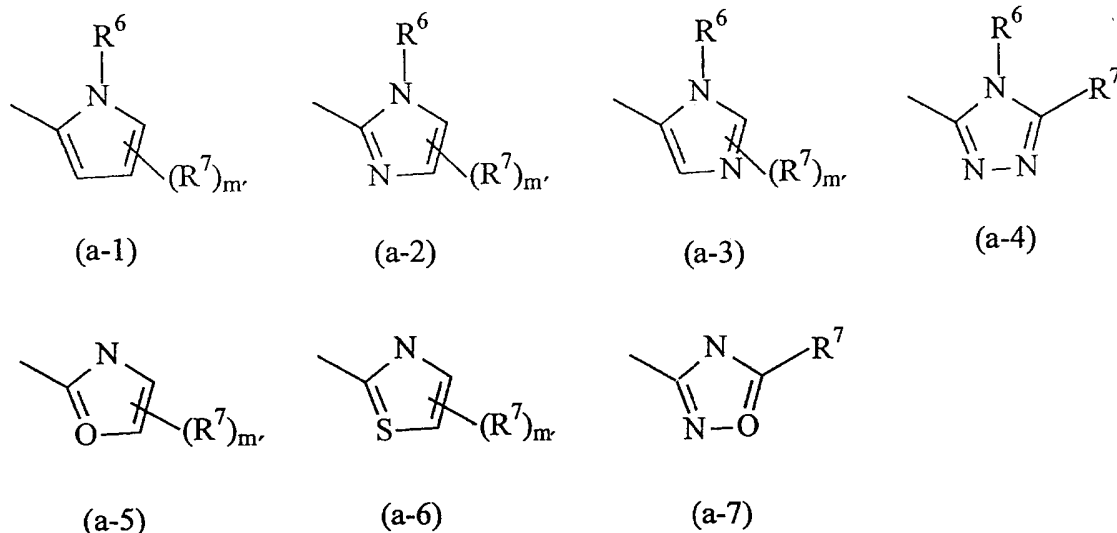
jej stereochemické izoméne formy alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, *vyznačujúca sa tým, že*

n je 0 alebo 1;

X predstavuje O, S alebo $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$, kde m je 0 alebo 1, R^4 a R^5 sú nezávisle od seba vodík alebo C_{1-4} alkyl;

R^1 je C_{1-6} alkylkarbonyl voliteľne substituovaný hydroxylom, C_{1-6} alkyl-oxykarbonylom, amino C_{1-6} alkylkarbonylom, v ktorom skupina C_{1-6} alkyl je voliteľne substituovaná C_{3-6} cykloalkylom, mono a di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-6} alkylkarbonylom, aminokarbonylom substituovaným arylom, C_{1-6} alkylkarbonyloxy C_{1-6} alkylkarbonylom, C_{1-6} alkyloxykarbonylamino C_{1-6} alkylkarbonylom, v ktorom je aminoskupina voliteľne substituovaná C_{1-4} alkylom, aminokyselinovým zvyškom naviazaným na karbonylovú skupinu, C_{1-6} alkylom substituovaným aminoskupinou alebo arylkarbonylom;

R^2 je 5-členný heterocyklus volený z



kde m' je 1 alebo 2;

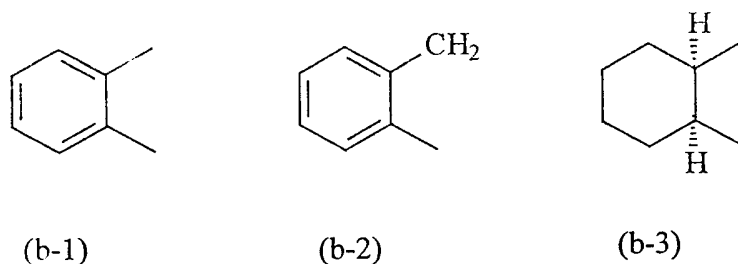
R^6 je vodík alebo C_{1-4} alkyl;

R^7 je nezávisle od seba vodík, halogén, amino, hydroxyl (-OH), trifluórmetyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkyl substituovaný skupinou hydroxy, hydroxykarbonyl, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, aminokarbonyl, mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)aminokarbonyl, amino alebo mono- alebo di(C_{1-4} alkyl)amino, fenyl, aminokarbonyl, hydroxykarbonyl, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, C_{1-4} alkylkarbonyl, alebo C_{1-4} alkyloxykarbonyl C_{1-4} alkylaminokarbonyl;

alebo R^2 je benzimidazol, alebo benzimidazol substituovaný jedným alebo dvoma nezávislými substituentmi vybranými zo skupiny halogén, trifluórmetyl, C_{1-4} alkyl, hydroxyl, hydroxykarbonyl alebo C_{1-4} alkyloxykarbonyl;

