

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04.03.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.04.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/285131**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č. 8/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/IB2002/000660**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/085843**

(21) Číslo dokumentu:

2003-2814

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 C 253/30
C 07 C 255/47
C 07 C 317/44
C 07 D 221/22
C 07 D 317/30

(71) Přihlašovatel:

PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US

(72) Původce:

Singer Robert Alan, Groton, CT, US
McKinley Janson Daniel, Groton, CT, US

(74) Zástupce:

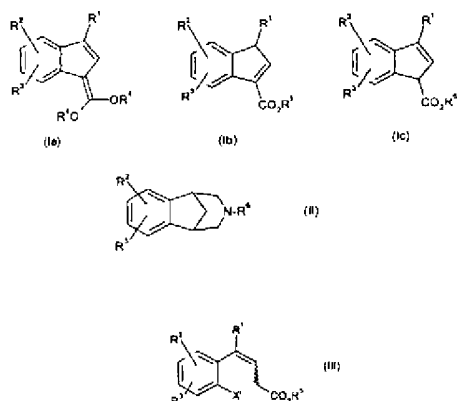
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy 1,3-substituovaných indenů a
aryl-kondezovaných azapolycyklických
sloučenin**

(57) Anotace:

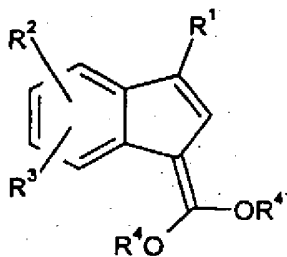
Způsoby přípravy meziproduktů 1,3-substituovaných indenů obecných vzorců Ia, Ib a Ic nebo směsi těchto sloučenin, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají specifický význam, reakcí sloučeniny obecného vzorce III, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 a X' mají specifický význam, v přítomnosti palladiového katalyzátoru a báze. Sloučeniny obecných vzorců Ia, Ib a Ic nebo jejich směsi jsou vhodné pro přípravu sloučenin obecného vzorce II, kde R^2 , R^3 a R^6 mají rovněž specifický význam.



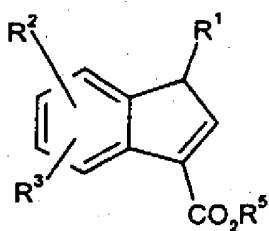
Způsob přípravy 1,3-substituovaných indenů a aryl-kondenzovaných azapolycyklických sloučenin

Oblast techniky

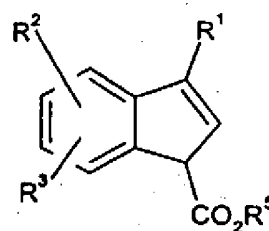
Vynález se vztahuje na způsob přípravy meziproduktů, 1,3-substituovaných indenů obecných vzorců (Ia), (Ib) a (Ic) nebo jejich směsí:



(Ia)



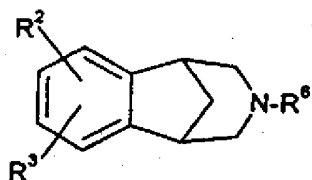
(Ib)



(Ic)

kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají význam uvedený níže.

Sloučeniny obecných vzorců (Ia), (Ib) a (Ic) a jejich směsi jsou vhodné pro přípravu sloučenin obecného vzorce (II):



(II)

kde R^2 , R^3 a R^6 mají níže popsany význam.

Dosavadní stav techniky

Způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce (II) jsou popsány ve WO 99/35131, odpovídající U.S.patentové přihlášce č.j. 09/402,010 podané 28.září 1999 a U.S.patentové přihlášce č.j. 09/514,002 podané 25.února 2000, které jsou obě včleněné do tohoto popisu odkazem. Předložený vynález poskytuje účinnější alternativní způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (II) s použitím palladiem katalyzované cyklizace

vedoucí k tvorbě meziproduktových sloučenin vzorců (Ia), (Ib) a (Ic) které je pak možné dále konvertovat na sloučeniny obecného vzorce (II).

Sloučeniny obecného vzorce (II) se váží na specifická místa nikotinového receptoru acetylcholinu a jsou proto vhodné k modulaci cholinergních funkcí. Uvedené sloučeniny jsou vhodné k léčení zánětlivých onemocnění střev (zahrnujících, ale bez omezení jen na uvedená onemocnění, ulcerózní kolitidu, gangrenózní pyodermii a Crohnovu chorobu), syndromu dráždivého tračníku, spastické dystonie, chronické bolesti, akutní bolesti, celiakální sprue, pouchitis, vasokonstrikce, úzkosti, panické poruchy, deprese, bipolární choroby, autismu, poruch spánku, syndromu jet lag, amyotrofické laterální sklerózy (ALS), kognitivní dysfunkce, hypertenze, bulimie, anorexie, obezity, srdečních arytmií, hypersekrece žaludeční kyseliny, vředů, feochromocytomu, progresivní supranukleární obrny, návyků a závislostí na chemické látky (např. návyku nebo závislosti na nikotin (a/nebo tabákové výrobky), alkohol, benzodiazepiny, barbituráty, opioidy nebo kokain), bolestí hlavy, migrény, mrtvice, traumatu mozku (TBI), obsesivní kompulzivní choroby (OCD), psychóz, Huntingtonovy chorey, tarditivní dyskineze, hyperkineze, dyslexie, schizofrenie, multiinfarktové demence, snížení kognitivních schopností spojené s věkem, epilepsie zahrnující epilepsie s absenčními petit mal záchvaty, senilní demence Alzheimerova typu (AD), Parkinsonovy choroby (PD), hyperaktivitní poruchy pozornosti (ADHD) a Tourettova syndromu.

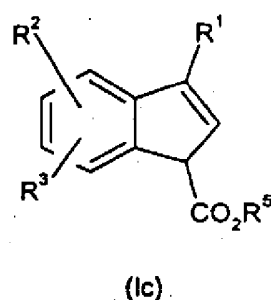
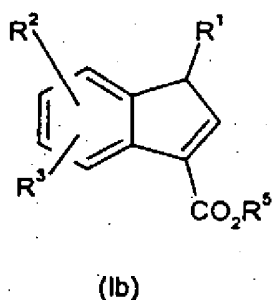
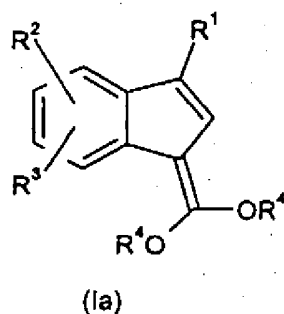
Sloučeniny podle vynálezu je možné rovněž použít ve spojení s antidepresivními prostředky jako je například tricyklické antidepresivum nebo inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SRI) k léčení jak úbytku kognitivních funkcí tak

21.05.04

deprese spojených s AD, PD, mrtvicí, Huntingtonovou choreou nebo traumatem mozku (TBI); ve spojení s muskarinovými agonisty ke stimulaci jak centrálních muskarinových tak nikotinových receptorů k léčení například ALS, kognitivní dysfunkce, úbytku kognitivních schopností spojených s věkem, AD, PD, mrtvice, Huntingtonovy chorey a TBI; ve spojení s neurotrofními faktory jako je NGF k maximalizaci cholinergního účinku při léčbě například ALS, kognitivní dysfunkce, úbytku kognitivních schopností spojených s věkem, AD, PD, mrtvice, Huntingtonovy chorey a TBI; nebo ve spojení s prostředky které zpomalují nebo zastavují AD jako jsou prostředky zvyšující kognitivní schopnosti, inhibitory agregace amyloidu, inhibitory sekretasy, inhibitory tau-kinasy, neuronální protizánětlivé prostředky a s prostředky pro terapii s účinky obdobnými estrogenové terapii.

Podstata vynálezu

Vynález se vztahuje na způsob přípravy libovolné meziproduktové sloučeniny ze skupiny zahrnující 1,3-substituované indeny obecných vzorců (Ia), (Ib) a (Ic) nebo jejich směsi:



kde R^2 a R^3 každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, $-SO_q(C_1-C_6)\text{alkyl}$ kde q znamená 0, 1 nebo 2, $((C_1-C_6)\text{alkyl})_2\text{amino-}$, $-CO_2R^7$, $-CONR^8R^9$,

21.05.04

-SO₂NR¹⁰R¹¹, aryl-(C₀-C₃)alkyl- nebo aryl-(C₀-C₃)alkyl-O kde uvedený aryl se zvolí ze skupiny zahrnující fenylovou a naftylovou skupinu, heteroaryl-(C₀-C₃)alkyl- nebo heteroaryl-(C₀-C₃)alkyl-O- kde uvedená heteroarylová skupina se zvolí ze skupiny zahrnující pěti- až sedmičlenné aromatické kruhy obsahující jeden až čtyři heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru; X²(C₀-C₆)alkyl- a X²(C₁-C₆)alkoxy-(C₀-C₆)alkyl-, kde X² nemá žádný význam nebo X² znamená skupinu (C₁-C₆)alkylmino- nebo ((C₁-C₆)alkyl)₂amino- a kde (C₀-C₆)alkylové nebo (C₁-C₆)alkoxy-(C₀-C₆)alkylové části uvedených X²(C₀-C₆)alkylových a X²(C₁-C₆)alkoxy-(C₀-C₆)alkylových skupin obsahují nejméně jeden atom uhlíku, a kde jeden až tři atomy uhlíku v uvedených (C₀-C₆)alkylových nebo (C₁-C₆)alkoxy-(C₀-C₆)alkylových částech mohou být případně nahrazené atomem ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru s tou výhradou, že kterékoliv dva takové heteroatomy musí být oddělené nejméně dvěma atomy uhlíku, a kde kterákoliv z alkylových skupin uvedených (C₀-C₆)alkylových nebo (C₁-C₆)alkoxy-(C₀-C₆)alkylových skupin může být případně substituovaná dvěma až sedmi atomy fluoru a kde jeden z atomů uhlíku každé z alkylových částí uvedených aryl-(C₀-C₃)alkylových nebo heteroaryl-(C₀-C₃)-alkylových skupin může být případně nahrazený atomem kyslíku, dusíku nebo síry, a kde každá z výše uvedených arylových a heteroarylových skupin může být případně substituovaná jedním nebo více substituenty, výhodně žádnou až dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující (C₁-C₆)alkyl případně substituovaný jedním až sedmi atomy fluoru, skupinu (C₁-C₆)alkoxy případně substituovanou dvěma až sedmi atomy fluoru, chlor, fluor, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-, -CO₂R⁷, -CONR⁸R⁹, a -SO₂NR¹⁰R¹¹;

nebo R² a R³ společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří čtyřčlenný až sedmičlenný monocyklický nebo

desetičlenný až čtrnáctičlenný bicyklický, karbocyklický kruh, který může být nasycený nebo nenasycený, kde jeden až tři nekondenzované atomy uhlíku v uvedených monocyklických kruzích a jeden až pět atomů uhlíku v uvedených bicyklických kruzích které nejsou částí benzo-kruhu ve struktuře podle vzorce (II), může být případně a nezávisle nahrazených dusíkem, kyslíkem nebo sírou, a kde uvedené monocyklické a bicyklické kruhy mohou být případně substituované jedním nebo více substituenty, výhodně žádnou až dvěma substitučními skupinami v případě monocyklických skupin a žádnou až třemi substitučními skupinami v případě bicyklických kruhů, nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující (C_0-C_6) alkyl- nebo (C_1-C_6) alkoxy- (C_0-C_6) alkyl- kde celkový počet atomů uhlíku nepřevyšuje šest a kde kterákoli z alkylových částí uvedených skupin může být případně substituovaná jedním až sedmi atomů fluoru; oxo, fluor, chlor, $((C_1-C_6)alkyl)_2amino-$, $-CO_2R^7$, $-CONR^8R^9$ a $-SO_2NR^{10}R^{11}$;

každý ze substituentů R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} a R^{11} nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík a (C_1-C_6) alkyl, nebo R^8 a R^9 , nebo R^{10} a R^{11} společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří pyrrolidinový, piperidinový, morfolinový, azetidinový, piperazinový, $-N-(C_1-C_6)alkylpiperazinový$ nebo thiomorfolinový kruh, nebo thiomorfolinový kruh ve kterém kruhový atom síry je nahrazený sulfoxidem nebo sulfonem; a

každý substituent X nezávisle znamená (C_1-C_6) alkylenovou skupinu;

R^5 znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu nebo $Si(R^{12})_3$;

21.05.04

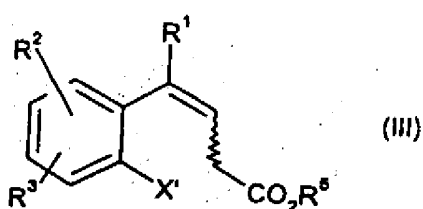
R^1 znamená skupinu odnímající elektrony zvolenou ze skupiny zahrnující kyan, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, aryl, nitro, trifluormethyl a sulfonyl;

každý substituent R^4 nezávisle znamená H, C_1-C_6 , $H(L_3)N^+$ nebo kation kovu zahrnující kationty Na, K, Li nebo Cs; nebo dvě skupiny R^{11} společně tvoří C_2-C_3 alkylenový můstek;

každá skupina L nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1-C_6 alkyl, fenyl nebo benzyl; a

každá skupina R^{12} nezávisle znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu nebo fenylovou skupinu;

kde uvedený způsob přípravy obsahuje stupeň zahrnující reakci sloučeniny obecného vzorce (III)



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^5 mají význam uvedený výše; a X' znamená jod, brom, chlor nebo OSO_2R^{13} , kde R^{13} znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující (C_1-C_6) alkyl, $Si((C_1-C_6)alkyl)_3$ nebo $Si(fenyl)_3$, v přítomnosti palladiového (0) katalyzátoru a baze.

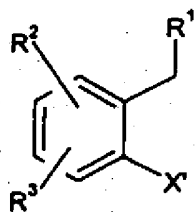
Výhodné provedení výše uvedeného způsobu přípravy indenů je provedení, ve kterém palladiový katalyzátor se připraví spojením palladiové sloučeniny zvolené ze skupiny zahrnující palladium(II)-acetát, palladium(II)-chlorid, bisacetonitrilpalladium(II)-chlorid, bisbenzonitrilpalladium(II)-chlorid, palladium(II)-bromid, tris(dibenzyliden-

21.05.04

aceton)dipalladium(0); ještě výhodněji se použije palladium(II)-acetát; a fosfinového ligandu zvoleného ze skupiny zahrnující dicyklohexylfenylfosfin, tricyklohexylfosfin, tri(terc-butyl)fosfin, triisopropylfosfin, tripropylfosfin, triisobutylfosfin, tributylfosfin, tri(o-tolyl)fosfin, trifenylfosfin, 2-(dicyklohexylfosfino)bifenyl nebo 2-dicyklohexylfosfino-2'-(N,N-dimethylamino)bifenyl; ještě výhodněji se použije tricyklohexylfosfin nebo tri(terc-butyl)fosfin. Další výhodné provedení tohoto stupně je provedení v přítomnosti baze zvolené ze skupiny zahrnující natrium-terc-butoxid, kalium-terc-butoxid, natrium-terc-pentoxid, natrium-ethoxid, uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan cesný, hydrid lithný a hydrid draselný; ještě výhodněji se baze zvolí ze skupiny zahrnující natrium-terc-butoxid a natrium-terc-pentoxid. Další výhodný aspekt vynálezu zahrnuje provedení, ve kterém se výše uvedený způsob provede v rozpouštědle zvoleném ze skupiny 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,2-diethoxyethan, 1,4-dioxan, toluen, N-methylpyrrolidinon, dimethylacetamid a dimethylformamid; ještě výhodněji se uvedené rozpouštědlo zvolí ze skupiny zahrnující 1,2-dimethoxyethan a tetrahydrofuran. Kromě toho se výše uvedený způsob přípravy výhodně provede při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do 120 °C; ještě výhodněji se provede při teplotě v rozmezí 40 až 90 °C po dobu od 1 do 48 hodin; a ještě výhodněji po dobu 8 hodin.

Další provedení způsobu přípravy kteréhokoli z meziproductů obecných vzorců (Ia), (Ib) a (Ic) a jejich směsí zahrnuje způsob bezprostředně popsany výše který dále obsahuje předřazený stupeň zahrnující reakci sloučeniny obecného vzorce (IV):

21.05.04



(IV)

kde X' znamená jod, brom, chlor nebo $\text{OSO}_2\text{R}^{13}$, kde R^{13} znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $\text{Si}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl})_3$ nebo $\text{Si}(\text{fenyl})_3$, se sloučeninou obecného vzorce (V):



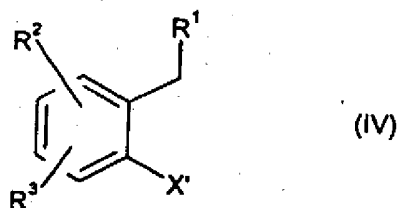
(V)

kde R^5 má význam uvedený výše; v přítomnosti baze.

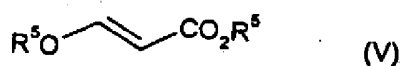
Výhodné provedení výše uvedeného kondenzačního stupně je provedení, ve kterém se reakce provede v rozpouštědle zvoleném ze skupiny zahrnující tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan, 1,2-diethoxyethan, 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, methylenchlorid, 1,2-dichlormethan, methanol, ethanol, isopropanol a propanol; ještě výhodněji se rozpouštědlo zvolí ze skupiny zahrnující tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran a 1,2-dimethoxyethan. Další výhodné provedení vynálezu je provedení ve kterém se baze která se použije v tomto stupni zvolí ze skupiny zahrnující natrium-terc-butoxid, kalium-terc-butoxid, natrium-methoxid, natrium-ethoxid, natrium-terc-pentoxid uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, lithium-diisopropylamid, lithium-bis(trimethylsilyl)amid, natrium-bis(trimethylsilyl)amid, kalium-bis(trimethylsilyl)amid, hydrid sodný a hydrid lithný; ještě výhodněji se uvedená baze zvolí ze skupiny zahrnující natrium-terc-butoxid, natrium-ethoxid a natrium-methoxid. Dále, výhodně se uvedený způsob

provede při teplotě v rozmezí $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, ještě výhodněji při teplotě v rozmezí $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně po 1 až 24 hodin, ještě výhodněji v průběhu 6 hodin.

Výhodnější provedení vynálezu zahrnuje způsob přípravy kteréhokoli z meziproduktů obecných vzorců (Ia), (Ib) a (Ic) a jejich směsí tandemovou kondenzací a palladiem katalyzovanou cyklizací zahrnující v jednom reakčním stupni reakci sloučeniny obecného vzorce (IV)



kde X' znamená jod, brom, chlor nebo OSO_2R^{13} , kde R^{13} znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_6)\text{alkyl}$, $\text{Si}((\text{C}_1\text{--}\text{C}_6)\text{alkyl})_3$ nebo $\text{Si}(\text{fenyl})_3$, se sloučeninou obecného vzorce (V):



kde R^5 má význam uvedený výše; v přítomnosti baze a palladiového(0) katalyzátoru.

Výhodně se uvedený jeden reakční stupeň zahrnující tandemovou kondenzací a palladiem katalyzovanou cyklizací provede způsobem, při kterém se nejprve sloučeniny obecných vzorců (IV) a (V) rozpustí v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan, 1,2-diethoxyethan, 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, methylenchlorid, 1,2-dichlormethan, výhodně se rozpouštědlo zvolí ze skupiny zahrnující tetrahydrofuran, 2-methyltetra-

21.05.04

hydrofuran a 1,2-dimethoxyethan, a pak se získaný roztok přidá ke směsi obsahující jak bazi tak palladiový(0) katalyzátor v jednom z výše uvedených rozpouštědel. Výhodně se baze zvolí ze skupiny zahrnující natrium-terc-butoxid, kalium-terc-butoxid, natrium-methoxid, natrium-ethoxid, natrium-terc-pentoxid, uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan cesný, lithium-diisopropylamid, lithium-bis(trimethylsilyl)amid, natrium-bis(trimethylsilylamid) kalium-bis(trimethylsilyl)amid, hydrid sodný a hydrid lithný; ještě výhodněji se uvedená baze zvolí ze skupiny zahrnující natrium-terc-butoxid, natrium-ethoxid a natrium-methoxid. Palladiový katalyzátor se výhodně připraví spojením palladiové sloučeniny zvolené ze skupiny zahrnující palladium(II)-acetát, palladium(II)-chlorid, bisacetonitrilpalladium(II)-chlorid, bisbenzonitrilpalladium(II)-chlorid, palladium(II)-bromid, tris(dibenzyliden aceton)dipalladium(0); a ještě výhodněji se použije palladium(II)-acetát; a fosfinového ligandu jako jsou ligandy ze skupiny zahrnující dicyklohexylfenylfosfin, tricyklohexylfosfin, tri(terc-butyl)fosfin, triisopropylfosfin, tripropylfosfin, triisobutylfosfin, tributylfosfin, tri(o-tolyl)fosfin, trifenylfosfin, 2-(dicyklohexylfosfino)bifenyl nebo 2-dicyklohexylfosfino-2'-(N,N-dimethylamino)bifenyl; ještě výhodněji se použije tricyklohexylfosfin nebo tri(terc-butyl)fosfin. Výhodně se výše uvedený jednostupňový způsob přípravy indenů provede při teplotě v rozmezí -78°C až 50°C ; ještě výhodněji při teplotě v rozmezí 0°C až 30°C , v časovém rozmezí od 1 do 24 hodin, výhodněji od 1 do 5 hodin s následným zahříváním při teplotě v rozmezí 25°C až 120°C ; výhodněji při teplotě v rozmezí 40°C až 90°C po 1 až 24 hodin, výhodně po dobu 8 hodin.

Výhodné provedení vynálezu se vztahuje na způsoby přípravy kterékoli sloučeniny obecného vzorce (Ia), (Ib) a

21.05.04

(Ic) a jejich směsí, kde jeden nebo oba z R^2 a R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, (C_1-C_6) alkoxy, CF_3 , fluor nebo C_2F_5 a R^1 znamená CN. Ve výhodnějším provedení R^2 a R^3 každý znamená H; R^1 znamená CN; a X' znamená Br. R^6 ve sloučenině obecného vzorce (V) výhodně znamená methylovou nebo ethylovou skupinu.

Vynález se rovněž vztahuje na 1,3-substituované indeny obecných vzorců (Ia), (Ib) a (Ic). Výhodné indeny podle vynálezu zahrnují níže uvedené sloučeniny:

3-(hydroxymethoxymethylen)-5-trifluormethyl-3H-inden-1-karbonitril, sodná sůl;

3-(hydroxymethoxymethylen)-3H-inden-1-karbonitril, sodná sůl;

3-(ethoxyhydroxymethylen)-3H-inden-1-karbonitril, sodná sůl;

3-(ethoxyhydroxymethylen)-5,6-dimethoxy-3H-inden-1-karbonitril, sodná sůl;

3-(hydroxyethoxymethylen)-5-trifluormethyl-3H-inden-1-karbonitril, sodná sůl;

3-(ethoxyhydroxymethylen)-7-fluor-3H-inden-1-karbonitril, sodná sůl;

3-(ethoxyhydroxymethylen)-5-fluor-3H-inden-1-karbonitril, sodná sůl;

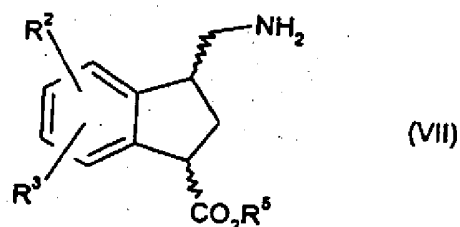
21.05.04

3-[1,3]dioxolan-2-yliden-5-trifluormethyl-3H-inden-1-karbonitril;

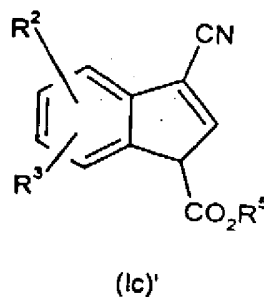
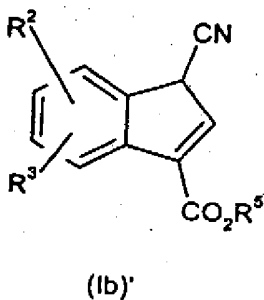
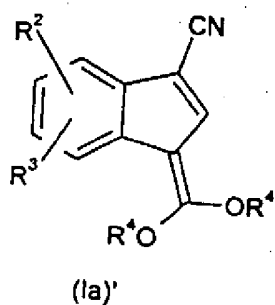
3-[1,3]dioxolan-2-yliden-3H-inden-1-karbonitril; a

ethylester 3-benzensulfonyl-3H-inden-1-karboxylové kyseliny.

Vynález se rovněž vztahuje na způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (VII):



kde R^2 , R^3 a R^5 mají význam uvedený výše; kde uvedený způsob zahrnuje způsob popsany výše vedoucí k přípravě libovolných sloučenin obecných vzorců (Ia), (Ib) a (Ic) ve kterých R^1 znamená CN a jejich směsí; a dále zahrnuje stupeň (A) spočívající v podrobení sloučeniny obecného vzorce (Ia)', (Ib)', a (Ic)' nebo jejich směsí:



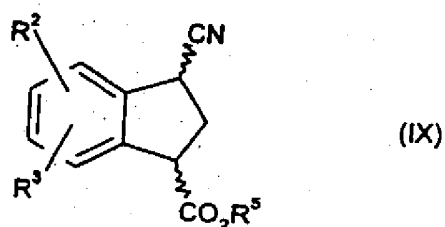
podmínkám pro hydrogenolýzu.

Výhodné provedení vynálezu zahrnuje provedení, ve kterém podmínky hydrogenace ve stupni (A) jsou výhodně rovněž podmínky vhodné k uskutečnění požadované redukce, přičemž

hydrogenační katalyzátory a podmínky hydrogenace jsou v oboru známé a jsou v literatuře jako je Comprehensive Organic Synthesis, Vol.8, "Reduction", editoři B.M.Trost a Ian Fleming (Pergamon Press N.Y. 1991) popsané. Nicméně ve výhodném provedení vynálezu se hydrogenolýza ve stupni (A) provede s použitím hydrogenačního katalyzátoru zvoleného ze skupiny zahrnující palladium na uhlíku, hydroxid palladnatý na uhlíku, platinu na uhlíku, oxid platiny a oxid platiny na uhlíku; ještě výhodněji se uvedený katalyzátor zvolí ze skupiny zahrnující 5% palladium na uhlíku, 10% palladium na uhlíku a 5% platinu na uhlíku; v přítomnosti kyseliny zvolené ze skupiny zahrnující kyselinu sírovou, kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu methansulfonovou, kyselinu toluensulfonovou, kyselinu trifluoroctovou, kyselinu octovou, kyselinu mravenčí, kyselinu fosforečnou a kyselinu chloristou, a ještě výhodněji se uvedená kyselina zvolí ze skupiny zahrnující kyselinu sírovou, kyselinu methansulfonovou a směs libovolných kyselin uvedených výše. Rozpouštědlo pro hydrogenolýzu se výhodně zvolí ze skupiny zahrnující methanol, ethanol, isopropanol, butanol, propanol, ethyl-acetát, isopropyl-acetát, tetrahydrofuran, toluen, ethylenglykol a směs libovolných výše uvedených rozpouštědel; ještě výhodněji se uvedené rozpouštědlo zvolí ze skupiny zahrnující ethyl-acetát, methanol, ethanol a propanol. Hydrogenolýza (stupeň A) se výhodně provede v atmosféře vodíku o tlaku až do 7 atmosfér (přibližně 100 psi tj. 689,5 kPa), výhodněji 3 až 4 atmosfér (asi 50 psi tj. 344,7 kPa) v průběhu 1 až 24 hodin, výhodněji 6 hodin. Dále, stupeň (iii) se výhodně provede při teplotě v rozmezí 0 až 60 °C, výhodněji při teplotě v rozmezí 20 až 40 °C.

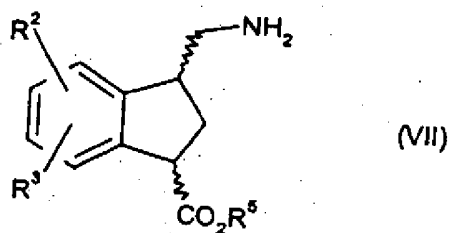
Vynález se rovněž vztahuje na způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (VII) jak je popsáno výše s tím, že stupeň (A) je nahrazený dvěma samostatnými stupni zahrnujícími

a) podrobení kterékoli ze sloučenin obecných vzorců (Ia)', (Ib)' a (Ic)' nebo jejich směsi hydrogenolýze za tvorby sloučeniny obecného vzorce (IX):



kde R^2 , R^3 a R^5 mají výše uvedený význam; a

b) následné podrobení sloučeniny obecného vzorce (IX) redukčním podmínkám a získání sloučeniny obecného vzorce (VII):



kde R^2 , R^3 a R^5 mají výše uvedený význam.

Podmínky hydrogenace ve stupních (a) a (b) jsou výhodně podmínky vhodné k uskutečnění požadované redukce, přičemž hydrogenační katalyzátory a podmínky hydrogenace jsou v oboru známé a jsou v literatuře jako je Comprehensive Organic Synthesis, Vol.8, "Reduction", editoři B.M.Trost a Ian Fleming (Pergamon Press N.Y. 1991) popsané. Nicméně ve výhodném provedení vynálezu podmínky hydrogenolýzy ve stupni (a) pro redukci libovolné ze sloučenin obecných vzorců (Ia)', (Ib)' a (Ic)' nebo jejich směsi na sloučeninu obecného vzorce (IX) zahrnují použití hydrogenačního katalyzátoru zvoleného ze skupiny zahrnující palladium na uhlíku, hydroxid palladnatý na

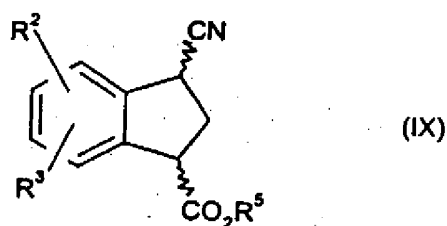
uhlíku, platinu na uhlíku, oxid platiny a oxid platiny na uhlíku; ještě výhodněji se uvedený katalyzátor zvolí ze skupiny zahrnující 5% palladium na uhlíku, 10% palladium na uhlíku a 5% platinu na uhlíku; případně v přítomnosti kyseliny jako je kyselina octová, kyselina mravenčí, kyselina benzoová nebo kyselina salicylová; ještě výhodněji se použije kyselina mravenčí nebo kyselina octová; reakce se provede v rozpouštědle jako je methanol, ethanol, isopropanol, butanol, propanol, ethyl-acetát, isopropyl-acetát, tetrahydrofuran, toluen, nebo směs libovolných výše uvedených rozpouštědel; ještě výhodněji se uvedené rozpouštědlo zvolí ze skupiny zahrnující methanol a ethanol; reakce se provede v atmosféře vodíku o tlaku až do 7 atmosfér (přibližně 100 psi tj. 689,5 kPa), výhodněji 3 až 4 atmosfér (asi 50 psi tj. 344,7 kPa) v průběhu 1 až 48 hodin, výhodněji 12 hodin. Dále, se tento stupeň (iii) výhodně provede při teplotě v rozmezí 0 až 60 °C, výhodněji při teplotě v rozmezí 20 až 30 °C.

Další výhodné provedení vynálezu je provedení, ve kterém se redukční podmínky ve stupni (b) vedoucí k redukci nitrilové sloučeniny obecného vzorce (IX) na sloučeninu obecného vzorce (VII) zahrnují zpracování s hydrogenačním katalyzátorem zvoleným ze skupiny zahrnující palladium na uhlíku, hydroxid palladnatý na uhlíku, platinu na uhlíku, oxid platiny a oxid platiny na uhlíku; ještě výhodněji se uvedený katalyzátor zvolí ze skupiny zahrnující 5% palladium na uhlíku, 10% palladium na uhlíku a 5% platinu na uhlíku; v přítomnosti kyseliny zvolené ze skupiny zahrnující kyselinu sírovou, kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu methansulfonovou, kyselinu toluensulfonovou, kyselinu trifluorooctovou, kyselinu octovou, kyselinu mravenčí, kyselinu fosforečnou a kyselinu chloristou, výhodněji se uvedená kyselina zvolí ze skupiny zahrnující kyselinu sírovou, kyselinu methansulfonovou a směs libovolných

21.05.04

kyselin uvedených výše; reakce se provede v rozpouštědle zvoleným ze skupiny zahrnující methanol, ethanol, isopropanol, butanol, propanol, ethyl-acetát, isopropyl-acetát, tetrahydrofuran, toluen, nebo směs libovolných výše uvedených rozpouštědel; výhodně se uvedené rozpouštědlo zvolí ze skupiny zahrnující methanol a ethanol; reakce se provede v atmosféře vodíku o tlaku až do 7 atmosfér (přibližně 100 psi tj. 689,5 kPa), výhodněji 3 až 4 atmosfér (asi 50 psi tj. 344,7 kPa) v průběhu 1 až 48 hodin, výhodně 6 hodin. Dále se výše uvedený stupeň výhodně provede při teplotě v rozmezí 0 až 60 °C; výhodněji při teplotě v rozmezí 20 až 40 °C.

Vynález se rovněž vztahuje na sloučeniny obecného vzorce (IX):



kde R², R³ a R⁵ mají význam uvedený výše. Zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce (IX) jsou:

ethylester 3-kyanindan-1-karboxylové kyseliny;

ethylester 6-trifluormethyl-3-kyanindan-1-karboxylové kyseliny;

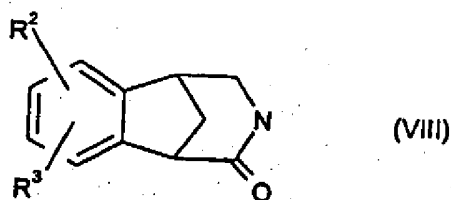
ethylester 5,6-dimethoxy-3-kyanindan-1-karboxylové kyseliny;

ethylester 4-fluor-3-kyanindan-1-karboxylové kyseliny;

ethylester 6-fluor-3-kyanindan-1-karboxylové kyseliny; a

ethylester 3-benzensulfonyl-3-kyanindan-1-karboxylové kyseliny.

Vynález se rovněž vztahuje na způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (VIII):



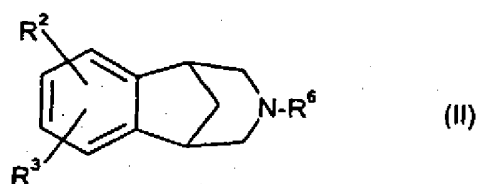
který zahrnuje stupně vedoucí k přípravě sloučenin obecného vzorce (VII) popsané bezprostředně výše; a který dále zahrnuje stupeň

(B) zahrnující podrobení sloučeniny obecného vzorce (VII) bazickým podmínkám vedoucím k amidové cyklizaci.

Výhodný způsob podle vynálezu je v tomto případě způsob ve kterém bazické podmínky ve stupni (B) zahrnují zpracování s bází zvolenou ze skupiny zahrnující natrium-terc-butoxid, natrium-methoxid, natrium-ethoxid, hydroxid sodný, kalium-terc-butoxid, kalium-methoxid, kalium-ethoxid, hydroxid draselný, uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, hydrid sodný, triethylamin, methylimidazol, lutidin, pyridin, methylnorfolin, ethylnorfolin nebo diisopropylethylamin; ještě výhodněji se jako báze použije natrium-terc-butoxid nebo natrium-methoxid; reakce se provede v rozpouštědle zvoleném ze skupiny zahrnující methanol, ethanol, isopropanol, propanol, butanol, ethylenglykol, ethyl-acetát, acetonitril, toluen, vodu a libovolnou směs uvedených rozpouštědel; ještě výhodněji se rozpouštědlo zvolí ze skupiny zahrnující methanol, ethanol,

propanol nebo směs methanolu, ethanolu nebo propanolu. Výhodně se stupeň (iv) provede při teplotě v rozmezí 0 až 120 °C, ještě výhodněji při teplotě místnosti, výhodně v časovém rozmezí 30 minut až 72 hodin, ještě výhodněji v rozmezí 6 až 12 hodin.

Vynález se rovněž vztahuje na přípravu sloučenin obecného vzorce (II):



kde R⁶ znamená vodík; a R² a R³ mají význam popsany výše; kde uvedený způsob přípravy zahrnuje výše uvedené stupně vedoucí k přípravě sloučenin obecného vzorce (VIII); a dále zahrnuje stupeň (C), ve kterém se karbonylová skupina sloučeniny obecného vzorce (VIII) redukuje redukčním prostředkem a připraví se tak sloučenina obecného vzorce (II).

Ve výhodném provedení vynálezu se výše uvedený redukční stupeň (C) provede s redukčním prostředkem zvoleným ze skupiny zahrnující boran-tetrahydrofuranový komplex, diboran, boran-dimethylsulfoxidový komplex, hydrid lithno-hlinitý a kombinaci tetrahydroboritanu sodného a fluoridu boritého; ještě výhodněji se jako redukční prostředek použije buď komplex boran-tetrahydrofuran nebo kombinace tetrahydroboritanu sodného a fluoridu boritého. Výhodně se redukční stupeň provede v rozpouštědle zvoleném ze skupiny zahrnující tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan, 1,2-diethoxyethan, 2-methyltetrahydrofuran, 1,4-dioxan a methyl(terc-butyl)ether; ještě výhodněji se jako rozpouštědlo použije tetrahydrofuran. Výhodně se redukce provede při teplotě v rozmezí 0 až 80 °C;

ještě výhodněji při teplotě 50 °C; v průběhu od 1 do 24 hodin; výhodně během 5 hodin.

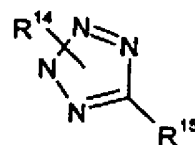
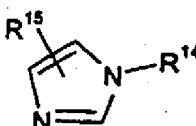
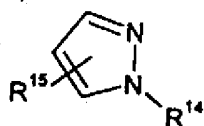
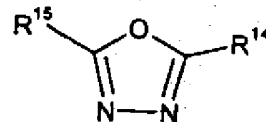
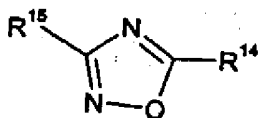
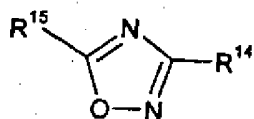
Ve výhodném provedení vynálezu se pak produkt obecného vzorce (II) izoluje odstraněním rozpouštědla. Ještě výhodněji se produkt izoluje krystalizací ve formě soli, nejvýhodněji ve formě soli s kyselinou jako je kyselina toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina chlorovodíková, kyselina šťavelová, kyselina citronová nebo kyselina octová; ještě výhodněji ve formě s kyselinou toluensulfonovou, v rozpouštědle jako je isopropanol, hexan, aceton, ethyl-acetát, methyl(ethyl)keton nebo toluen, ještě výhodněji se zvolí isopropanol nebo ethyl-acetát.

Vynález se dále vztahuje na způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (II) jak je popsáno výše, kde R^6 znamená $R^{6'}$ a $R^{6'}$ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující (C_1-C_6) alkyl, nekonjugovaný (C_3-C_6) alkenyl, benzyl, $-(C_1-C_6)$ alkyl-CHO, $-(C_1-C_6)$ alkyl-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl nebo $-CH_2CH_2-O-(C_1-C_4)$ alkyl; kde uvedený způsob zahrnuje stupně popsané výše pro přípravu sloučeniny obecného vzorce (II) kde R^6 znamená H; a dále zahrnuje stupeň (D) zahrnující reakci produktu připraveného ve stupni(v) se sloučeninou obecného vzorce $R^{6'}-Y$, kde Y znamená odštěpitelnou skupinu jako je chlor, brom, jod nebo mesylátová skupina.

Vynález se dále vztahuje na způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (II) jak je popsáno výše, kde R^6 znamená $(CH_2)-R^{6''}$, kde $R^{6''}$ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující (C_1-C_5) alkyl, nekonjugovaný (C_3-C_6) alkenyl, fenylyl, $-(C_1-C_5)$ alkyl-CHO, $-(C_1-C_5)$ alkyl-(C=O)-(C₁-C₆)alkyl nebo $-CH_2-O-(C_1-C_4)$ alkyl, kde uvedený způsob zahrnuje stupeň, ve kterém se sloučenina obecného vzorce (II) (ve které R^6 znamená

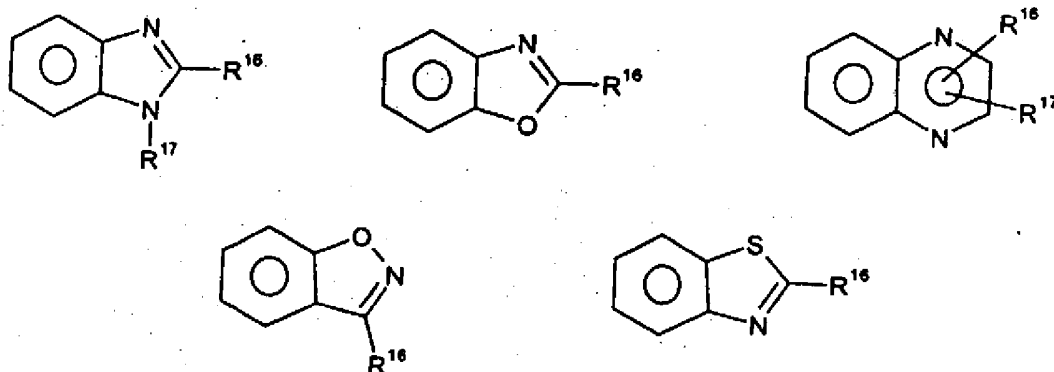
H) podrobí za podmínek redukční aminace reakci se sloučeninou obecného vzorce $R^{6''}$ -CHO. Podmínky redukční aminace použité v tomto způsobu výhodně zahrnují buď katalytickou hydrogenaci nebo zpracování s různými hydridovými prostředky v rozpouštědle pro reakci inertním. Výhodněji se katalytická hydrogenace provede v přítomnosti kovového katalyzátoru jako je palladium nebo Raneyův nikl. Nejvýhodněji se zpracování za podmínek redukční aminace provede s použitím hydridového prostředku zvoleného ze skupiny zahrnující hydridy boru jako je tetrahydroboritan sodný ($NaBH_4$), kyantrihydroboritan sodný ($NaBH_3CN$) a triacetoxyhydroboritan sodný ($NaB(OAc)_3H$), borany, prostředky na bázi aluminia a trialkylsilany, ve vhodném rozpouštědle zvoleném z polárních rozpouštědel jako je methanol, ethanol, dichlormethan, tetrahydrofuran (THF), dioxan a ethyl-acetát. Výhodně se výše uvedená redukční aminace provede při teplotě v rozmezí od $-78\text{ }^{\circ}C$ do teploty zpětného toku rozpouštědla, výhodněji při teplotě od $0\text{ }^{\circ}C$ do $25\text{ }^{\circ}C$ v průběhu 5 minut až 48 hodin, nejvýhodněji v průběhu 0,5 hodiny až 12 hodin.

Příklady výhodných heteroarylových skupin v rámci definice substituentů R^2 a R^3 jsou následující: thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrimidyl, thiazolyl, tetrazolyl, isothiazolyl, triazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, pyrrolyl a skupiny uvedené níže:



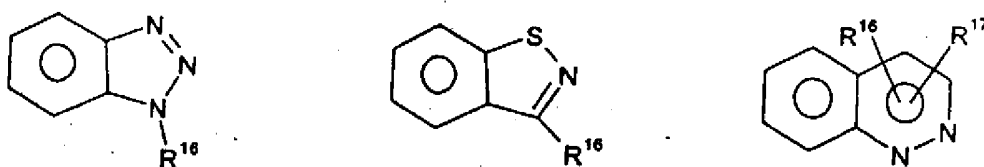
kde jeden z R^{14} a R^{15} znamená vodík nebo (C_1-C_6) alkylovou skupinu a druhý znamená vazbu na benzenový kruh sloučeniny vzorce (II).

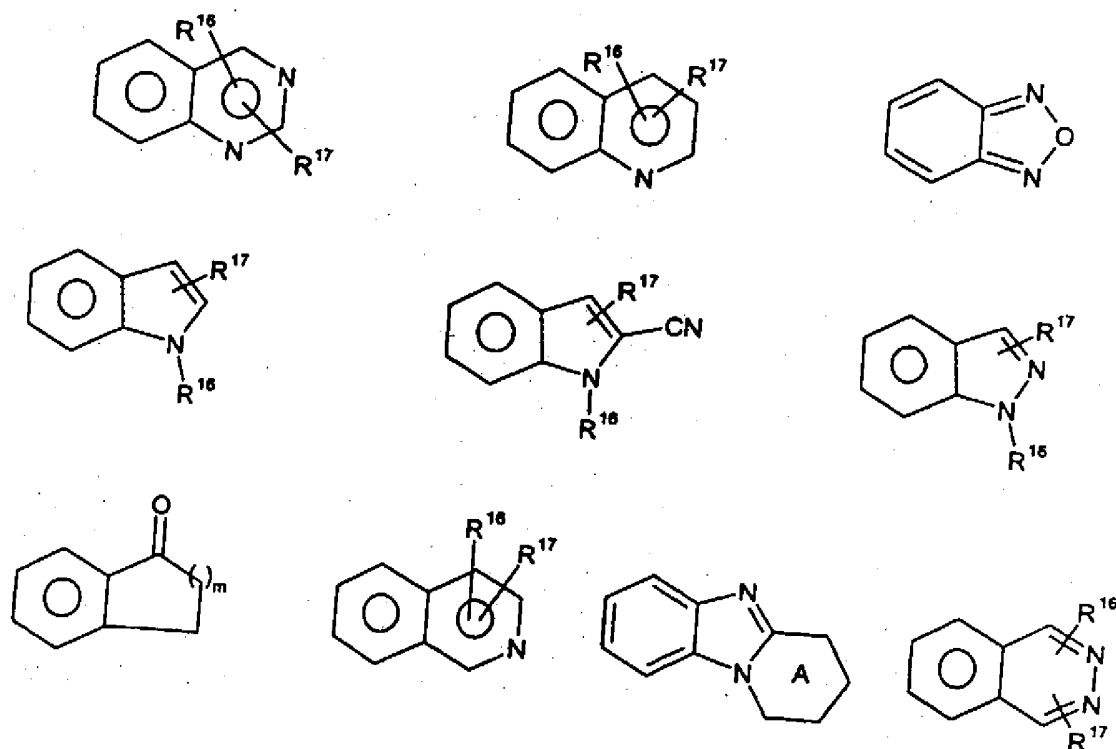
Příklady bicyklických kruhových systémů, které mohou tvořit R^2 a R^3 společně s benzenovým kruhem sloučeniny obecného vzorce (II) mohou být následující:



kde každý z R^{16} a R^{17} nezávisle na sobě znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, (C_1-C_6) alkyl-, (C_1-C_6) alkoxy- (C_0-C_6) alkyl-, kde celkový počet atomů uhlíku nepřevyšuje šest a kde libovolná alkylová část může být případně substituovaná jedním až sedmi atomy fluoru; oxo, fluor, chlor, $((C_1-C_6)alkyl)_2amino-$, $-CO_2R^4$, $-CONR^5R^6$ a $-SO_2NR^7R^8$; kde R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mají význam uvedený výše.