R^3 je dvojitý radikál $-CH_2CH_2-$ voliteľne substituovaný halogénom alebo fenylmetylom;

alebo R^3 je dvojitý radikál vzorca



kde (b-1), (b-2) alebo (b-3) môžu byť voliteľne substituované jedným, dvoma alebo tromi od seba nezávislými substituentmi vybranými zo skupiny halogén, hydroxyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, nitro, amino, kyano, trifluórmetyl, fenyl alebo fenyl substituovaný jedným alebo dvoma od seba nezávislými substituentmi vybranými zo skupiny halogén, hydroxyl, kyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, nitro, kyano a trifluórmetyl;

aryl je fenyl alebo fenyl substituovaný aminoskupinou, nitroskupinou alebo hydroxykarbonylom.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, *vyznačujúca sa tým, že* n je 0 a R³ je radikál vzorca (b-1) ľubovoľne substituovaný halogénom alebo skupinou metoxy.

3. Zlúčenina podľa nároku 1, *vyznačujúca sa tým, že* n je 0, R³ je radikál vzorca (b-1) ľubovoľne substituovaný halogénom alebo skupinou metoxy a X je -CH₂ alebo -CH₂CH₂-.

4. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, *vyznačujúca sa tým, že* (a-2), (a-4), (a-6) alebo (a-7).

5. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, *vyznačujúca sa tým, že* R¹ je C₁₋₆alkylkarbonyl, aminoC₁₋₆alkylkarbonyl alebo aminokyselina.

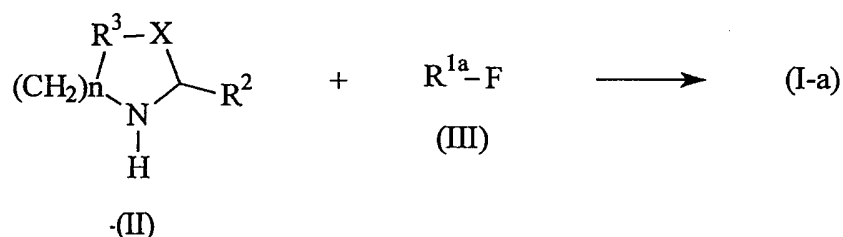
6. Farmaceutická zmes obsahujúca farmaceuticky prijateľný nosič a terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5.

7. Spôsob prípravy farmaceutickej zmesi podľa nároku 6, *vyznačujúci sa tým, že* terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nárokov 1 až 5 sa zmieša s farmaceuticky prijateľným nosičom.

8. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5 použitá ako liek.

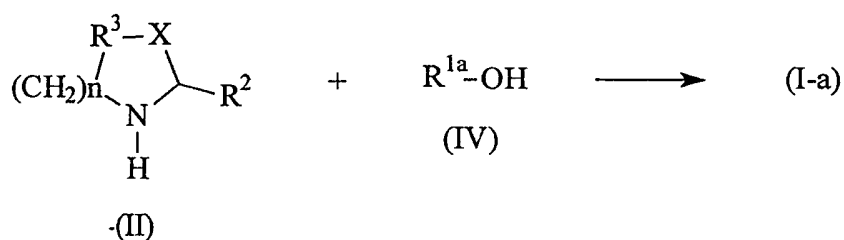
9. Spôsob prípravy zlúčeniny vzorca I, *vyznačujúci sa tým, že*

a) medziprodukt vzorca (II) reaguje s medziproduktom vzorca (III) v inertnom rozpúšťadle a voliteľne v prítomnosti vhodnej bázy za vzniku zlúčenín vzorca (I-a), definovaných ako zlúčeniny vzorca I, v ktorých R^{1a} predstavuje všetky R^1 substituenty okrem C_{1-4} alkylov substituovaných aminoskupinou



alebo

b) medziprodukt vzorca (II) reaguje s medziproduktom vzorca (IV) za vzniku zlúčeniny vzorca (I-a)



kde radikály R^1 , R^2 , R^3 a číslo n v predchádzajúcej schéme sú definované rovnako ako v nároku 1

alebo

c) zlúčeniny vzorca I sa konvertujú medzi sebou v odbore známymi transformačnými reakciami alebo, pokiaľ je to žiadúce, premení sa zlúčenina vzorca I na soľ vzniknutou adíciou kyseliny alebo naopak sa táto soľ

zlúčeniny vzorca I premení na voľnú bázu pridaním alkálie a pokiaľ je to požadované pripraví sa stereochemické izoméne formy zlúčenín vzorca I.