Další provedení vynálezu zahrnují způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce (II) a jejich farmaceuticky přijatelných solí, kde R^2 a R^3 společně s benzenovým kruhem sloučeniny obecného vzorce (II) tvoří bicyklický nebo tricyklický kruhový systém zvolený ze skupiny majících níže uvedené vzorce:





kde R^{16} a R^{17} mají význam popsaný výše, m znamená 0, 1 nebo 2 a jeden z atomů uhlíku kruhu A může být případně nahrazený atomem kyslíku nebo $N(C_1-C_6)$ alkylovou skupinou.

Další výhodná provedené vynálezu se vztahují na způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce (II) a jejich farmaceuticky přijatelných solí, kde R^2 a R^3 netvoří s benzenovým kruhem sloučeniny obecného vzorce (II) společný bicyklický nebo tricyklický systém.

Další výhodná provedené vynálezu se vztahují na způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce (II), kde jeden nebo oba ze substituentů R^2 a R^3 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující (C_1-C_6) alkoxy, $-CF_3$, fluor nebo C_2F_5 .

Ačkoliv sloučeniny obecného vzorce (II) je možné připravit již se zavedenými skupinami R^2 a R^3 , alternativně je

možné připravit tyto sloučeniny obecného vzorce (II) ze sloučenin obecného vzorce (II) připravených způsobem podle vynálezu ve kterých oba substituenty R^2 a R^3 znamenají H a dalším zpracováním těchto sloučenin obecného vzorce (II) ve kterých R^2 , R^3 a R^6 znamenají H způsoby popsány níže.

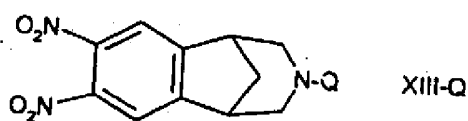
Vynález se rovněž vztahuje na způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce (II) které zahrnují následující další stupně:

i) zavedení chránicí skupiny Q na atom dusíku sloučeniny obecného vzorce (II) ve které R^2 , R^3 a R^6 znamenají H:

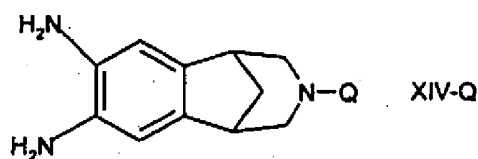


která se připraví způsoby popsány výše.

ii) reakci sloučeniny se zavedenou chránicí skupinou Q připravenou ve stupni (i) s kyselinou trifluormethan-sulfonovou (CF_3SO_2OH) a s ekvivalenty kyseliny dusičné vedoucí k přípravě sloučeniny obecného vzorce (XIII-Q):



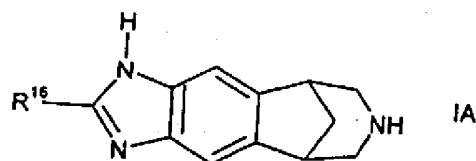
a iii) redukci nitroskupin sloučeniny obecného vzorce (XIII-Q) za tvorby sloučeniny obecného vzorce (XIV-Q):



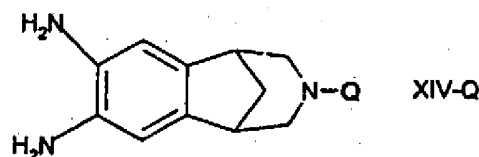
Dusík chránící skupinu Q je možné zvolit z chránících skupin známých v oboru zahrnujících $-\text{COCF}_3$, $-\text{COCCl}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ a $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$. Uvedené skupiny je možné zavést nebo sejmut způsoby jednotlivě popsány v práci T.W.Greene a G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, New York, 1991). Dusík chránící skupina Q je výhodně trifluoracetylová skupina nebo terc-butoxy-karbonylová skupina.

Výhodně se stupeň (ii) provede ve směsi obsahující 4 nebo více ekvivalentů kyseliny trifluormethansulfonové ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OH}$) a 2 až 3 ekvivalentů kyseliny dusičné v rozpouštědle kterým je chlorovaný uhlovodík jako chloroform, dichlorethan (DCE) nebo dichlormethan. Výhodně se výsledná směs nechá reagovat asi 5 až 24 hodin, ještě výhodněji při teplotě v rozmezí od asi -78°C do asi 0°C po asi 2 hodiny a pak se po zbylou dobu směs nechá ohřát na teplotu místnosti. Výhodně se stupeň (iii) provede s použitím plynného vodíku a palladiového katalyzátoru jako je hydroxid palladnatý, 5% palladium na uhlíku nebo 10% palladium na uhlíku.

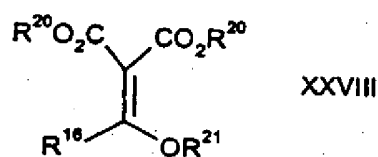
Vynález se rovněž vztahuje na způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (IA):



kde R^{16} má výše uvedený význam, kde výše uvedený způsob přípravy zahrnuje stupeň ve kterém sloučenina obecného vzorce (XIV-Q) připravená způsobem popsáným výše:



kde Q znamená chránicí skupinu pro dusík, reaguje se sloučeninou obecného vzorce (XXVIII):

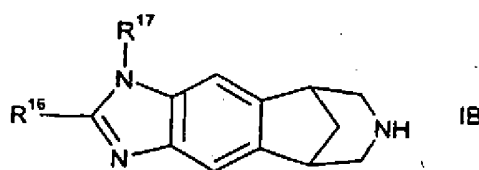


kde R^{20} a R^{21} každý nezávisle znamená (C_1-C_6) alkylovou skupinu a kde R^{16} má význam uvedený výše; a

ii) odstranění chránicí skupiny Q.

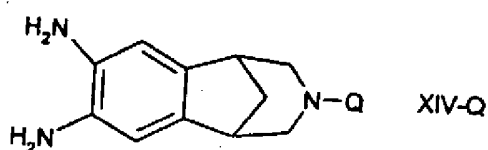
Dusík chránicí skupinu Q je možné zvolit z vhodných skupin známých v oboru pro tento účel které zahrnují $-COCF_3$, $-COCCl_3$, $-COOCH_2CCl_3$, $-COO(C_1-C_6)$ alkyl a $-COOCH_2C_6H_5$. Uvedené skupiny je možné zavést nebo sejmut způsoby jednotlivě popsány v práci T.W.Greene a G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, New York, 1991). Dusík chránicí skupina Q je výhodně trifluoracetylová skupina nebo terc-butoxy-karbonylová skupina.

Vynález se rovněž vztahuje na způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (IB):

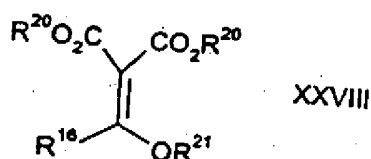


kde R^{16} a R^{17} mají výše uvedený význam a kde uvedený způsob zahrnuje níže uvedené stupně:

i) reakci sloučeniny obecného vzorce (XIV-Q) připravené způsobem popsaným výše:



kde Q znamená dusík chránící skupinu, se sloučeninou obecného vzorce (XXVIII):



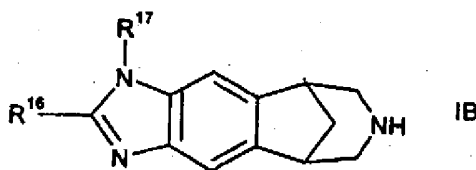
kde R^{20} a R^{21} každý nezávisle znamená (C_1-C_6) alkylovou skupinu, a kde R^{16} má výše uvedený význam; a

ii) reakci produktu připraveného ve stupni (i) se sloučeninou obecného vzorce $R^{17}Z$, kde Z znamená odštěpitelnou skupinu, v přítomnosti baze;

iii) odstranění chránící skupiny Q.

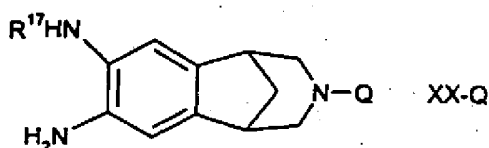
Výhodně se v uvedeném způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce (IB) odštěpitelná skupina zvolí ze skupiny zahrnující halogen, halogensulfonát, mesylát a tosylát, a baze ze zvolí ze skupiny zahrnující hydrid alkalického kovu, hydroxid nebo uhličitan. Chránící skupina Q je výhodně trifluoracetylová nebo terc-butoxykarbonylová skupina.

Vynález se rovněž vztahuje na další způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (IB):



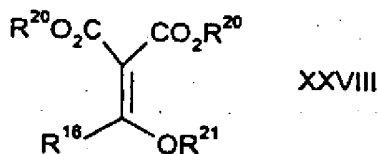
kde R^{16} a R^{17} mají význam uvedený výše, kde uvedený způsob zahrnuje níže uvedené stupně:

i) reakci sloučeniny obecného vzorce (XIV-Q) připravené způsoby popsány výše s jedním ekvivalentem sloučeniny obecného vzorce $R^{17}Z$, kde R^{17} má význam uvedený výše a Z znamená odštěpitelnou skupinu, v přítomnosti baze, kde uvedenou reakcí se připraví sloučenina obecného vzorce (XX-Q):



kde Q znamená dusík chránící skupinu,

ii) reakci sloučeniny obecného vzorce (XX-Q) se sloučeninou obecného vzorce (XXVIII):



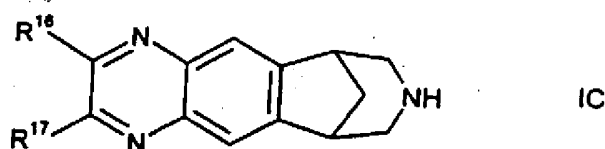
kde R^{20} a R^{21} každý nezávisle znamená (C_1-C_6) alkylovou skupinu a R^{16} má výše uvedený význam; a

iii) sejmutí chránící skupiny Q.

Výhodně se v uvedeném způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce (IB) jako chránící skupina Q použije trifluoracetylová nebo terc-butoxykarbonylová skupina.

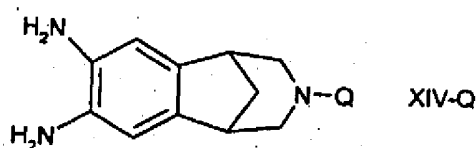
Vynález se rovněž vztahuje na způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (IC)

21.05.04

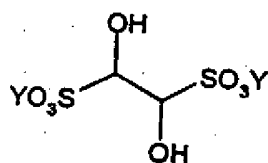


kde R^{16} a R^{17} mají význam uvedený výše, kde uvedený způsob přípravy zahrnuje níže uvedené stupně:

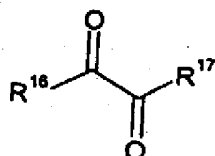
i) reakci sloučeniny obecného vzorce (XIV-Q) připravené způsoby popsány výše:



kde Q znamená dusík chránící skupinu, se sloučeninou obecného vzorce



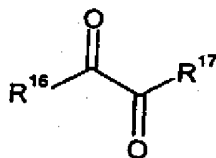
kde Y znamená kation alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy; nebo se sloučeninou obecného vzorce



kde R^{16} a R^{17} mají význam uvedený výše; a

ii) sejmutí chránící skupiny Q.

Chránící skupina Q je výhodně trifluoracetátová skupina nebo terc-butoxykarbonylová skupina. Výhodný způsob podle vynálezu je způsob, ve kterém stupeň (i) se provede se sloučeninou obecného vzorce



kde oba substituenty R^{16} a R^{17} znamenají H. Výhodně se stupeň (i) provede v polárním rozpouštědle, ještě výhodněji ve vodě, THF, DMF, DMSO, směsi vody s THF, DMF nebo DMSO.

Pokud není uvedeno jinak, výraz "halogen" použitý v tomto popisu znamená fluor, chlor, brom a jod.

Pokud není uvedeno jinak, výraz "alkyl" použitý v tomto textu znamená zahrnuje skupiny s přímým řetězcem, a v případě kde to počet atomů uhlíku dovoluje, i rozvětvené a cyklické skupiny.

Výraz "alkoxy" použitý v tomto textu znamená skupiny "-O-alkyl" nebo "alkyl-O-", kde "alkyl" má význam uvedený výše.

Výraz "alkylen" použitý v tomto textu znamená alkylový radikál obsahující dvě dostupná vazebná místa (tj. -alkyl-), kde "alkyl" má význam uvedený výše.

Výraz "jeden nebo více substituentů" znamená, pokud není uvedeno jinak, jeden až maximální počet substituentů vztažený k počtu dostupných vazebných míst.

Výraz "léčba" použitý v tomto textu znamená reverzi, zmírnění, inhibici progrese nebo prevenci choroby nebo stavu na které je uvedený výraz použitý, nebo na jeden nebo na více symptomů uvedené choroby nebo stavu. Výraz "léčení" použitý v tomto popisu se vztahuje k provedení "léčby" definované výše.

Sloučeniny obecného vzorce (II) připravené způsoby podle vynálezu mohou obsahovat optická centra a mohou se proto vyskytovat v různých enantiomerních konfiguracích. Vynález zahrnuje všechny enantiomery, diastereomery a další stereoisomery sloučenin obecného vzorce (II) rovněž jako jejich racemické směsi. Vynález se rovněž vztahuje na všechny radioaktivně značené formy sloučenin obecného vzorce (II) připravené způsoby podle vynálezu. Výhodné radioaktivně značené obecného vzorce (II) jsou ty sloučeniny, kde značené složky jsou zvolené ze skupiny zahrnující ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I a ^{125}I . Uvedené radioaktivně značené sloučeniny jsou vhodné jako prostředky při výzkumu a jako diagnostické prostředky ve studiích metabolismu jako jsou farmakokinetické studie atd., a ve studiích vazby jak v pokusech na zvířatech tak u lidí.

Vynález se rovněž vztahuje na způsoby přípravy farmaceuticky přijatelných adičních solí sloučenin obecného vzorce (II) s kyselinami s použitím způsobů podle vynálezu. Příklady farmaceuticky přijatelných adičních solí sloučenin obecného vzorce (II) s kyselinami zahrnují soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou p-toluensulfonovou, kyselinou fumarovou, kyselinou citronovou, kyselinou jantarovou, kyselinou salicylovou, kyselinou šťavelovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou vinnou, kyselinou jablečnou, kyselinou di-p-toluoylvinnou a kyselinou mandlovou, a rovněž soli připravené s dalšími kyselinami známými v oboru pro přípravu farmaceuticky přijatelných adičních solí bazických sloučenin s kyselinami. Další možné adiční soli s kyselinami jsou například soli obsahující farmaceuticky přijatelné anionty jako je hydrogenjodid, nitrát, sulfát nebo hydrogensulfát, fosforečnan nebo kyselý fosforečnan, acetát,

laktát, glukonát, sacharát, benzoát, methansulfonát, ethansulfonát, benzensulfonát a pamoát (tj. 1,1'-methylen-bis(2-hydroxy-3-naftoát)).

Vynález rovněž zahrnuje způsoby pro přípravu izotopem značených sloučenin, které jsou totožné se sloučeninami obecného vzorce (II) nebo s farmaceuticky přijatelnými solemi těchto sloučenin až na skutečnost, že jeden nebo více atomů je nahrazeno atomem mající atomovou hmotnost nebo hmotnostní číslo jiné než je atomová hmotnost nebo hmotnostní číslo obvykle se u dané složky přirozeně vyskytující. Příklady izotopů které je možné včlenit do sloučenin podle vynálezu zahrnují izotopy vodíku, uhlíku, dusíku, kyslíku, fosforu, fluoru a chloru jako jsou v příslušném pořadí ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F a ^{36}Cl .

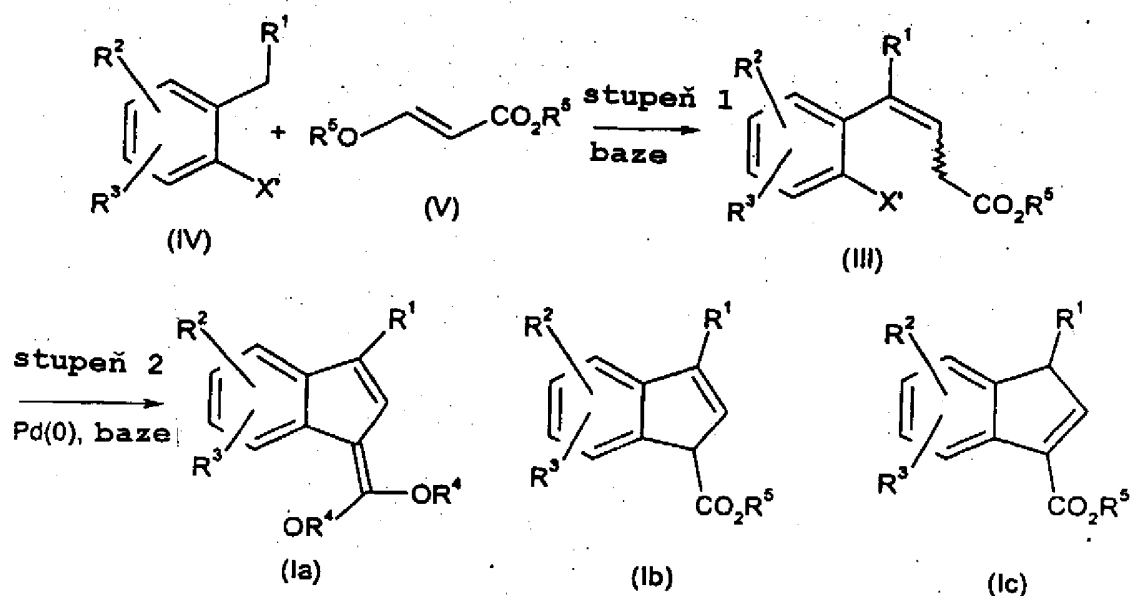
Vynález se rovněž vztahuje na způsoby přípravy sloučenin podle vynálezu, jejich proléčiv a farmaceuticky přijatelných solí uvedených sloučenin nebo uvedených proléčiv, které obsahují výše uvedené izotopy a/nebo další izotopy jiných druhů atomů. Některé izotopy značené sloučeniny podle vynálezu, například sloučeniny s včleněnými radioaktivními izotopy jako je ^3H a ^{14}C , jsou vhodné například při stanovení distribuce léčiva a/nebo stanovení distribuce v substrátové tkáni. Tritiované, tj. ^3H izotopy a izotopy uhlíku-14 tj. ^{14}C , jsou zvláště výhodné z hlediska snadnosti jejich přípravy a detegovatelnosti. Kromě toho, substituce těžšími izotopy jako je deuterium tj. ^2H , může poskytovat určité terapeutické výhody vyplývající z větší metabolické stability zahrnující například zvýšený in vivo poločas nebo snížené požadavky na dávkování, což může být za určitých okolností výhodné. Isotopy značené sloučeniny obecného vzorce (I) podle vynálezu a jejich proléčiva je obecně možné připravit způsoby popsány výše

s tím, že místo reakční složky neznačené isotopem se použije snadno dostupná reakční složka značená isotopem.

Podrobný popis vynálezu

Sloučeniny obecných vzorců (Ia), (Ib) a (Ic) nebo jejich směsi je možné připravit novým způsobem podle vynálezu znázorněným v reakčním schématu 1. Na schématu 2 je znázorněný alternativní způsob přípravy těchto sloučenin. Sloučeniny obecných vzorců (VII), (VIII), (II), (II'), a (II'') je možné připravit způsoby znázorněnými ve schématech 3 a 4. Pokud není uvedeno jinak, proměnné R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^6' , R^6'' , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{20} , X , X' , L , Q a Z mají význam uvedený výše.

Schéma 1



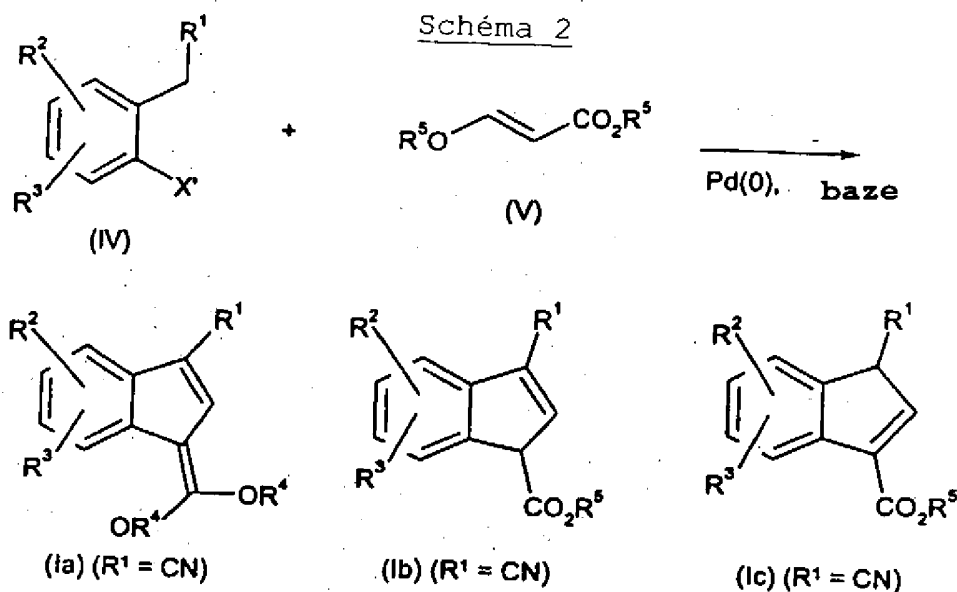
Vynález poskytuje nové způsoby přípravy základních struktur sloučenin obecných vzorců (Ia), (Ib) a (Ic) prostřednictvím kondenzace arylového derivátu s alkoxyakrylátem vedoucí k meziprojektu který pak dále cyklizuje v tandemové reakci nebo obě reakce proběhnou

v samostatných stupních. Cyklizaci na odpovídající indenové deriváty obecných vzorců (Ia), (Ib) a (Ic) nebo směsí umožňuje palladiový katalyzátor. Obecný způsob pro přípravu indenů podle vynálezu je znázorněn na schématu 1.

Na schématu 1 je znázorněn stupeň 1 představující kondenzační reakci. Arylový derivát obecného vzorce (IV) se spojí s alkoxyakrylátem obecného vzorce (V) v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran, 2-methylterahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan, 1,2-diethoxyethan, 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, methylenchlorid, 1,2-dichlormethan, methanol, ethanol, isopropanol nebo propanol, výhodně se použije tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran nebo 1,2-dimethoxyethan, a přidá se k bazi jako je natrium-terc-butoxid, kalium-terc-butoxid, natrium-methoxid, natrium-ethoxid, natrium-terc-pentoxid, uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, lithium-diisopropylamid, lithium-bis(trimethylsilyl)amid, natrium-bis(trimethylsilyl)amid, kalium-bis(trimethylsilylamid), hydrid sodný nebo hydrid lithný, výhodně se použije natrium-terc-butoxid nebo natrium-methoxid, v jednom z výše uvedených rozpouštědel při teplotě v rozmezí -78°C až 50°C , výhodně při teplotě v rozmezí 0°C až 30°C , v průběhu 1 až 24 hodin, výhodně během 6 hodin, kde v uvedeném stupni se připraví sloučenina obecného vzorce (III) která může být ve formě tvořené směsí isomerních olefinů.

Stupeň 2 znázorněn ve schématu 1 představuje palladiem katalyzovanou cyklizační reakci. Sloučenina obecného vzorce (III) se zpracuje se zdrojem palladia jako je palladium(II)-acetát, palladium(II)-chlorid, bisacetonitrilpalladium(II)-chlorid, bisbenzonitrilpalladium(II)-chlorid, palladium(II)-

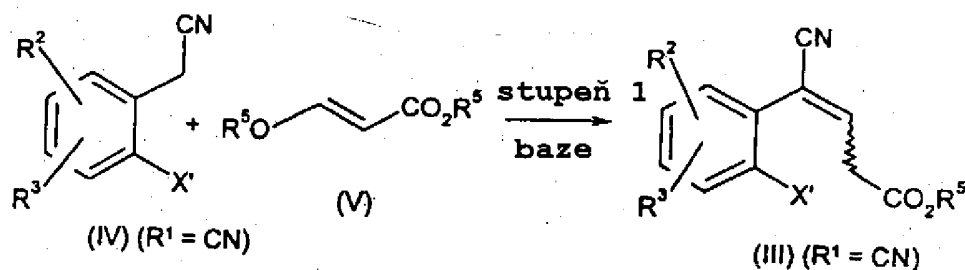
bromid, tris(dibenzyliden aceton)dipalladium(0); výhodně se použije palladium(II)-acetát; a fosfinového ligandu zvoleného ze skupiny zahrnující dicyklohexylfenylfosfin, tricyklohexylfosfin, tri(terc-butyl)fosfin, triisopropylfosfin, tripropylfosfin, triisobutylfosfin, tributylfosfin, tri(o-tolyl)fosfin, trifenylfosfin, 2-(dicyklohexylfosfino)bifenyl nebo 2-dicyklohexylfosfino-2'-(N,N-dimethylamino)bifenyl; výhodně se použije tricyklohexylfosfin nebo tri(terc-butyl)fosfin, a s bází jako je natrium-terc-butoxid, kalium-terc-butoxid, natrium-terc-pentoxid, natrium-ethoxid, uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, hydrid lithný a hydrid draselný, výhodně se baze zvolí ze skupiny zahrnující natrium-terc-butoxid a natrium-terc-pentoxid, v rozpouštědle jako je 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,2-diethoxyethan, 1,4-dioxan, toluen, N-methylpyrrolidinon, dimethylacetamid a dimethylformamid, výhodně se uvedené rozpouštědlo zvolí ze skupiny zahrnující 1,2-dimethoxyethan a tetrahydrofuran, při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do 120 °C, výhodně se provede při teplotě v rozmezí 50 až 90 °C po dobu od 1 do 48 hodin, výhodně v průběhu 8 hodin, a připraví se tak sloučenina obecného vzorce (Ia), (Ib) nebo (Ic) (nebo směs všech uvedených sloučenin) která může být směsí polohových isomerů (Ib) a (Ic). Palladiem katalyzované alfa-arylace karbonylových sloučenin jsou popsány ve více literárních zdrojích. Kawasutra M.; Hartwig J.F., J.Am.Chem.Soc. **1999**, 121, 1473-1478; U.S.patent č.6,057,456; Hamann B.C.; Hartwig J.F., J.Am.Chem.Soc. **1997**, 119, 12382-12383; Fox J.M.; Huang X.; Chieffi A.; Buchwald S.L., J.Am.Chem.Soc. **2000**, 122, 1360-1370; Palucki M., Buchwald S.L., J.Am.Chem.Soc., **1997**, 119, 11108-11109; WO 00/02887.

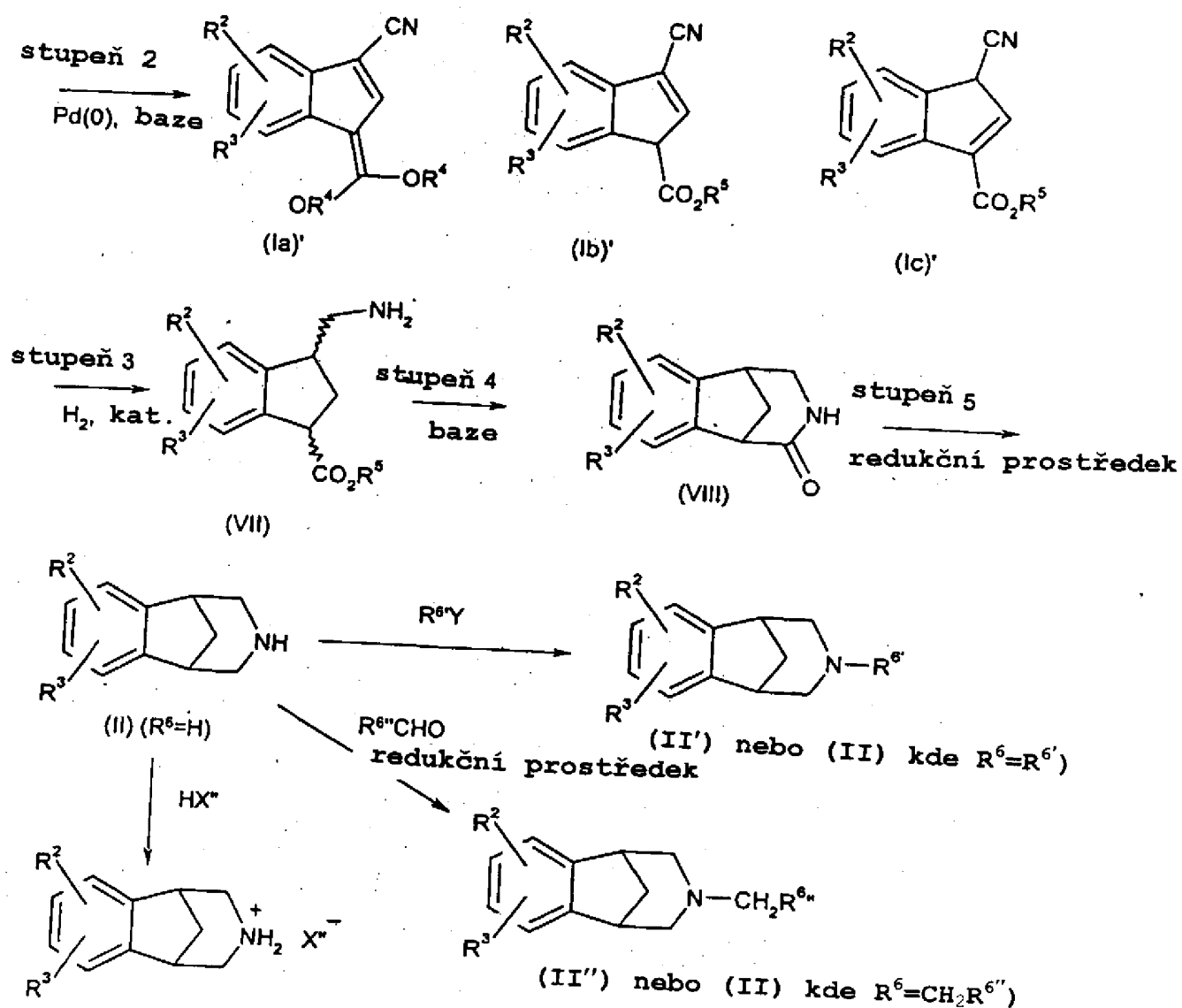


Alternativní způsob k dvoustupňovému způsobu přípravy podle schématu 1 je jednostupňový způsob znázorněný ve schématu 2. Uvedený jednostupňový způsob podle schématu 1 tvoří tandemová kondenzace a palladiem katalyzovaná cyklizace. Arenový derivát obecného vzorce (IV) se spojí s alkoxyakrylátem obecného vzorce (V) v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan, 1,2-diethoxyethan, 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, methylenchlorid, 1,2-dichlormethan, výhodně se rozpouštědlo zvolí ze skupiny zahrnující tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran a 1,2-dimethoxyethan, a přidá se k reakční směsi obsahující bazi jako je natrium-terc-butoxid, kalium-terc-butoxid, natrium-methoxid, natrium-ethoxid, natrium-terc-pentoxid, uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, lithium-diisopropylamid, lithium-bis(trimethylsilyl)amid, natrium-bis(trimethylsilyl)amid, kalium-bis(trimethylsilyl)amid, hydrid sodný a hydrid lithný, výhodně se použije natrium-terc-butoxid nebo natrium-methoxid, a zdroj palladia (je možné použít plech s palladiovým katalyzátorem) jako je palladium(II)-acetát, palladium(II)-

chlorid, bisacetonitrilpalladium(II)-chlorid, bisbenzonitrilpalladium(II)-chlorid, palladium(II)-bromid, tris(dibenzyliden aceton)dipalladium(0), výhodně se použije palladium(II)-acetát, a fosfinový ligand jako jsou ligandy ze skupiny zahrnující dicyklohexylfenylfosfin, tricyklohexylfosfin, tri(terc-butyl)fosfin, triisopropylfosfin, tripropylfosfin, triisobutylfosfin, tributylfosfin, tri(o-tolyl)fosfin, trifenylfosfin, 2-(dicyklohexylfosfino)bifenyl nebo 2-dicyklohexylfosfino-2'-(N,N-dimethylamino)bifenyl, výhodně se použije tricyklohexylfosfin nebo tri(terc-butyl)fosfin, v jednom z výše uvedených rozpouštědel při teplotě v rozmezí $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně při teplotě v rozmezí $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, v časovém rozmezí od 1 do 24 hodin, výhodně od 1 do 5 hodin, s následným zahříváním při teplotě v rozmezí $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně při teplotě v rozmezí $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, po 1 až 24 hodin, výhodně v průběhu 8 hodin, kde uvedeným způsobem se připraví kterákoli ze sloučenin obecného vzorce (Ia), (Ib) nebo (Ic) (nebo směs všech uvedených sloučenin), která rovněž může být pouze ve formě směsi polohových isomerů znázorněných vzorci (Ib) a (Ic).

Schéma 3

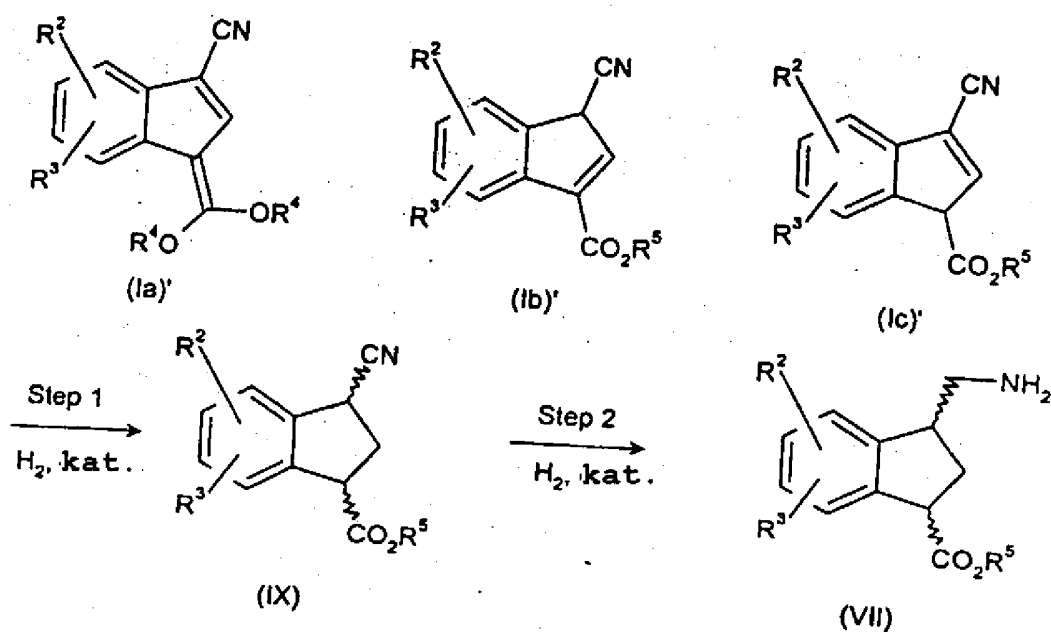




Vynález rovněž poskytuje nové způsoby přípravy struktur sloučenin obecného vzorce (II) s použitím indenových derivátů obecných vzorců (Ia)', (Ib)' a/nebo (Ic)' nebo jejich směsí (přes

sloučeniny obecného vzorce (Ia), (Ib) a/nebo (Ic) ve kterých R^1 znamená CN) jak je znázorněné ve schématech 1 a 2. Způsob podle schématu 3 znázorňuje tento nový způsob vedoucí ke sloučeninám obecného vzorce (II) způsobem s použitím palladiem katalyzované cyklizace. Místo stupňů 1 a 2 podle schématu 3 je možné cyklizaci provést v jednom stupni podle schématu 2. Po palladiem katalyzované cyklizaci na indenový meziprodukt (meziprodukty), se hydrogenolýzou (ve schématu 4 je znázorněná alternativní dvoustupňová redukce) a zpracováním s bazí účinným způsobem připraví bicyklické jádro. Redukcí meziproduktu, cyklického amidu, se získá struktura sloučenin obecného vzorce (II).

Schéma 4



Stupeň 1 znázorněný ve schématu 3 je kondenzační reakce. Arylacetonitrilový derivát obecného vzorce (IV) se spojí s alkoxyakrylátem obecného vzorce (V) v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan,

1,2-diethoxyethan, 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, methylenchlorid, 1,2-dichlormethan, methanol, ethanol, isopropanol nebo propanol, výhodně se rozpouštědlo zvolí ze skupiny zahrnující tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran a 1,2-dimethoxyethan, a přidá se k bazi jako je natrium-terc-butoxid, kalium-terc-butoxid, natrium-methoxid, natrium-ethoxid, natrium-terc-pentoxid, uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, lithium-diisopropylamid, lithium-bis(trimethylsilyl)amid, natrium-bis(trimethylsilylamid), kalium-bis(trimethylsilyl)amid, hydrid sodný a hydrid lithný, výhodně se použije natrium-terc-butoxid nebo natrium-methoxid, v jednom z výše uvedených rozpouštědel, při teplotě od -78°C do 50°C , výhodně při teplotě v rozmezí 0°C až 30°C , při době reakce 1 až 24 hodin, výhodně 6 hodin, kde uvedeným způsobem se připraví sloučenina obecného vzorce (III), která může být ve formě směsi olefinických isomerů.

Stupeň 2 podle schématu 3 je palladiem katalyzovaná cyklizační reakce. Sloučenina obecného vzorce (III) se zpracuje se zdrojem palladia jako je palladium(II)-acetát, palladium(II)-chlorid, bisacetonitrilpalladium(II)-chlorid, bisbenzonitrilpalladium(II)-chlorid, palladium(II)-bromid, tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0), výhodně se použije palladium(II)-acetát, a s fosfinovým ligandem jako jsou ligandy ze skupiny zahrnující dicyklohexylfenylfosfin, tricyklohexylfosfin, tri(terc-butyl)fosfin, triisopropylfosfin, tripropylfosfin, triisobutylfosfin, tributylfosfin, tri(o-tolyl)fosfin, trifenylfosfin, 2-(dicyklohexylfosfino)bifenyl nebo 2-dicyklohexylfosfino-2'-(N,N-dimethylamino)bifenyl, výhodně se použije tricyklohexylfosfin nebo tri(terc-butyl)fosfin, a s bází jako je natrium-terc-butoxid, kalium-terc-butoxid, natrium-

terc-pentoxid, natrium-ethoxid, uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, hydrid lithný nebo hydrid draselný, výhodně se použije natrium-terc-butoxid nebo natrium-terc-pentoxid, v rozpouštědle jako je 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan, 1,4-dioxan, toluen, N-methylpyrrolidon, dimethylacetamid, dimethylformamid, výhodně se rozpouštědlo zvolí ze skupiny zahrnující 1,2-dimethoxyethan a tetrahydrofuran, při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do 120 °C, výhodně při teplotě 50 až 90 °C, s dobou reakce 1 až 48 hodin, výhodně v průběhu 8 hodin, kde uvedeným způsobem se připraví sloučenina obecného vzorce (Ia)', (Ib)' a/nebo (Ic)', (nebo jejich libovolné směsi), která může být směsí olefinických polohových isomerů (Ib)' a (Ic)'. Palladiem katalyzované alfa-arylace karbonylových sloučenin se uvádí ve více literárních zdrojích. Kawasutra M.; Hartwig J.F., J.Am.Chem.Soc., **1999**, 121, 1473-1478; U.S.patent č.6,057,456; Hamann B.C.; Hartwig J.F., J.Am.Chem.Soc., **1997**, 119, 12382-12383; Fox J.M.; Huang X.; Chieffi A.; Buchwald S.L., J.Am.Chem.Soc., **2000**, 122, 1360-1370; Palucki M.; Buchwald S.L., J.Am.Chem.Soc., **1997**, 119, 11108-11109; WO 00/02887. Alternativně je možné místo stupňů 1 a 2 podle schématu 3 provést reakci v jednom stupni podle schématu 2 (např. když R^1 znamená CN).

Stupeň 3 podle schématu 3 představuje hydrogenolýzu nitrilu a olefinu. Indenový derivát obecného vzorce (Ia)', (Ib)' a/nebo (Ic)', (nebo jejich libovolné směsi), se zpracuje s hydrogenačním katalyzátorem vhodným pro provedení požadované redukce. Takové katalyzátory a podmínky pro provedení uvedené reakce jsou v oboru obecně známé a jsou popsány například v práci Comprehensive Organic Synthesis, Vol.8, "Reduction", editoři B.M.Trost a Ian Fleming (Pergamon Press NY 1991). Výhodné hydrogenační podmínky zahrnují použití hydrogenačního

katalyzátoru zvoleného ze skupiny zahrnující palladium na uhlíku, hydroxid palladnatý na uhlíku, platinu na uhlíku, oxid platiny, oxid platiny na uhlíku, ještě výhodněji katalyzátoru zvoleného ze skupiny zahrnující 5% palladium na uhlíku, 10% palladium na uhlíku a 5% platinu na uhlíku, s kyselinou jako je kyselina sírová, kyselina chlorovodíková, kyselina methansulfonová, kyselina toluensulfonová, kyselina trifluoroctová, kyselina octová, kyselina mravenčí, kyselina fosforečná nebo kyselina chloristá, výhodně se použije kyselina sírová, kyselina methansulfonová nebo směs kterékoliv ze dvou kyselin uvedených výše, v rozpouštědle jako je methanol, ethanol, isopropanol, butanol, propanol, ethylacetát, isopropylacetát, tetrahydrofuran, toluen nebo libovolná směs těchto rozpouštědel, výhodně se použije methanol nebo ethanol, při tlaku vodíku až do 7 atmosfér (asi 100 psi, tj. 689,5 kPa), výhodněji při tlaku 3 až 4 atmosfér (asi 50 psi, tj. 344,7 kPa), s dobou reakce 1 až 24 hodin, výhodně 6 hodin, kde uvedenou reakcí se získá sloučenina obecného vzorce (VII) která může být ve formě směsi diastereomerů.

Alternativně je možné místo stupně 3 podle schématu 3 použít stupně 1 a 2 podle schématu 4. Stupeň 1 podle schématu 4 představuje hydrogenolýzu olefinu. Indenový derivát obecného vzorce (Ia)', (Ib)' a/nebo (Ic)', (nebo libovolné směsi uvedených tří složek) se zpracuje s hydrogenačním katalyzátorem vhodným pro uskutečnění požadované redukce. Takové katalyzátory a podmínky pro provedení uvedené reakce jsou v oboru obecně známy a jsou popsány například v práci Comprehensive Organic Synthesis, Vol.8, "Reduction", editoři B.M.Trost a Ian Fleming (Pergamon Press NY 1991). Výhodné hydrogenační podmínky zahrnují použití hydrogenačního katalyzátoru zvoleného ze skupiny zahrnující palladium na

uhlíku, hydroxid palladnatý na uhlíku, platínu na uhlíku, oxid platiny, oxid platiny na uhlíku, ještě výhodněji katalyzátoru zvoleného ze skupiny zahrnující 5% palladium na uhlíku, 10% palladium na uhlíku a 5% platínu na uhlíku, s kyselinou jako je kyselina octová, kyselina mravenčí, kyselina benzoová nebo kyselina salicylová, výhodně se použije kyselina mravenčí nebo kyselina octová, v rozpouštědle jako je methanol, ethanol, isopropanol, butano, propanol, ethyl-acetát, isopropyl-acetát, tetrahydrofuran, toluen, nebo výše uvedených rozpouštědel, výhodně se použije methanol nebo ethanol, při tlaku vodíku až do 7 atmosfér (asi 100 psi, tj. 689,5 kPa), výhodněji při tlaku 3 až 4 atmosfér (asi 50 psi, tj. 344,7 kPa), s dobou reakce 1 až 48 hodin, výhodně 12hodin, kde uvedenou reakcí se získá sloučenina obecného vzorce (IX) která může být ve formě směsi diastereomerů. Podmínky reakce (tj. výběr kyseliny) pro hydrogenační stupeň 1 podle schématu 4 jsou obecně mírnější a selektivnější než pro stupeň 2 který následuje.

Stupeň 2 podle schématu 4 představuje hydrogenolýzu nitrilu. Indenový derivát obecného vzorce (VII) se zpracuje s hydrogenačním katalyzátorem vhodným pro uskutečnění požadované redukce. Takové katalyzátory a podmínky pro provedení uvedené reakce jsou v oboru obecně známé a jsou popsány například v práci Comprehensive Organic Synthesis, Vol.8, "Reduction", editoři B.M.Trost a Ian Fleming (Pergamon Press NY 1991). Výhodné hydrogenační podmínky zahrnují použití hydrogenačního katalyzátoru zvoleného ze skupiny zahrnující palladium na uhlíku, hydroxid palladnatý na uhlíku, platínu na uhlíku, oxid platiny, oxid platiny na uhlíku, ještě výhodněji katalyzátoru zvoleného ze skupiny zahrnující 5% palladium na uhlíku, 10% palladium na uhlíku a 5% platínu na uhlíku, s kyselinou jako je kyselina sírová, kyselina chlorovodíková, kyselina methansulfonová, kyselina toluensulfonová, kyselina

trifluorooctová, kyselina octová, kyselina mravenčí, kyselina fosforečná nebo kyselina chloristá, výhodně se použije kyselina sírová, kyselina methansulfonová nebo směs kterékoliv ze dvou kyselin uvedených výše, v rozpouštědle jako je methanol, ethanol, isopropanol, butanol, propanol, ethyl-acetát, isopropyl-acetát, tetrahydrofuran, toluen nebo libovolná směs těchto rozpouštědel, výhodně se použije methanol nebo ethanol, při tlaku vodíku až do 7 atmosfér (asi 100 psi, tj. 689,5 kPa), výhodněji při tlaku 3 až 4 atmosfér (asi 50 psi, tj. 344,7 kPa), s dobou reakce 1 až 48 hodin, výhodně 6 hodin, kde uvedenou reakcí se získá sloučenina obecného vzorce (VII) která může být ve formě směsi diastereomerů.

Stupeň 4 podle schématu 3 představuje tvorbu amidu. Amin obecného vzorce (VII) se zpracuje s bazí jako je natrium-terc-butoxid, natrium-methoxid, natrium-ethoxid, hydroxid sodný, kalium-terc-butoxid, kalium-methoxid, kalium-ethoxid, hydroxid draselný, uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, hydrid sodný, triethylamin, methylimidazol, lutidin, pyridin, methylmorfolin, ethylmorfolin nebo diisopropylethylamin, výhodně se použije natrium-terc-butoxid nebo natrium-methoxid, v rozpouštědle jako je methanol, ethanol, isopropanol, ethyl-acetát, acetonitril, toluen, voda nebo libovolná směs výše uvedených rozpouštědel, výhodně se použije methanol nebo směs methanolu a ethyl-acetátu, při teplotě v rozmezí 0 až 120 °C, výhodně při teplotě místnosti, s dobou reakce v rozmezí 30 minut až 72 hodin, výhodně 6 hodin, kde uvedeným způsobem se připraví sloučenina obecného vzorce (VIII).

Stupeň 5 podle schématu 3 představuje redukci amidu. Amid obecného vzorce (VIII) se zpracuje s redukčním prostředkem

jako je komplex boran-tetrahydrofuran, diboran, komplex boran-dimethylsulfid, hydrid lithno-hlinitý nebo kombinace natrium-tetrahydroboritanu a fluoridu boritého, výhodně se použije použije kombinace natrium-tetrahydroboritanu a fluoridu boritého, v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan, 1,2-diethoxyethan, 2-methyl-tetrahydrofuran, 1,4-dioxan nebo methyl(terc-butyl)ether, výhodně se použije tetrahydrofuran, při teplotě v rozmezí 0 až 80 °C, výhodně při 50 °C, při době reakce v rozmezí 1 až 24 hodin, výhodně v průběhu 5 hodin. Produkt se izoluje krystalizací ve formě soli s kyselinou jako je kyselina toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina chlorovodíková, kyselina šťavelová, kyselina citronová nebo kyselina octová, výhodně se použije kyselina toluensulfonová, v rozpouštědle jako je isopropanol, hexan, aceton, ethyl-acetát, methyl(ethyl)keton nebo toluen, výhodně se použije isopropanol, kde uvedenou přípravou se získá sloučenina obecného vzorce (II) ve formě soli.

Podle schématu 3 se produkt obecného vzorce (II) (kde R^6 v tomto případě znamená H), je možné izolovat odstraněním rozpouštědla nebo krystalizací ve formě soli, výhodně soli s kyselinou jako je kyselina toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina chlorovodíková, kyselina šťavelová, kyselina citronová nebo kyselina octová, v rozpouštědle jako je isopropanol, hexan, aceton, ethyl-acetát, methyl(ethyl)keton nebo toluen. Velmi dobré výsledky je možné získat s použitím kyseliny toluensulfonové.

Dále, jak je rovněž znázorněné ve schématu 3, produkt obecného vzorce (II) ve kterém R^6 znamená $R^{6'}$ a $R^{6'}$ (nebo sloučenina obecného vzorce (II')) znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující (C_1-C_6) alkyl, nekonjugovaný (C_3-C_6) alkenyl,

benzyl, $-(C_1-C_6)\text{alkyl}-\text{CHO}$, $-(C_1-C_6)\text{alkyl}-(\text{C}=\text{O})-(C_1-C_6)\text{alkyl}$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-(C_1-C_4)\text{alkyl}$ je možné získat reakcí sloučeniny obecného vzorce (II) (kde R^6 znamená H) se sloučeninou obecného vzorce R^6-Y , kde Y znamená odštěpitelnou skupinu jako je chlor, brom, jod nebo mesylát.

Kromě toho produkt obecného vzorce (II), kde R^6 znamená $(\text{CH}_2)-R^{6''}$ a $R^{6''}$ (nebo sloučenina obecného vzorce II'') znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující $(C_1-C_5)\text{alkyl}$, nekonjugovaný $(C_3-C_5)\text{alkenyl}$, fenyl, $-(C_1-C_5)\text{alkyl}-\text{CHO}$, $-(C_1-C_5)\text{alkyl}-(\text{C}=\text{O})-(C_1-C_6)\text{alkyl}$ nebo $-\text{CH}_2-\text{O}-(C_1-C_4)\text{alkyl}$ je možné získat reakcí sloučeniny obecného vzorce (II) (kde R^6 znamená H) za podmínek redukční aminace se sloučeninou obecného vzorce $R^{6''}-\text{CHO}$. Výhodně je možné uvedenou redukční aminaci provést katalytickou hydrogenací; nebo pomocí více hydridových prostředků v rozpouštědle pro reakci inertním. Katalytickou hydrogenací je možné provést v přítomnosti kovového katalyzátoru jako je palladium nebo Raneyův nikl. Vhodné hydridové reagenční prostředky zahrnují hydridy boru jako je tetrahydroboritan sodný (NaBH_4), kyantrihydrogenboritan sodný (NaBH_3CN) a triacetoxyhydrogenboritan sodný ($\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$), borany, reagenční prostředky na bázi hliníku a trialkylsilany. Vhodná rozpouštědla zahrnují polární rozpouštědla jako je methanol, ethanol, dichlormethan, tetrahydrofuran (THF), dioxan a ethyl-acetát. Výše uvedená reakce se obvykle provede při teplotě od -78°C do teploty zpětného toku rozpouštědla, výhodně při teplotě od 0°C do 25°C , s dobou reakce 5 minut až 48 hodin, výhodně 0,5 až 12 hodin.

Způsob podle vynálezu je možné provést tak, že produkt obecného vzorce (II) již má zavedené skupiny R^2 a R^3 popsané výše. Alternativně je možné uvedenou přípravu sloučenin obecného vzorce (II) provést tak, že nejprve se připraví

sloučenina obecného vzorce (II) ve které jedna nebo obě skupiny R^2 a R^3 znamenají vodík, a teprve potom se provede připojení na další cyklické struktury (tj. v případě, kdy R^2 a R^3 společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří čtyřčlenný až sedmičlenný monocyklický nebo desetičlenný až čtrnáctičlenný bicyklický karbocyklický kruh, který může být nasycený nebo nenasycený, a kde jeden až tři nekondenzované atomy uhlíku uvedených monocyklických kruhů a jeden až pět atomů uhlíku uvedených bicyklických kruhů které netvoří část benzenového kruhu znázorněného ve vzorci (II) může být případně a nezávisle nahrazeno dusíkem, kyslíkem nebo sírou) po provedení postupu podle schématu 3 kde jedna nebo obě skupiny R^2 a R^3 znamenají vodík.

Různé sloučeniny obecného vzorce (II) lze připravit ze sloučenin obecného vzorce (II) ve kterých obě skupiny R^2 a R^3 znamenají vodík způsoby popsány ve WO 99/35131, což odpovídá U.S.patentové přihlášce podané 28.zářím 1999 pod č.09/402,010 a U.S.patentové přihlášce podané 25.února 2000 pod č.09/514,002, které jsou obě včleněné do tohoto popisu odkazem.

Sloučeniny obecného vzorce (II) v plném rozsahu významů R^2 a R^3 uvedených výše je možné připravit způsoby popsány níže a znázorněnými ve schématech 5 až 12 nebo způsoby analogickými způsobům znázorněným v těchto schématech.

Schéma 5

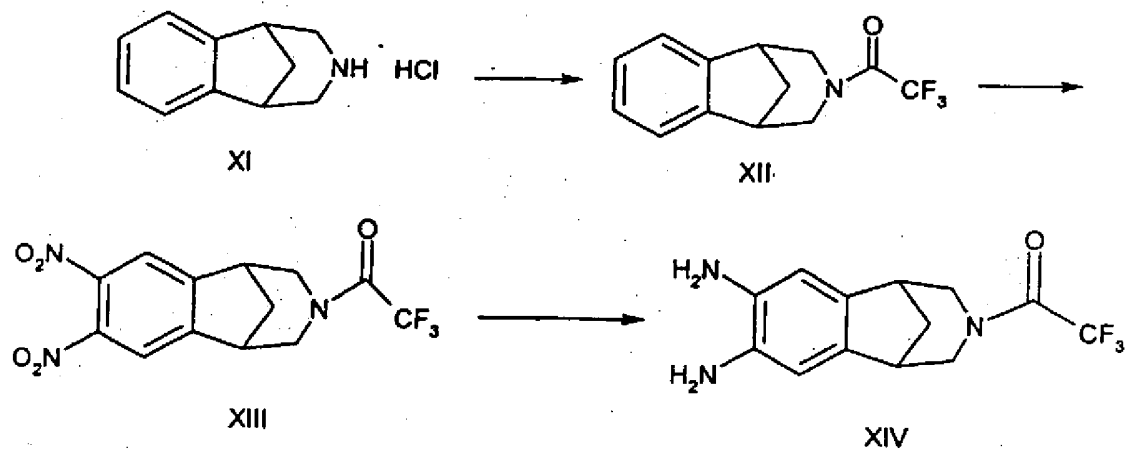


Schéma 6

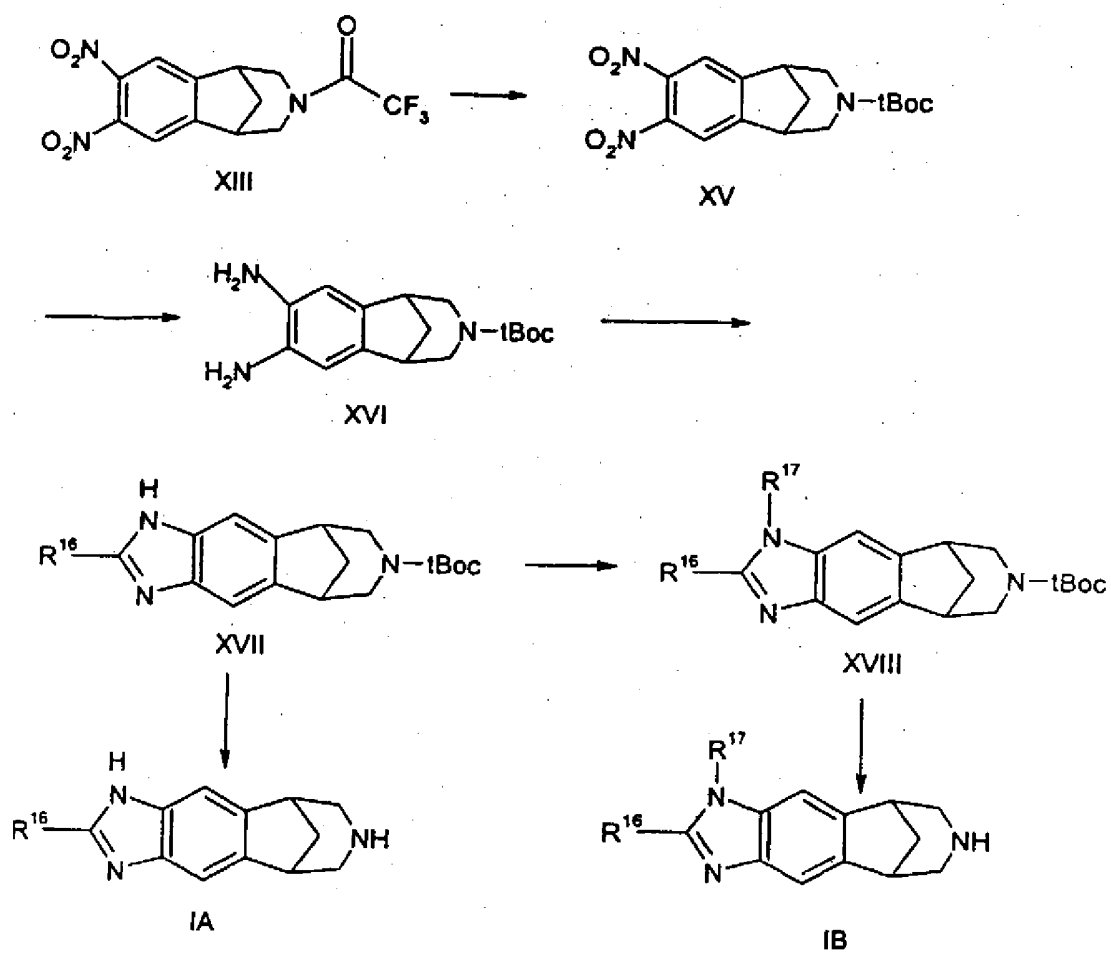


Schéma 7

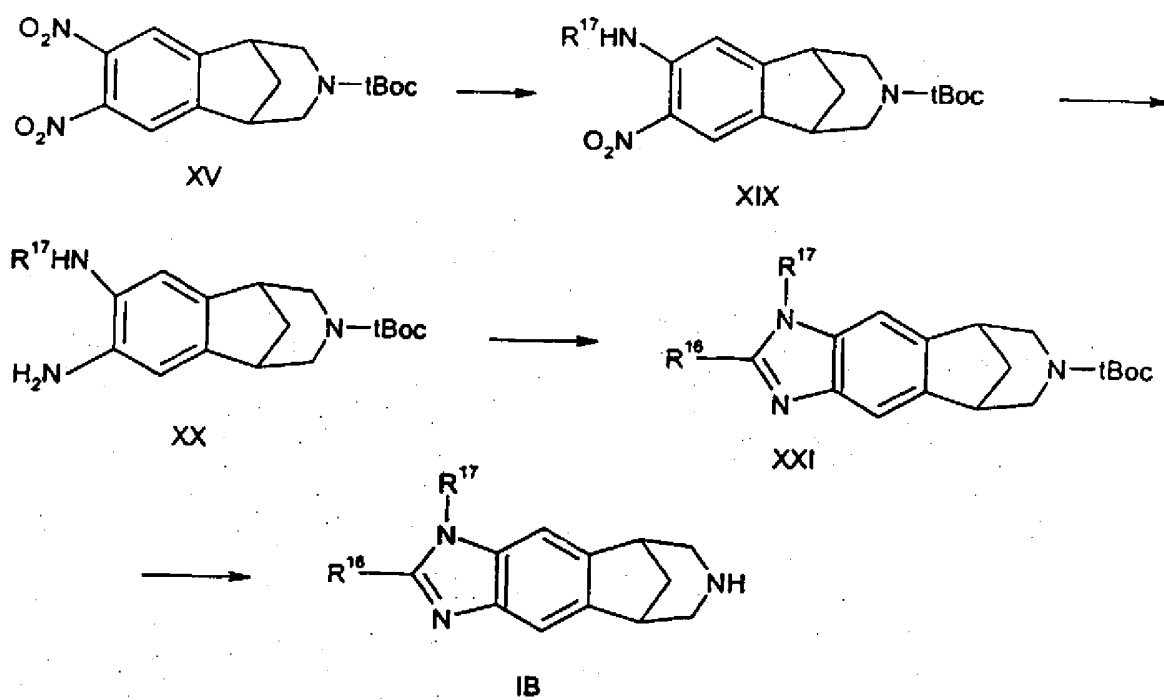


Schéma 8

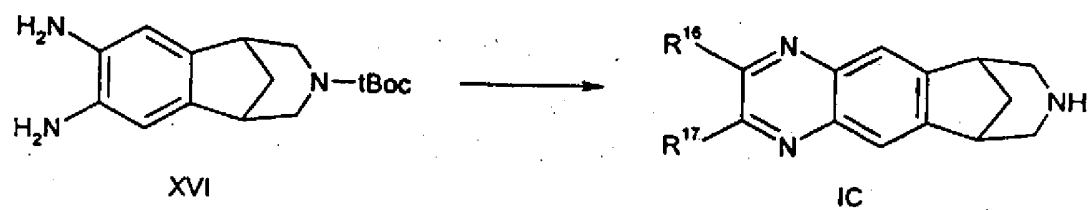


Schéma 9

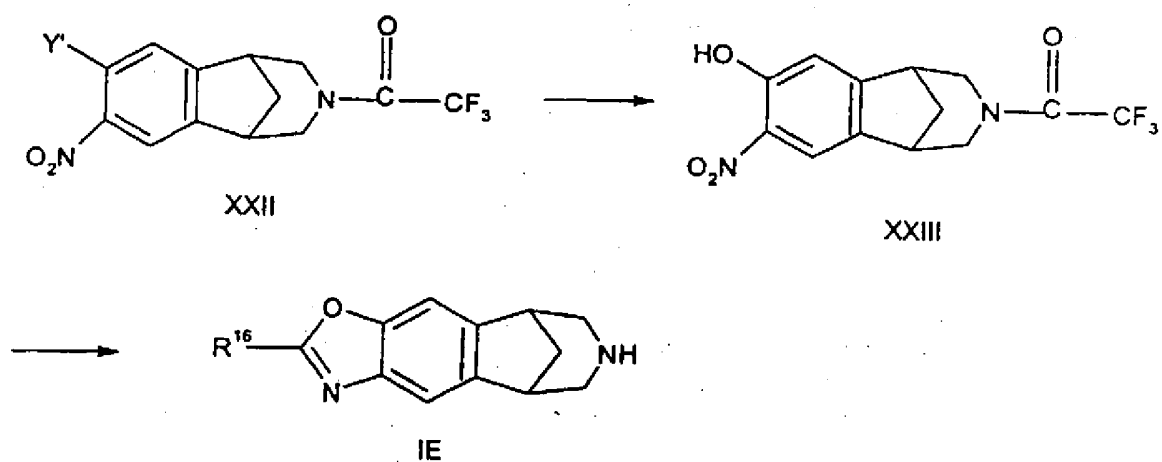


Schéma 10

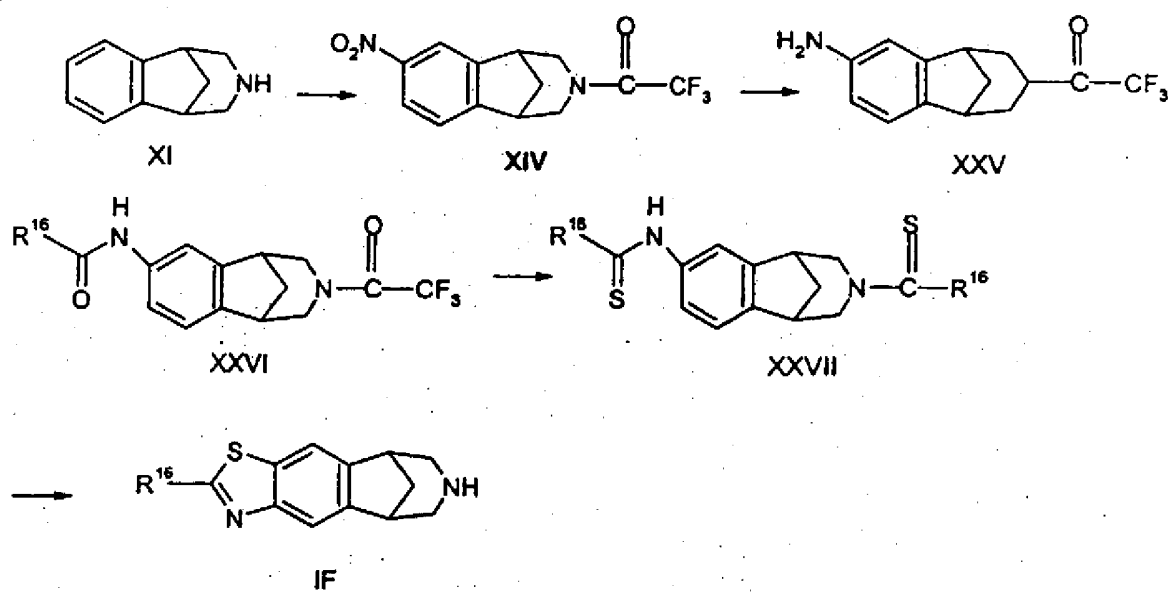
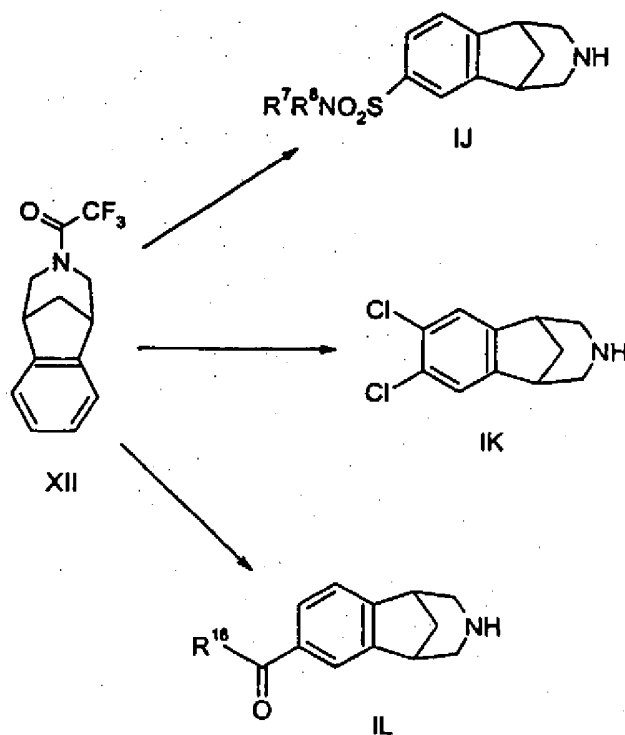
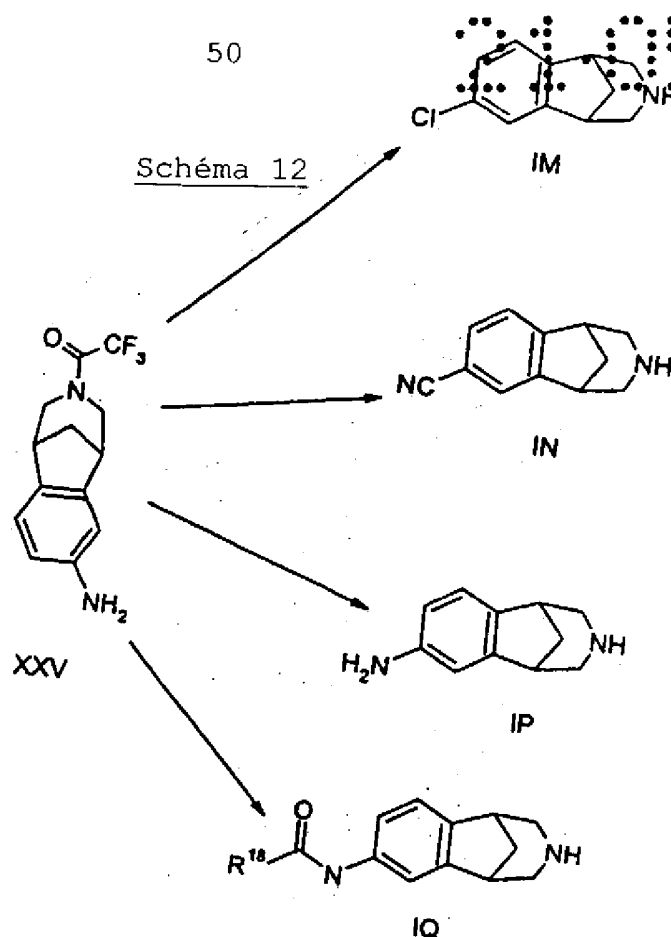


Schéma 11





Podle schématu 5 se výchozí složka vzorce (XI) podrobí reakci s anhydridem kyseliny trifluoroctové v přítomnosti pyridinu, čímž se připraví sloučenina vzorce (XII). Tato reakce se obvykle provede v dichlormethanu při teplotě od asi 0 °C do asi teploty místnosti. Je možné použití i další způsoby zavedení trifluoracetátové chránicí skupiny které jsou známé v oboru.

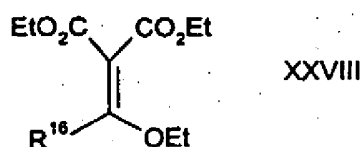
Sloučenina vzorce (XII) se pak převede na dinitroderivát vzorce (XIII) následujícím způsobem. Sloučenina vzorce (XII) se přidá ke směsi 4 nebo více ekvivalentů kyseliny trifluormethansulfonové (CF₃SO₂OH) a 2 až 3 ekvivalentů kyseliny dusičné v chlorovaném uhlovodíkovém rozpouštědle jako je chloroform, dichlorethan (DCE) nebo dichlormethan. Výsledná směs se nechá reagovat asi 5 až 24 hodin. Obě výše uvedené reakce se obecně provedou při teplotě v rozmezí od asi -78 °C do asi 0 °C s dobou reakce asi 2 hodiny, a po zbytek doby se reakční směs nechává ohřát na teplotu místnosti.

Redukcí sloučeniny vzorce (XIII) způsoby v oboru obecně známými se připraví sloučenina vzorce (XIV). Uvedenou redukci je možné provést například pomocí vodíku a palladiového katalyzátoru jako je hydroxid palladnatý nebo palladium na uhlíku v prostředí methanolu při přibližně teplotě místnosti. Reakční stupně podle schématu 5 je možné provést rovněž s použitím jiných chránicích skupin pro atom dusíku pokládáných pracovníky v oboru za vhodné pro tento účel než je trifluoracetylová skupina. Další vhodné dusík chránicí skupiny které je možné použít ve způsobech popsaných v této přihlášce zahrnují $-\text{COCF}_3$, $-\text{COCCl}_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ a $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$. Tyto skupiny je možné zavést nebo sejmut způsoby jednotlivě popsanými pro každou skupinu v práci T.W.Greene a G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, New York, 1991).

Podle schématu 6 se sloučenina vzorce (XIII) převede na odpovídající sloučeninu ve které trifluoracetylová chránicí skupina je nahrazená t-Boc chránicí skupinou (sloučenina XV)) způsobem, kde výchozí sloučenina nejprve reaguje s hydroxidem nebo uhličitánem alkalického kovu nebo s kovu alkalické zeminy (nebo amonia) a izolovaný produkt z předchozí reakce se pak podrobí reakci s di(terc-butyl)karbonátem. Ačkoliv v tomto případě je popsáno použití t-Boc, pracovníci v oboru mohou zvolit i další skupiny vhodné ke chránění dusíku. Reakce s hydroxidem nebo uhličitánem alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy (nebo amonia) se obecně provede ve vodném alkoholu, dioxanu nebo tetrahydrofuranu (THF) při teplotě od asi teploty místnosti do asi 70 °C, výhodně při asi 70 °C po asi jednu až asi 24 hodin. Reakce izolovaného, nechráněného aminu nebo adiční soli uvedeného aminu s kyselinou připraveného výše uvedenou reakcí s di(terc-butyl)karbonátem

se výhodně provede v rozpouštědle jako je THF, dioxan nebo dichlormethan při teplotě v rozmezí od asi 0 °C do asi teploty místnosti. Výše uvedenou reakci je možné provést v přítomnosti base nebo bez použití base. Jestliže vstupní reaktant je sůl aminu, výhodně se reakce provede v přítomnosti base. Získaná sloučenina vzorce (XV) se pak převede na odpovídající diaminový derivát vzorce (XVI) způsobem popsaným výše pro konverzi dinitrosloučeniny vzorce (XIII) na odpovídající diaminosloučeninu vzorce (XIV) nebo se na tuto sloučeninu převede jinými způsoby redukce nitroskupiny v oboru obecně akceptovanými jako jsou redukce s použitím zinku, cínu nebo železa a podobně.

Konverzi sloučeniny vzorce (XVI) na požadovanou sloučeninu vzorce (XVII) je možné provést reakcí sloučeniny vzorce (XVI) se sloučeninou obecného vzorce (XXVIII)



kde R^{16} znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, (C_1-C_6) alkyl případně substituovaný jedním až sedmi atomy fluoru, aryl- (C_0-C_3) alkyl kde uvedený aryl znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující fenyl nebo naftyl, nebo heteroaryl- (C_0-C_3) alkyl kde uvedený heteroaryl je zvolený ze skupiny zahrnující pětičlenné až sedmičlenné aromatické kruhy obsahující jeden až čtyři heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru, a kde každá ze zvolených arylových a heteroarylových skupin může být případně substituovaná jednou nebo více substitučními skupinami, výhodně žádnou až dvěma skupinami, nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující (C_1-C_6) alkyl případně substituovaný jedním

až sedmi atomy fluoru a (C₁-C₆)alkoxy případně substituovaný jedním až sedmi atomy fluoru. Výhodným rozpouštědlem pro výše uvedenou reakci je směs ethanol/kyselina octová v poměru 10:1. Reakci je možné provést při teplotě v rozmezí od asi 40 °C do asi 100 °C. Výhodně se provede při asi 60 °C. Další vhodná rozpouštědla zahrnují kyselinu octovou, ethanol a isopropanol.

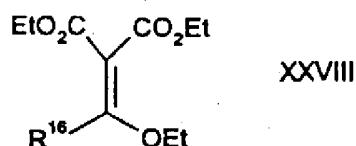
Alternativní způsoby přípravy sloučenin vzorce (XVII) a vzorce (XVI) jsou popsány v práci autorů Segelstein a sp., Tetrahedron Lett., 1993, 34, 1897.

Sejmutím chránicí skupiny t-Boc ze sloučeniny obecného vzorce (XVII) se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce (IA). Chránicí skupinu je možné sejmut způsoby v oboru obecně známými. Například je možné sloučeninu obecného vzorce (XVII) zpracovat s bezvodou kyselinou jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina methansulfonová nebo kyselina trifluoroctová, výhodně se použije kyselina chlorovodíková v ethyl-acetátu, při teplotě v rozmezí od asi teploty místnosti do asi 70 °C, s dobou reakce asi 1 až 24 hodin.

Sloučeninu obecného vzorce (XVII) je možné převést na odpovídající sloučeninu obecného vzorce (IB) reakcí se sloučeninou obecného vzorce R¹⁷Z, kde R¹⁷ má stejný význam jako R¹⁶ jak je uvedeno výše a Z znamená odštěpitelnou skupinu jako je halogen nebo sulfonátová skupina (např. chlor, brom, mesylátová nebo tosylátová skupina), v přítomnosti báze jako je hydrid, hydroxid nebo uhličitán alkalického kovu, výhodně se použije hydroxid draselný, v polárním rozpouštědle jako je voda, dimethylsulfoxid (DMSO), THF nebo DMF, výhodně se použije směs DMSO a vody, a následným sejmutím chránicí skupiny jak je popsáno výše. Reakce s R¹⁷Z se obecně provede

při teplotě v rozmezí od asi teploty místnosti do asi 100 °C, výhodně při asi 50 °C po asi pět hodin.

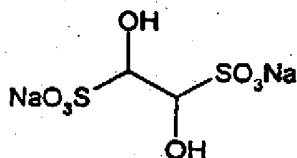
Schéma 7 znázorňuje alternativní způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (IB) ze sloučeniny vzorce (XV). Tento způsob představuje výhodný způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (IB) ve kterých R^{17} znamená objemnou skupinu jako je skupina obsahující arylovou nebo heteroarylovou část, nebo kde skupinu R^{17} není možné zavést způsobem popsaným ve schématu 6 alkylačními nebo arylačními substitučními způsoby. Podle schématu 7 se sloučenina vzorce (XV) nechá reagovat s vhodnou sloučeninou obecného vzorce $R^{17}NH_2$ v polárním rozpouštědle jako je THF, DMF nebo DMSO, výhodně THF, při teplotě v rozmezí od asi teploty místnosti do asi 100 °C, výhodně při teplotě zpětného toku, po asi osmnáct hodin. Výsledná sloučenina obecného vzorce (XIX) se pak převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce (XX) redukcí nitroskupiny na aminoskupinu způsoby obecně známými v oboru. Takové způsoby jsou popsány výše ve způsobech konverze sloučenin vzorce (XIII) na sloučeniny vzorce (XIV) podle schématu 1 a příklady těchto způsobů jsou popsány v pokusné části v příkladech 22B a 28B. Uzavření imidazolového kruhu a přípravu odpovídající sloučeniny (XXI) je možné provést reakcí sloučeniny obecného vzorce (XX) připravené výše popsanou reakcí se sloučeninou obecného vzorce (XXVIII):



kde R^{16} má význam uvedený výše, kde uvedená reakce je popsána výše pro konverzi sloučenin vzorce (XVI) na sloučeniny vzorce (XVII).

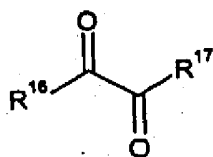
Sejmutím chránicí skupiny ze sloučeniny obecného vzorce (XXI) se připraví odpovídající sloučenina obecného vzorce (IB). Odstranění chránicí skupiny je možné provést způsoby obecně známými v oboru jako jsou způsoby popsané pro přípravu sloučenin obecného vzorce (IA) z odpovídajících sloučenin obecného vzorce (XVII).

Schéma 8 znázorňuje způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (IC) ve kterých R^{16} a R^{17} mají význam popsáný výše. Podle schématu 8 se sloučenina vzorce (XVI) nebo analogicky sloučenina vzorce (XIV) podle schématu 5 podrobí reakci se sloučeninou vzorce



(adukt ethandionu s hydrogensířičitanem sodným) ve vodě nebo jiném polárním rozpouštědle jako je THF, DMF nebo DMSO, výhodně ve směsi vody s vodou mísitelným rozpouštědlem jako je THF po asi jednu až čtyři hodiny. Reakční teplota může být v rozmezí od asi 40 °C do asi 100 °C, výhodně se reakce provede při asi teplotě zpětného toku.

Alternativně je možné sloučeninu vzorce (XVI) podrobit reakci se sloučeninou obecného vzorce



(dvojitá kondenzační reakce) v polárním rozpouštědle jako je THF, voda nebo kyselina octová, výhodně se použije směs vody a THF. Typické provedení této reakce je provedení při teplotě od asi 40 °C do asi 100 °C, výhodně při teplotě zpětného toku, s dobou reakce asi dvě až čtyři hodiny. Požadovaný chinoxolin obecného vzorce (IC) je potom možné získat sejmutím chránicí skupiny ze sloučeniny připravené některou z výše uvedených reakcí způsobem popsaným výše pro konverzi sloučeniny obecného vzorce (XVII) na sloučeninu obecného vzorce (IA). Alternativně je možné v tomto způsobu místo sloučeniny vzorce (XVI) podle schématu 8 analogicky použít sloučeninu vzorce (XIV) podle schématu 5 s použitím způsobů sejmutí/zavedení chránicí skupiny podle schématu 6 (tj. způsobu transformace sloučeniny (XIII) na sloučeninu (XV) s konečným ziskem sloučeniny (IC). Obecně jsou ve způsobu znázorněném ve schématu 8 alternativní dusík chránicí skupiny stejně vhodné.

Na schématu 9 je znázorněný způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (II) ve kterých R^2 a R^3 společně s benzenovým kruhem ke kterému jsou připojené tvoří benzoxazolový kruhový systém. Takovou sloučeninou, ve které R^1 znamená vodík, je znázorněná ve schématu 9 chemickým vzorcem (IE). Podle schématu 9 se sloučenina obecného vzorce (XXII), kde Y' znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující nitro, halogen, trifluormethansulfonátovou nebo diazoniovou sůl, podrobí reakci s kalium-acetátem nebo jiným karboxylátem alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy v rozpouštědle jako je dimethylsulfoxid (DMSO), DMF nebo acetonitril, výhodně se použije DMSO. Výše uvedená reakce se obecně nechá probíhat asi 12-24 hodin. Vhodné rozmezí reakčních teplot je od asi 70 °C do asi 140 °C. Výhodně se reakce provede při 100 °C.

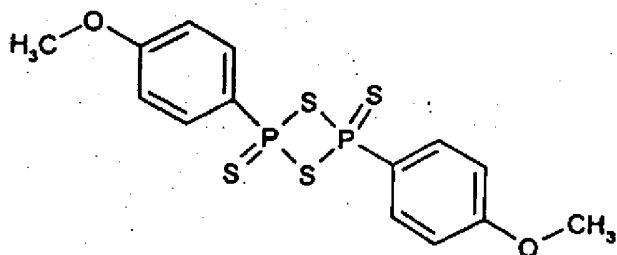
Výše uvedenou reakcí se připraví sloučenina vzorce (XXIII), kterou je pak možné převést níže popsáním způsobem na požadovanou sloučeninu obecného vzorce (IE). Nejprve se sloučenina vzorce (XXIII) redukuje reakcí s vodíkem s použitím palladiového nebo platinového katalyzátoru jako je hydroxid palladnatý v methanolu při teplotě od asi 0 °C do asi 70 °C, výhodně při asi teplotě místnosti, kde uvedeným způsobem se připraví odpovídající aminoderivát. Produkt výše uvedené reakce se pak podrobí reakci s chloridem kyseliny obecného vzorce $R^{16}COCl$ nebo anhydridem kyseliny obecného vzorce $(R^{16}CO)_2O$ kde R^{16} znamená (C_1-C_6) alkylovou skupinu nebo se sloučeninou vzorce $R^{16}C(OC_2H_5)_3$, ve vhodném inertním rozpouštědle jako je dekalín, chlorbenzen nebo xyleny. Výhodně se použije směs xylenů. Tato reakce se obvykle provede při teplotě asi 120–150 °C, výhodně při asi 140 °C. Pokud se jako reagující složka použije $R^{16}COCl$, výhodný je přídavek stechiometrického množství triethylaminu (TEA) nebo jiné organické terciární aminové baze katalytického množství kyseliny pyridinium-p-toluensulfonové nebo pyridinium-p-toluensulfonátu (PPTs) do reakční směsi. Pokud se jako reagující složka použije $R^{16}C(OC_2H_5)_3$, výhodně se k reakční směsi přidá katalytické množství PPTs.

Sejmutím trifluoracetylové dusík chránící skupiny se získá požadovaná sloučenina obecného vzorce (IE). Odstranění chránící skupiny je možné provést způsoby obecně známými v oboru, například reakcí chráněné sloučeniny s nižším alkanolem a vodným hydroxidem nebo uhličitánem alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy (nebo amonnou sloučeninou), s vodným uhličitánem sodným, při teplotě od asi 50 °C do asi 100 °C, výhodně při asi 70 °C, s dobou reakce asi dvě až šest hodin.

Schéma 10 znázorňuje přípravu sloučenin obecného vzorce (II) ve kterých R^1 znamená vodík a R^2 a R^3 společně s benzenovým kruhem ke kterému jsou připojené tvoří benzothiazolový kruhový systém. Podle schématu 10 se sloučenina vzorce (XI) podrobí reakci a anhydridem kyseliny trifluoroctové za tvorby odpovídající sloučeniny ve které kruhový atom dusíku je chráněný trifluoracetylovou skupinou a získaná sloučenina s chráněným dusíkem se pak nechá reagovat s dvěma ekvivalenty anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové a jedním ekvivalentem kyseliny dusičné za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce (XXIV) obsahující jednu nitroskupinu v benzenovém kruhu. Reakce s kyselinou trifluoroctovou se typicky provede v přítomnosti pyridinu. Obě výše uvedené reakce se v typickém provedení provedou v rozpouštědle pro reakci inertním jako je chlorované uhlovodíkové rozpouštědlo, výhodně se použije dichlormethan, při teplotě od asi 0 °C do asi teploty místnosti, výhodně při asi teplotě místnosti.

Výše popsanou transformaci je možné provést i s použitím dalších způsobů nitrace známých v oboru. Redukci nitroskupiny na aminoskupinu je možné provést způsoby popsanými výše a připravit tak sloučeninu vzorce (XXV).

Sloučenina vzorce (XXV) se pak nechá reagovat s halogenidem nebo s anhydridem karboxylové kyseliny obecného vzorce $R^{16}COX'''$ nebo $(R^{16}CO)_2O$ kde X''' znamená halogen a R^{16} znamená vodík nebo (C_1-C_6) alkylovou skupinu a s pyridinem, TEA nebo jinou terciární aminovou bází, kde uvedenou reakcí se připraví sloučenina obecného vzorce (XXVI), kterou je pak možné převést na požadovanou sloučeninu obecného vzorce (XXVII) reakcí s Lawessonovým činidlem:



Reakce s $R^{16}COX'''$, kde X''' znamená halogen nebo $(R^{16}CO)_2O$ se obecně provede při teplotě od asi $0\text{ }^{\circ}C$ do asi teploty místnosti, výhodně při asi teplotě místnosti. Reakce s Lawessonovým činidlem se obecně provede v rozpouštědle pro reakci inertním jako je benzen nebo toluen, výhodně toluen, při teplotě od asi teploty místnosti do asi teploty zpětného toku reakční směsi, výhodně při teplotě zpětného toku.

Uzavření benzothiazolového kruhu a sejmutí chránicí skupiny z atomu dusíku a tím získání požadované sloučeniny obecného vzorce (IF) je možné provést reakcí sloučeniny obecného vzorce (XXVII) s hexakynoželezitanem draselným a hydroxidem sodným ve směsi vody s methanolem ($NaOH/H_2O/CH_3OH$) při teplotě asi $50\text{ }^{\circ}C$ až asi $70\text{ }^{\circ}C$, výhodně při asi $60\text{ }^{\circ}C$ po asi 1,5 h.

Ve schématech 11 a 12 jsou znázorněné způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce (II) ve kterých R^1 znamená vodík a R^2 a R^3 znamenají různé substituenty popsané výše, které však netvoří kruh.

Schéma 11 znázorňuje způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce (II) kde: a) R^1 znamená vodík a R^2 znamená $R^{13}C(=O)-$; b) R^1 a R^2 oba znamenají chlor; a c) R^1 znamená vodík a R^2 znamená $R^{13}C(=O)-$. Tyto sloučeniny jsou ve schématu 11 označené v příslušném pořadí jako sloučeniny vzorců (IJ), (IK) a (IL).

Podle schématu 11 je možné sloučeniny obecného vzorce (IJ) připravit reakcí sloučeniny vzorce (XII) s dvěma nebo více ekvivalenty halogensulfonové kyseliny, výhodně kyseliny chlorsulfonové, při teplotě od asi 0 °C do asi teploty místnosti. Reakcí vzniklého derivátu kyseliny chlorsulfonové s minem obecného vzorce R^7R^8NH kde R^7 a R^8 mají význam uvedený výše a následným sejmutím dusík chránící skupiny se připraví požadovaná sloučenina obecného vzorce (IJ).

Sloučeniny obecného vzorce (IK) je možné připravit reakcí sloučeniny vzorce (XII) s chloridem joditým v chlorovaném uhlovodíkovém rozpouštědle s následným sejmutím dusík chránící skupinu. Reakce s chloridem joditým se typicky provede při teplotě od asi 0 °C do asi teploty místnosti a výhodně se provede při asi teplotě místnosti. Podobným způsobem je možné připravit analogické mono- nebo dibromované nebo mono- nebo dijodované sloučeniny reakcí sloučeniny vzorce (XII) s N-jodsukcinamidem nebo s N-bromsukcinamidem v rozpouštědle kterým je kyselina trifluormethansulfonová a s následným sejmutím dusík chránící skupiny jak je popsáno výše.

Sloučeninu obecného vzorce (IL) je možné připravit reakcí sloučeniny vzorce (XII) a halogenidem kyseliny obecného vzorce $R^{18}COCl$ nebo s anhydridem kyseliny obecného vzorce $(R^{18}CO)_2O$, kde R^{18} znamená H nebo (C_1-C_6) alkylovou skupinu bez použití rozpouštědla nebo v rozpouštědle jako je chlorované rozpouštědlo, výhodně dichlormethan, v přítomnosti Lewisovy kyseliny jako je chlorid hlinitý, při teplotě od asi 0 °C do asi 100 °C a s následným sejmutím dusík chránící skupiny. Reakci s halogenidem kyseliny nebo s anhydridem je možné provést i s použitím dalších známých Lewisových kyselin nebo dalších Friedel-Craftsových acylačních způsobů známých v oboru.

Výše uvedené reakce ve kterých se do sloučeniny vzorce (XII) zavádějí skupiny $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{COR}^{18}$, I, Br nebo Cl jak je znázorněné a popsané výše ve schématu 11, je možné provést s libovolnou analogickou sloučeninou ve které R^2 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl})$, halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ nebo $-\text{NHCOR}^7\text{R}^8$ za tvorby sloučenin obecného vzorce (II) ve kterých R^2 a R^3 mají význam výše uvedený v popisu sloučenin obecného vzorce (II).

Sloučeniny, které jsou totožné se sloučeninami obecného vzorce (II) ale se zachovanými dusík chránícími skupinami, je možné převést na odpovídající O-acyl-substituované sloučeniny, tj. sloučeniny ve kterých skupina $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ ve sloučenině obecného vzorce (II) je nahrazená skupinou $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ způsoby podle Baeyera-Villlligera obecně v oboru známými. Získané sloučeniny je možné podrobit částečné hydrolýze a připravit tak odpovídající hydroxylovou skupinou substituované sloučeniny které je pak možné alkylovat a získat tak odpovídající alkoxy-substituované sloučeniny. Uvedené O-acyl-substituované sloučeniny je rovněž možné použít k přípravě různě substituovaných benzisoxazolů.

Na schématu 12 jsou znázorněné způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce (II) ve kterých: a) R^1 znamená vodík a R^2 znamená chlor; b) R^1 znamená vodík a benzenový kruh je substituovaný kyanovou skupinou; c) R^1 znamená vodík a benzenový kruh je substituovaný aminovou skupinou; a d) R^1 znamená vodík a benzenový kruh je substituovaný $\text{R}^{18}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-$. Uvedené sloučeniny jsou ve schématu 12 označené v příslušném pořadí vzorci (IM), (IN), (IP) a (IQ).

Sloučeniny vzorce (IM) je možné připravit ze sloučenin vzorce (XXV) přes diazoniovou sůl generovanou například dusitanem alkalického kovu a silnou minerální kyselinou (jako je např. kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina bromovodíková) ve vodě s následnou reakcí s halogenidem mědi jako je chlorid měďnatý. Sejmutím chránicí skupiny z atomu dusíku způsoby popsány výše se získá požadovaná sloučenina vzorce (IM). V uvedeném způsobu je rovněž možné použít alternativní způsoby generace diazoniových solí známých a prováděných v oboru. Výše uvedená reakce se obecně provede při teplotě v rozmezí od asi 0 °C do asi 60 °C, výhodně při asi 60 °C s dobou reakce 15 minut až jedna hodina.

Reakcí diazoniové soli připravené výše popsáním způsobem s jodidem draselným se připraví analogický jod-derivát. Tato reakce se obecně provede při teplotě od asi 0 °C do asi teploty místnosti, výhodně při asi teplotě místnosti. Získanou sloučeninu nebo její analogický N-terc-butylkarbonátovou chráněnou formu je možné použít k přípravě odpovídajícího kyan-derivátu reakcí s kyanidem měďnatým a kyanidem sodným v DMF, N,N-dimethylpropylmočovíně (DMPU) nebo v DMSO, výhodně v DMF, při teplotě od asi 50 °C do asi 180 °C, výhodně při asi 150 °C. Sejmutím chránicí skupiny způsoby popsány výše se získá požadovaná sloučenina vzorce (IM).

Výše popsáný jod-derivát je možné rovněž použít k přípravě sloučenin obsahujících různé další substituenty jako jsou arylové, acetylenové a vinylové substituenty rovněž jako odpovídajících karbonyl esterů a amidů způsoby s použitím palladiem a niklem katalyzovaných způsobů známých v oboru jako jsou kondenzace podle Hecka, Suzukiho a Stilleho a karbonylace podle Hecka. Tyto a další sloučeniny ve kterých R^2 znamená skupinu jako je halogen, alkyl, alkoxy atd., je možné

podobně funkcionalizovat a připravit tak sloučeniny, ve kterých R^2 a R^3 mají význam uvedený výše.

Sejmutím chránicí skupiny ze sloučeniny vzorce (XXV) se připraví sloučenina vzorce (IP). Sloučenina vzorce (XXV) se může rovněž podrobit reakci s acylovou skupinou obecného vzorce $R^{18}COCl$ nebo $(R^{18}CO)_2O$ s použitím způsobů popsaných výše a sejmutí dusík chránicí skupiny tak získat sloučeniny vzorce (IQ). Podobným způsobem je možné zpracováním chráněného aminu se sloučeninou obecného vzorce $R^{18}SO_2X'''$, kde X''' znamená chlor nebo brom, po sejmutí dusík chránicí skupiny získat odpovídající sulfonamidový derivát.

Jak je uvedeno výše, vhodné amin-chránicí skupiny které je možné alternativně použít ve způsobech popsaných v této přihlášce zahrnují $-COCF_3$, $-COCl_3$, $-COOCH_2CCl_3$, $-COO(C_1-C_6)alkyl$, a $-COOCH_2C_6H_5$. Tyto skupiny je možné sejmut způsoby popsanými v práci autorů Greene a sp., Protective Groups in Organic Chemistry, citované výše. I v případech, kdy za daných podmínek reakce může docházet k modifikaci chránicích skupin jako je tomu například u skupiny $-COOCH_2C_6H_5$ v průběhu nitrace, je možné reakci úspěšně provést popsaným způsobem s modifikovanou chránicí skupinou. Tam kde je to vhodné je možné použít i modifikace pořadí včlenění chránicí skupiny a/nebo způsobů zavedení funkční skupiny nebo jejich modifikací.

V každé z výše popsaných reakcí nebo reakcí znázorněných výše ve schématech 5-12 není tlak, pokud není uvedeno jinak, kritickým parametrem. Obecně jsou přijatelné tlaky v rozmezí od asi 0,5 atmosféry do asi 5 atmosfér (tj. 50,7 až 506,7 kPa) s tím, že výhodné je provedení při tlaku v místnosti, tj. při tlaku asi 1 atmosféry (tj. 101,3 kPa).

Biologické stanovení

Účinnost účinných sloučenin připravených způsobem podle vynálezu v potlačování vazby nikotinu na specifická receptorová místa se stanoví následujícím způsobem který je modifikovaným postupem způsobů popsaných autory Lippiello P.M. a Fernandes K.G. (v práci The Binding of L-[³H]Nicotine To A Single Class of High-Affinity Sites in Rat Brain Membranes, Molecular Pharm., 29, 448-54, (1986)) a Americ S.P. (v práci Nicotinic Receptor Binding of ³H-Cytisine, ³H-Nicotine and ³H-Methylcarbamylcholine In Rat Brain, European J.Pharm., 253, 261-67 (1994)).

Sloučeniny obecného vzorce (II) a jejich farmaceuticky přijatelné soli (dále označované jako "účinné sloučeniny") připravené způsobem podle vynálezu je možné podávat všemi orálními, transdermálními (například prostřednictvím náplasti), intranasálními, sublingválními, rektálními, parenterálními nebo topickými způsoby podání. Výhodné je podání transdermální a orální. Žádoucí je podávání uvedených sloučenin v rozmezí dávek od asi 0,01 mg do asi 1500 mg na den, výhodně v denních dávkách od asi 0,1 do asi 300 mg, v jedné nebo v rozdělených dávkách, i když se v závislosti na hmotnosti a stavu léčeného subjektu a konkrétním způsobu podání se jistě vyskytnou úpravy dávkování. Nicméně nejvhodnější dávky budou v rozmezí od asi 0,001 mg do asi 10 mg na jeden kg tělesné hmotnosti a den. Přesto může docházet k odchylkám v dávkování a to v závislosti na hmotnosti a stavu léčených pacientů a jejich individuálních reakcí na podané léčivo rovněž jako na druhu léčivého přípravku a časovém období a intervalech jeho podávání. V některých případech mohou být přiměřené dávky nižší než je spodní hranice

uvedeného rozmezí dávek zatímco v jiných případech je možné použít ještě větší dávky než jsou uvedené dávky aniž by došlo k vyvolání škodlivých vedlejších účinků s tou výhradou, že uvedené větší dávky se nejprve rozdělí na několik menších dávek určených k podání v průběhu dne.

Účinné sloučeniny připravené způsoby podle vynálezu je možné podávat samotné nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo ředidly libovolným způsobem podání, zvoleným ze způsobů popsaných výše. Podrobněji, účinné sloučeniny je možné podávat v různých lékových formách, například je možné je spojovat s různými farmaceuticky přijatelnými inertními nosiči do formy tablet, tobolek, transdermálních náplastí, pastilek, pilulek, tvrdých bonbonů, prášků, sprejů, krémů, mastí, čípků, želé, gelů, past, omývad, mastí, vodných suspenzí, injekčních roztoků, tinktur, sirupů a podobně. Uvedené nosiče zahrnují tuhá ředidla nebo plniva, sterilní vodná média a různá netoxická organická rozpouštědla. Kromě toho farmaceutické kompozice pro orální podání je možné vhodným způsobem osladit a/nebo aromatizovat. Obecně jsou účinné sloučeniny v uvedených lékových formách obsažené v koncentracích v rozmezí od asi 5,0 % do asi 70 % hmotnostních.

Pro orální podání je možné použít tablety obsahující různé přísady jako je mikrokrytalická celulóza, natrium-citrát, uhličitan vápenatý, hydrogenfosforečnan vápenatý a glycin společně s různými prostředky podporujícími rozpadavost jako je škrob (výhodně kukuřičný, bramborový nebo tapiokový škrob), kyselina alginová a některé komplexní křemičitany, společně s granulačními pojivy jako je polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a arabská guma. Navíc je možné u usnadnění tabletování přidat kluzné prostředky jako je magnesium-

stearát, natrium-lauryl-sulfát a talek. Tuhé kompozice podobného typu je možné rovněž použít jako náplní želatinových tobolek; výhodné materiály pro výše uvedené použití zahrnují laktosu nebo mléčný cukr a rovněž vysokomolekulární polyethylenglykoly. Pokud je pro orální podání žádoucí použití vodných suspenzí a/nebo tinktur, účinnou složku je možné spojit s různými sladidly nebo aromatizujícími přísadami, barvivy a je-li to zapotřebí, s emulgačními a/nebo suspenzačními přísadami, společně s ředidly jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerin a jejich různými kombinacemi.

Pro parenterální podání je možné použít roztok účinné sloučeniny buď v sesamovém oleji nebo v podzemnicovém oleji nebo ve vodném roztoku propylenglykolu. Vodné roztoky by měly být vhodným způsobem pufované (výhodně na pH větší než 8), a je-li to potřebné, tak tekuté ředidlo by mělo být nejprve isotonizované. Uvedené vodné roztoky jsou vhodné pro intravenózní injekční podání. Olejové roztoky jsou vhodné pro intraartikulární, intramuskulární a subkutánní injekční podání. Přípravu výše uvedených roztoků za sterilních podmínek je možné snadno realizovat standardními způsoby obecně známými v oboru.

Účinné sloučeniny připravené způsoby podle vynálezu je možné rovněž podávat topicky ve formě krémů, náplastí, želé, gelů, past, mastí a podobně připravených standardními způsoby používanými ve farmaceutické praxi.

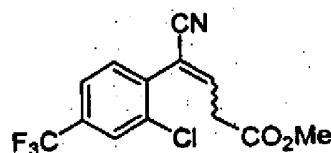
Přípravu dalších sloučenin podle vynálezu specificky neuvedených v předcházející experimentální sekci je možné provést prostřednictvím kombinací výše uvedených reakcí jak bude zřejmé pracovníkům v oboru. Meziprodukty podle vynálezu

popsané výše mohou obsahovat chirální centra a proto mohou existovat v různých enantiomerních a diastereomerních formách; vynález se vztahuje na všechny takové optické formy a stereoisomery uvedených meziproductů a na jejich směsi.

Příklady provedení vynálezu

Vynález je dále znázorněný pomocí níže uvedených příkladů. Nicméně uvedené příklady je nutné chápat tak, že vynález není omezený na specifické podrobnosti popsané v těchto příkladech.

Příklad 1

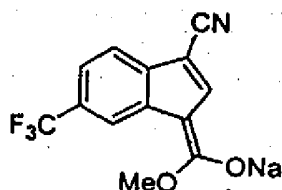


Methylester kyseliny 4-(2-chlor-4-trifluormethylfenyl)-4-kyan-
-but-3-enové

K roztoku natrium-terc-butoxidu (3,28 g, 34,2 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se při 0 °C přidá po kapkách v průběhu 45 minut roztok methyl-3-methoxyakrylátu (2,65 g, 22,8 mmol) a (2-chlor-4-trifluor-methylfenyl)acetonitrilu (5,00 g, 22,8 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml). Červený roztok se pak míchá 3 hodiny při 0 °C a pak se během dalších 2 hodin nechá ohřát na 10 °C. Reakční směs se pak zpracuje s vodnou kyselinou citronovou 0,2 mol/l (50 ml) a extrahuje se směsí methyl(terc-butyl)ether s hexany v poměru 2:1 (75 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (50 ml). Organický roztok se pak nechá projít krátkým sloupcem silikagelu, přičemž reziduální materiál se z vrstvy vymyje dalším methyl(terc-butyl)etherem. Zahuštěním filtrátu

ve vakuu se získá ve formě červeného oleje methylester kyseliny 4-(2-chlor-4-trifluormethylfenyl)-4-kyan-but-3-enové (6,74 g, 97 %). Hlavní olefinový isomer: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, $J=8,3$), 7,49 (d, 1H, $J=8,3$), 6,89 (t, 1H, $J=7,1$), 3,78 (s, 3H), 3,69 (d, 2H, $J=7,1$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169,4, 145,9, 136,1, 133,7, 133,0 (q, $J=33,5$), 131,5, 127,6 (q, $J=3,8$), 124,5 (q, $J=3,8$), 123,2 (q, $J=292$), 115,4, 114,7, 52,7, 36,7; IR (ATR, v čistém stavu) 2957, 2224, 1740, 1438, 1395, 1319, 1268, 1172, 1128, 1080, 1010, 963, 892, 831, 719, 655 cm^{-1} . Vedlejší olefinový isomer: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, $J=7,8$), 7,43 (d, 1H, $J=7,8$), 7,02 (t, 1H, $J=7,8$), 3,71 (s, 3H), 3,11 (d, 2H, $J=7,8$).

Příklad 2

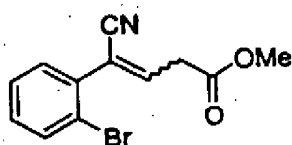


3-(hydroxymethoxymethylen)-5-trifluormethyl-3H-inden-1-karbonitril sodná sůl

Roztok methylesteru kyseliny 4-(2-chlor-4-trifluormethylfenyl)-4-kyan-but-3-enové (1,00 g, 3,29 mmol), palladium(II)-acetátu (37,0 mg, 0,165 mmol) a tricyklohexylfosfinu (55 mg, 0,197 mmol) v ethylenglykol(dimethyl)etheru (8,0 ml) se míchá 10 minut při teplotě místnosti v atmosféře dusíku a potom se přidá natrium-terc-butoxid (791 mg, 8,23 mmol). Pak se reakční směs zahřívá 48 hodin při teplotě zpětného toku. Potom se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a rozdělí se mezi methyl(terc-butyl)ether (25 ml) a vodný dihydrogenfosforečnan draselný 0,25 mol/l (25 ml). Vodná vrstva se oddělí a zpracuje se s ethyl-acetátem (30 ml) a vodnou kyselinou chlorovodíkovou

4,0 mol/l (3 ml). Ethyl-acetátový extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (20 ml), zředí se methanolem (10 ml) a pak se míchá s uhličitanem draselným (25 mg, 0,181 mmol) 1 hodinu. Zahuštěním organického roztoku za sníženého tlaku se ve formě pěnovitého, červeného tuhého produktu sodná sůl 3-(hydroxymethoxymethylen)-5-trifluormethyl-3H-inden-1-karbonitrilu (727 mg, 83 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, $J=8,3$), 7,12 (d, 1H, $J=8,3$), 3,82 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 169,1, 138,7, 134,7, 132,2, 127,9 (q, $J=270$), 123,4, 121,8 (q, $J=30,5$), 118,5 (q, $J=4,3$), 118,3, 115,7 (q, $J=3,8$), 105,2, 81,0, 50,9; IR (ATR, v čistém stavu) 2953, 2179, 16,12, 1466, 1325, 1389, 1325, 1283, 1194, 1153, 1101, 1073, 1014, 900, 838, 814, 777, 753, 708, 644 cm^{-1} .

Příklad 3

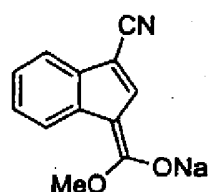


Methylester kyseliny 4-(2-bromfenyl)-4-kyan-but-3-enové

K suspenzi natrium-terc-butoxidu (5,05 g, 51,0 mmol) v tetrahydrofuranu (70 ml) se při 0 °C během 10 minut přidá v atmosféře dusíku roztok 2-bromfenylacetonitrilu (6,62 ml, 51,0 mmol) a methyl-3-methoxyakrylátu (5,32 ml, 49,5 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml). Reakční směs se pak ohřeje na teplotu místnosti a po 15 minutách se zředí methyl(terc-butyl)etherem (240 ml). Ke směsi se pak přidává vodná kyselina citronová 0,2 N až do dosažení hodnoty pH vodné vrstvy 2 (80 ml). Organická vrstva se pak oddělí a promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (2 x 80 ml), vysuší se bezvodým síranem sodným, zfiltruje se přes vrstvu Celitu a

oxidu křemičitého (4:1) a zahuštěním ve vakuu se ve formě světle žlutého oleje získá methylester kyseliny 4-(2-brom-fenyl)-4-kyan-but-3-enové (13,8 g, 96 %). Hlavní isomer ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (dd, 1H, $J=7,6, 1,2$), 7,57-7,19 (m, 3H), 6,71 (t, 1H, $J=7,1$), 3,71 (s, 3H), 3,61 (d, 2H, $J=7,1$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169,7, 144,4, 133,7, 131,4, 131,1, 128,3, 122,5, 118,1, 117,3, 115,3, 52,7, 36,6; IR (ATR, v čistém stavu) 1737, 1434, 1319, 1199, 1171, 1026, 755 cm^{-1} . Vedlejší isomer ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (dd, 1H, $J=7,6, 1,0$), 7,57-7,19 (m, 3H), 6,9 (t, 1H, $J=7,5$), 3,64 (s, 3H), 3,06 (d, 2H, $J=7,5$).

Příklad 4

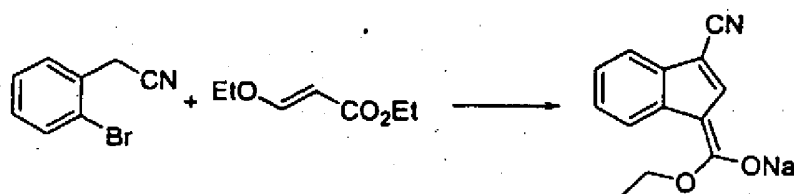


3-(hydroxymethoxymethylen)-3H-inden-1-karbonitril sodná sůl

Roztok methylesteru kyseliny 4-(2-bromfenyl)-4-kyan-but-3-enové (12,4 g, 44,4 mmol) v ethylenglykoldimethyletheru (100 ml) se 10 minut proplachuje dusíkem a pak se k němu přidá tricyklohexylfosfin (311 mg, 1,11 mmol) a potom palladium(II)-acetát (199 mg, 0,890 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti až do vzniku homogenního roztoku a pak se k roztoku přidá natrium-terc-butoxid (11,0 g, 111 mmol). Reakční směs se pak zahřeje na 85 °C a míchá se 5 hodin, pak se ochladí na teplotu místnosti a zředí se methyl(terc-butyl)etherem (300 ml). K zakalené směsi se přidá vodný roztok dihydrogen-fosforečnanu draselného (300 ml) 0,25 mol/l a vodná vrstva se oddělí a okyselí se přidavkem vodné kyseliny chlorovodíkové 4,0 mol/l (50 ml) a pak se extrahuje ethyl-acetátem (300 ml). Organická vrstva se oddělí a promyje se nasyceným vodným

roztokem chloridu sodného (2 x 200 ml), zředí se methanolem (150 ml) a suší se uhličitanem draselným (2,00 g). Po 2 hodinách se heterogenní suspenze zfiltruje přes vrstvu Celitu a zahuštěním surového produktu za sníženého tlaku se získá ve formě tmavě hnědé tuhé hmoty sodná sůl 3-(hydroxymethoxy-methylen)-3H-inden-1-karbonitrilu (6,80 g, 77 %). Surový tuhý produkt se rozpustí v bezvodém MeOH (30 ml) a uchovává se ve formě roztoku. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 7,82-7,30 (m, 5H), 3,66 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 168,3, 135,7, 132,3, 131,9, 123,2, 120,2, 119,3, 118,6, 117,2, 102,7, 79,4, 49,6; IR (ATR, v čistém stavu) 2175, 1608, 1453, 1385, 1322, 1256, 1189, 1065, 1013, 752, 632 cm^{-1} .

Příklad 5

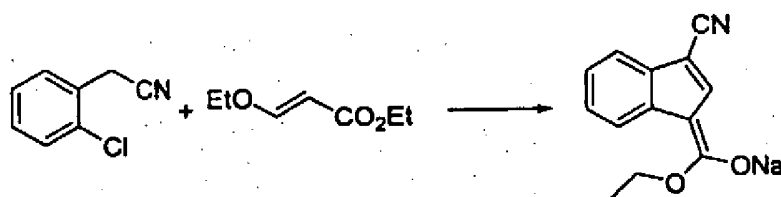


3-(ethoxyhydroxymethylen)-3H-inden-1-karbonitril sodná sůl

Roztok tricyklohexylfosfinu (21,5 mg, 0,0770 mmol) v ethylenglykoldimethyletheru (10 ml) se v atmosféře dusíku spojí s palladium(II)-acetátem (11,5 mg, 0,0510 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti až do vzniku homogenního roztoku (asi 15 minut), pak se ochladí na 0 °C a spojí se natrium-terc-butoxidem (2,53 g, 25,5 mmol). Po 5 minutách se po kapkách, během 10 minut, přidá roztok 2-bromfenyl-acetonitrilu (1,32 ml, 10,2 mmol) a ethyl-3-ethoxyakrylátu (1,47 ml, 10,2 mmol) v ethylenglykol-dimethyletheru (10 ml). Po dokončení přidavku se reakční směs ohřeje na teplotu místnosti a pak se zahřívá 1 hodinu při 85 °C. Potom se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zředí se ethyl-

acetátem (50 ml) a vlije se do vodného dihydrogenfosforečnanu draselného (0,25 mol/l, 50 ml), pH=7. Vodná vrstva se nasytí přidavkem tuhého chloridu sodného a organická vrstva se oddělí a promyje se nasyceným vodným chloridem sodným (1 x 50 ml), vysuší se bezvodým síranem sodným, zfiltruje se a zahuštěním za sníženého tlaku se ve formě tmavě hnědého oleje který stáním tuhne získá 3-(ethoxyhydroxymethylen)-3H-inden-1-karbonitril sodná sůl (1,74 g, 84 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8,04 (d, 1H, $J=6,0$), 7,58 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, $J=6,0$), 6,98-6,91 (m, 2H), 4,25 (q, 2H, $J=7,2$), 1,35 (t, 3H, $J=7,2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN) δ 166,7, 135,5, 132,3, 131,3, 122,8, 120,5, 119,0, 118,4, 117,7, 103,3, 79,2, 58,2, 14,6; IR (ATR, v čistém stavu) 2176, 1597, 1465, 1257, 1195, 1068, 1029, 754 cm^{-1} .

Příklad 6

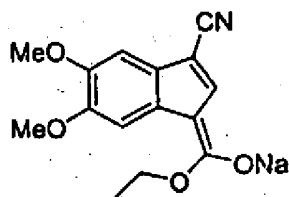


3-(ethoxyhydroxymethylen)-3H-inden-1-karbonitril sodná sůl

Roztok tricyklohexylfosfinu (204 mg, 0,720 mmol) v ethylenglykoldimethyletheru (10 ml) se v atmosféře dusíku spojí s palladium(II)-acetátem (148 mg, 0,660 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti až do vzniku homogenního roztoku (asi 25 minut), pak se ochladí na 0 °C a spojí se natrium-terc-butoxidem (1,63 g, 16,6 mmol). Po 10 minutách se po kapkách, během 10 minut, přidá roztok 2-chlorfenyl-acetonitrilu (1,00 ml, 6,60 mmol) a ethyl-3-trans-ethoxyakrylátu (953 μl , 6,60 mmol) v ethylenglykoldimethyletheru (10 ml). Po dokončení přidavku se reakční směs

ohřeje na teplotu místnosti a pak se zahřívá 22 hodin při 85 °C. Potom se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zředí se methyl(terc-butyl)etherem (30 ml) a vlije se do vodného dihydrogenfosforečnanu draselného (0,25 mol/l, 40 ml), pH=7. Vodná vrstva se oddělí, nasytí se přidavkem tuhého chloridu sodného a extrahuje se ethyl-acetátem (1 x 50 ml). Organická vrstva se pak oddělí, promyje se nasyceným vodným chloridem sodným (2 x 30 ml), vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a zahuštěním za sníženého tlaku se ve formě světle oranžového oleje získá 3-(ethoxyhydroxymethylen)-3H-inden-1-karbonitril sodná sůl (1,06 g, 5,0 mmol, 75 %). Výsledky fyzikálního hodnocení: viz příklad 5 popsany výše.

Příklad 7

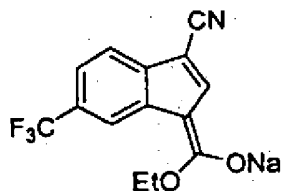


3-(ethoxyhydroxymethylen)-5,6-dimethoxy-3H-inden-1-karbonitril sodná sůl

Roztok tricyklohexylfosfinu (82,0 mg, 0,293 mmol) v ethylenglykoldimethyletheru (10 ml) se v atmosféře dusíku spojí s palladium(II)-acetátem (43,7 mg, 0,195 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti až do vzniku homogenního roztoku (asi 15 minut), pak se míchá dalších 5 minut načež se ochladí na 0 °C a spojí se natrium-terc-butoxidem (996 mg, 9,75 mmol). Po 10 minutách se po kapkách, během 10 minut, přidá roztok 2-brom-4,5-dimethoxyfenylacetonitrilu (1,00 ml, 3,90 mmol) a ethyl-3-ethoxyakrylátu (0,564 ml, 3,90 mmol) v ethylenglykoldimethyletheru (5 ml). Po dokončení přidavku se reakční směs ohřeje na teplotu místnosti a pak se zahřívá 16

hodin při 85 °C. Potom se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zředí se methyl(terc-butyl)etherem (50 ml) a vlije se do vodného dihydrogenfosforečnanu draselného (0,25 mol/l, 100 ml). Vodná vrstva se oddělí a přidá se tuhý chlorid sodný až do nasycení vodné vrstvy. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (1 x 125 ml) a získaná organická vrstva se promyje nasyceným vodným chloridem sodným (2 x 35 ml), vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a zahuštěním za sníženého tlaku se ve formě tmavě hnědého oleje který stáním krystalizuje získá sodná sůl 3-(ethoxyhydroxymethylen)-3H-inden-1-karbonitrilu (906 mg, 3,3 mmol, 85 %). ^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 7,64 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,56 (q, 2H, $J=7,1$), 3,86 (s, 6H), 1,38 (t, 3H, $J=7,05$); ^{13}C NMR (100 MHz, d_4 -MeOH) δ 167,8, 145,0, 144,5, 130,2, 129,4, 126,4, 123,3, 112,5, 104,0, 102,6, 100,7, 79,0, 58,4, 55,6, 14,1; IR (ATR, v čistém stavu) 3499, 2164, 1629, 1482, 1449, 1282, 1207, 1157, 1124, 1076, 845, 769 cm^{-1} .

Příklad 8

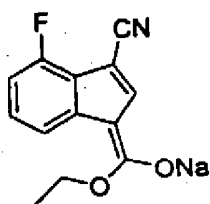


3-(hydroxyethoxymethylen)-5-trifluormethyl-3H-inden-1-karbonitril sodná sůl

Roztok palladium(II)-acetátu (102 mg, 0,454 mmol) a tricyklohexylfosfinu (153 mg, 0,546 mmol) v ethylenglykol-dimethyletheru (10 ml) se míchá 15 minut při teplotě místnosti v atmosféře dusíku a pak se přidá natrium-terc-butoxid (2,19 g, 22,8 mmol). Pak se reakční směs ochladí na 0 °C a po kapkách se přidá roztok 2-chlor-4-trifluormethylfenyl-acetonitrilu (2,00 g, 9,11 mmol) a ethyl-3-ethoxyakrylátu

(1,45 ml, 10,0 mmol) v ethylenglykoldimethyletheru (10 ml). Jakmile se přidávání ukončí, reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 4 hodiny. Pak se reakční směs zahřívá 18 hodin při 60 °C. Reakční směs se pak ochladí na teplotu místnosti, rozdělí se mezi methyl(terc-butyl)ether 45 ml), hexan (20 ml) a vodný dihydrogenfosforečnan draselný 0,25 mol/l (60 ml). Vodná vrstva se oddělí, nasytí se chloridem sodným a extrahuje se ethyl-acetátem (60 ml). Ethyl-acetátový extrakt se vysuší bezvodým síranem sodným a zahuštěním za sníženého tlaku se ve formě červeného pěnovitého tuhého produktu získá sodná sůl 3-(hydroxyethoxymethylen)-5-trifluormethyl-3H-inden-1-karbonitrilu (1,86 g, 67 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, $J=7,9$), 7,11 (d, 1H, $J=7,9$), 4,28 (q, 2H, $J=7,1$), 1,39 (t, 3H, $J=7,1$); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) $\square$ 167,6, 137,4, 133,4, 131,0, 126,7 (q, $J=201$), 122,1, 120,5 (q, $J=22,7$), 117,3 (q, $J=3,3$), 117,1, 114,3 (q, $J=2,5$), 104,2, 79,6, 58,7, 14,0; IR (ATR, v čistém stavu) 2986, 2943, 2180, 1606, 1465, 1326, 1284, 1197, 1156, 1105, 1076, 1027, 900, 853, 814, 778, 753, 708, 645 cm^{-1} .

Příklad 9

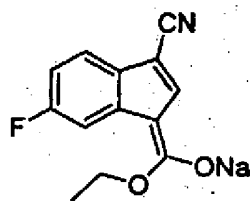


3-(ethoxyhydroxymethylen)-7-fluor-3H-inden-1-karbonitril sodná sůl

Roztok tricyklohexylfosfinu (248 mg, 0,880 mmol) v ethylenglykoldimethyletheru (5 ml) se v atmosféře dusíku spojí s palladium(II)-acetátem (132 mg, 0,590 mmol). Reakční směs se pak míchá při teplotě místnosti až do získání

homogenního roztoku (asi 15 minut), pak se ochladí na 0 °C a spojí se s natrium-terc-butoxidem (1,46 g, 14,7 mmol). Po 5 minutách se po kapkách v průběhu 5 minut přidá roztok 2-chlor-6-fluorfenylacetonitrilu (1,00 g, 5,90 mmol) a ethyl-3-ethoxyakrylátu (877 µl, 5,90 mmol) v ethylenglykoldimethyletheru (5 ml). Po skončeném přidavku se reakční směs ohřeje na teplotu místnosti a pak se zahřívá 17 hodin při 60 °C. Reakční směs se pak ochladí na teplotu místnosti, zředí se methyl(terc-butyl)etherem (30 ml) a vlije se do vodného dihydrogenfosforečnanu draselného (0,25 mol/l, 40 ml), pH=7. Vodná vrstva se oddělí, potom se nasytí přidavkem tuhého chloridu sodného a extrahuje se ethyl-acetátem (1 x 40 ml). Organická vrstva se oddělí a promyje se nasyceným vodným chloridem sodným (2 x 25 ml), vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a zahuštěním za sníženého tlaku se ve formě světle oranžového oleje který stáním tuhne získá 3-(ethoxyhydroxymethylen)-7-fluor-3H-inden-1-karbonitril sodná sůl (1,21 g, 4,8 mmol, 81 %). Triturací s CH₂Cl₂ (10 ml) po 2 hodiny a následnou filtrací se získá 3-(ethoxyhydroxymethylen)-7-fluor-3H-inden-1-karbonitril sodná sůl ve formě bílého tuhého produktu (1,09 g, 4,4 mmol, 74 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7,81 (d, 1H, J=7,9), 7,46 (s, 1H), 6,82 (q, 1H, J=2,5), 6,52 (dd, 1H, J=7,5, 11,2), 4,20 (q, 2H, J=7,5), 1,32 (t, 3H, J=7,1); ¹³C NMR (100 MHz, d₄-MeOH) 167,8, 156,3, 135,8, 132,8, 123,5, 122,3, 119,3, 116,2, 104,0, 102,8, 75,5, 58,6, 14,0; IR (ATR, v čistém stavu) 2194, 1628, 1546, 1484, 1462, 1238, 1219, 1095, 1019, 925, 788, 737 cm⁻¹.

Příklad 10

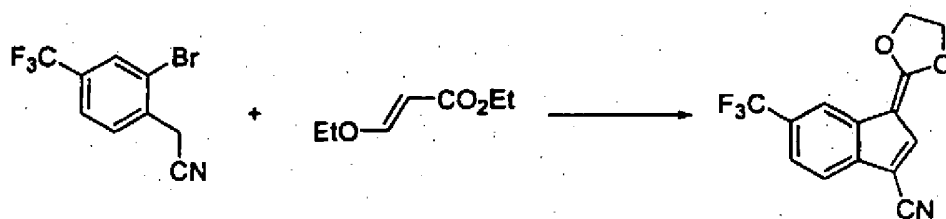


3-(ethoxyhydroxymethylen)-5-fluor-3H-inden-1-karbonitril sodná sůl

Roztok tricyklohexylfosfinu (248 mg, 0,880 mmol) v ethylenglykoldimethyletheru (5 ml) se v atmosféře dusíku spojí s palladium(II)-acetátem (132 mg, 0,590 mmol). Reakční směs se pak míchá při teplotě místnosti až do získání homogenního roztoku (asi 15 minut), pak se ochladí na 0 °C a spojí se s natrium-terc-butoxidem (1,46 g, 14,7 mmol). Po 5 minutách se po kapkách v průběhu 5 minut přidá roztok 2-chlor-6-fluorfenylacetonitrilu (1,00 g, 5,90 mmol) a ethyl-3-ethoxyakrylátu (877 µl, 5,90 mmol) v ethylenglykoldimethyletheru (5 ml). Po skončeném přidavku se reakční směs ohřeje na teplotu místnosti a pak se zahřívá 16 hodin při 60 °C. Reakční směs se pak ochladí na teplotu místnosti, zředí se methyl(terc-butyl)etherem (30 ml) a vlije se do vodného dihydrogenfosforečnanu draselného (0,25 mol/l, 40 ml), pH=7. Vodná vrstva se oddělí, potom se nasytí přidavkem tuhého chloridu sodného a extrahuje se ethyl-acetátem (1 x 40 ml) Organická vrstva se oddělí a promyje se nasyceným vodným chloridem sodným (2 x 25 ml), vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a zahuštěním za sníženého tlaku se ve formě světla oranžového oleje který stáním tuhne získá 3-(ethoxyhydroxymethylen)-5-fluor-3H-inden-1-karbonitril sodná sůl (1,29 g, 5,1 mmol, 86 %). Triturací s CH₂Cl₂ (10 ml) po 3 hodiny a následnou filtrací se získá 3-(ethoxyhydroxymethylen)-5-fluor-3H-inden-1-karbonitril sodná sůl ve formě žlutobílého tuhého produktu (1,21 g, 4,8 mmol, 82 %). ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOH) δ 7,63 (dd, 1H, J=2,5, 11,4), 7,60 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H, J=5,2, 8,5), 6,67 (dt, 1H, J=2,5, 7,1), 4,26 (q, 2H, J=7,1), 1,38 (t, 3H, J=7,1); ¹³C NMR (100 MHz, d₄-MeOH), 168,1, 159,2, 132,65, 131,92, 122,92, 117,7, 112,5, 106,4, 105,2, 102,8, 79,8, 58,7, 14,1. IR (ATR, v čistém stavu) 2179,

1602, 1558, 1465, 1250, 1196, 1108, 1061, 1026, 775 cm^{-1} ; t.t. 250-260 $^{\circ}\text{C}$.

Příklad 11

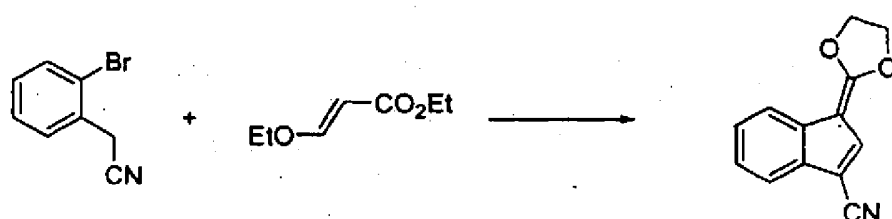


3-[1,3]dioxolan-2-yliden-5-trifluormethyl-3H-inden-1-karbonitril

Roztok palladium(II)-acetátu (79,2 mg, 0,353 mmol) a tricyklohexylfosfinu (148 mg, 0,527 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) se míchá v atmosféře dusíku 30 minut při teplotě místnosti a pak se přidá natrium-terc-butoxid (1,69 g, 17,5 mmol). Reakční směs se pak ochladí na 0 $^{\circ}\text{C}$ a po kapkách se přidá roztok 2-brom-4-trifluormethylfenylacetonitrilu (2,00 g, 7,04 mmol) a ethyl-3-ethoxyakrylátu (1,12 g, 7,77 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml). Po skončeném přidavku se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 4 $\frac{1}{2}$ hodiny. Pak se reakční směs zahřívá 18 hodin při 60 $^{\circ}\text{C}$. Reakční směs se potom ochladí na teplotu místnosti, přidá se ethylenglykol (20 ml) a potom se po kapkách přidá koncentrovaná kyselina sírová (3 ml). Reakční směs se pak míchá přes noc přičemž se z roztoku vysráží produkt. Izolace tuhého produktu se provede filtrací reakční směsí a triturací tuhého produktu s 15 ml toluenu (k odstranění zbarvení). Získaný 3-[1,3]dioxolan-2-yliden-5-trifluormethyl-3H-inden-1-karbonitril je ve formě světle žluté tuhé hmoty (1,22 g, 62 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8,15 (d, 1H, $J=0,9$), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J=8,1$), 7,57 (dd, 1H, $J=8,1, 0,9$), 5,06-5,00 (m, 2H), 4,94-4,88 (m, 2H); ^{13}C

NMR (100 MHz, d_8 -THF) 169,5, 141,4, 138,5, 134,6, 127,5 (q, $J=271$), 127,4 (q, $J=31,6$), 121,6 (q, $J=3,8$), 121,3, 119,1 (q, $J=4,1$), 117,9, 100,8, 94,6, 72,6, 71,4; IR (ATR, v čistém stavu) 2205, 1605, 1330, 1268, 1235, 1216, 1161, 1101, 1065, 1015, 985, 914, 859, 828, 704, 639, 545, 531 cm^{-1} .

Příklad 12

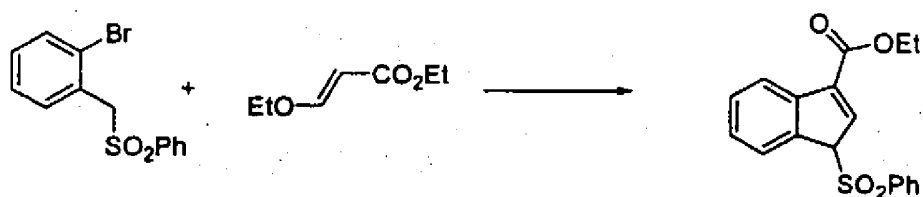


3-[1,3]dioxolan-2-yliden-3H-inden-1-karbonitril

Roztok tricyklohexylfosfinu (536 mg, 1,91 mmol) v tetrahydrofuranu (25 ml) se spojí v atmosféře dusíku s palladium(II)-acetátem (287 mg, 1,27 mmol). Po 1 hodině se reakční směs ochladí na 0 °C a spojí se s natrium-terc-butoxidem (31,6 g, 319 mmol). Po 5 minutách se po kapkách během 15 minut přidá roztok 2-bromfenylacetonitrilu (25,0 g, 128 mmol) a ethylesteru kyseliny β -ethoxyakrylové (18,4 ml, 128 mmol). Reakční směs se pak zahřeje na 60 °C. Po 2 hodinách a 30 minutách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, v průběhu 5 minut se spojí s ethylenglykolem (200 ml) a pak se ke směsi přidá po kapkách během 15 minut kyselina sírová (18,8 mol/l, 36 ml). Po 15 hodinách se reakční směs zředí vodou (90 ml) a tuhý produkt se odflitruje přes skleněnou fritu. Tuhý produkt se vysuší za sníženého tlaku a ve formě světlého červenožlutého tuhého produktu se tak získá 3-[1,3]dioxolan-2-yliden-3H-inden-1-karbonitril (21,6 g, 102 mmol, 80 %). Surový produkt se na 2 hodiny uvede do kaše s isopropanolem (50 ml), pak se kaše zfiltruje a vysušením za sníženého tlaku se ve formě světlého červenožlutého tuhého produktu získá

3-[1,3]dioxolan-2-yliden-3H-inden-1-karbonitril (20,8 g, 98,5 mmol, 77 %). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,75 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J=7,9$), 7,50 (d, 1H, $J=7,1$), 7,22 (m, 2H), 4,97 (t, 2H, $J=7,8$), 4,85 (t, 2H, $J=7,8$); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) 167,4, 136,7, 135,7, 133,1, 124,7, 123,9, 121,1, 119,4, 118,1, 97,8, 92,7, 71,1, 69,9; t.t. 228 °C (za rozkladu).

Příklad 13

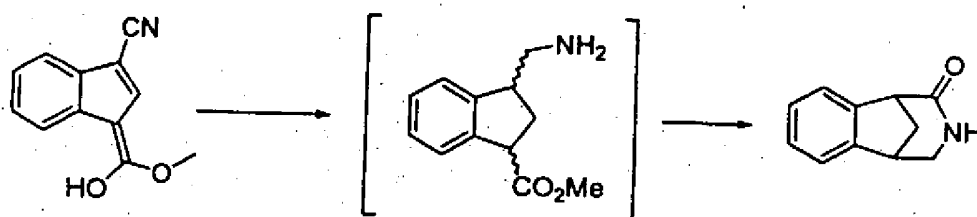


Ethylester 3-benzensulfonyl-3H-inden-1-karboxylové kyseliny

Roztok tricyklohexylfosfinu (46 mg, 0,164 mmol) v tetrahydrofuranu (2,5 ml) se v atmosféře dusíku spojí s palladium(II)-acetátem (24,5 mg, 0,109 mmol). Reakční směs se míchá 45 minut, pak se ochladí na 0 °C a spojí se s natrium-terc-butoxidem (270 mg, 2,73 mmol). Po 5 minutách se po kapkách v průběhu 2 minut přidá roztok ethylesteru β -ethoxyakrylové kyseliny (158 μl , 1,09 mmol) a 2-brombenzyl-fenylsulfonu (340 mg, 1,09 mmol) v tetrahydrofuranu (2,5 ml). Po skončeném přidavku se reakční směs ohřeje na teplotu místnosti a pak se zahřívá 2 hodiny při 60 °C. Potom se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zředí se methyl(terc-butyl)etherem (25 ml) a vlije se do vodného dihydrogenfosforečnanu draselného (0,25 mol/l, 25 ml) pH=7. Vodná vrstva se oddělí, nasatí se tuhým chloridem sodným a extrahuje se ethyl-acetátem (2 x 50 ml). Organická vrstva se oddělí a dvakrát se promyje nasyceným vodným chloridem sodným (2 x 30 ml) a pak se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a zahuštěním za sníženého tlaku se ve formě světla oranžového

oleje získá ethylester 3-benzensulfonyl-3H-inden-1-karboxylové kyseliny (304 mg, 0,925 mmol, 85 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88–7,86 (m, 1H), 7,75–7,72 (m, 1H), 7,49–7,43 (m, 3H), 7,36–7,32 (m, 2H), 7,27–7,25 (m, 3H), 5,15 (d, 1H, $J=2,1$), 4,27 (q, 2H, $J=7,1$), 1,34 (t, 3H, $J=7,1$); IR (ATR, v čistém stavu) 1709, 1649, 1463, 1444, 1314, 1271, 1247, 1188, 1133, 1081, 1044, 773, 752, 722, 686, 575, 528.

Příklad 14

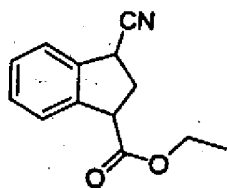


2,3,4,5-tetrahydro-1,5-methano-2-oxo-1H-3-benzazepin

Roztok methylesteru 3-kyan-1H-inden-1-karboxylové kyseliny (6,40 g, 32,2 mmol) v MeOH (30 ml) se 5 minut proplachuje dusíkem v tlakovém reaktoru a pak se spojí s 5% palladiem na uhlíku (6,84 g, 1,61 mmol) a s koncentrovanou kyselinou sírovou (3,57 ml, 64,3 mmol). Pak se tlakový reaktor trojnásobně propláchne dusíkem a evakuje se, pak se trojnásobně propláchne a evakuuje vodíkem a nakonec se připojí k vodíku z tlakové lahve o tlaku 50 psi (3,4 atmosfér, tj. 344,7 kPa) a reaktor se mechanicky protřepe. Po 5 minutách se tlak vodíku sníží asi na 15 psi (asi 1 atm nebo 103,4 kPa) a potom se tlak vodíku v reaktoru opět upraví na zvýšený tlak 50 pso (3,4 atmosfér, tj. 344,7 kPa). Po 16 hodinách se reaktor evakuuje, třikrát se propláchne dusíkem a reakční směs se zfiltruje přes nylonový kotouč. Methanol se nahradí isopropanolem a přičemž rozpouštědlo se třikrát odstraní a nahradí k odstranění vody. Zahuštěný roztok se rozpustí v bezvodém methanolu a spojí se při 0 °C s natrium-terc-

butoxidem (15,9 g, 161 mmol) a suspenze se míchá v atmosféře dusíku za postupného ohřívání na teplotu místnosti. Po 24 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs zahustí za sníženého tlaku a získaná tuhá hmota se rozpustí v ethylacetátu (60 ml) a zalije se vodným dihydrogenfosforečnanem draselným 0,5 mol/l (100 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (2 x 125 ml) a vysuší se bezvodým síranem sodným. Zahuštěním organického roztoku za sníženého tlaku se ve formě hnědého tuhého produktu získá 2,3,4,5-tetrahydro-1,5-methano-2-oxo-1H-3-benzazepin (4,02 g, 72 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33 (d, 1H, $J=7,6$), 7,31 (d, 1H, $J=7,6$), 7,22 (t, 1H, $J=7,6$), 7,18 (t, 1H, $J=7,6$), 5,62 (s, 1H), 3,68 (dd, 1H, $J=11,2, 4,1$), 3,55 (d, 1H, $J=3,7$), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,18 (d, 1H, $J=11,2$), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,32 (d, 1H, $J=11,2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173,6, 144,7, 144,6, 128,0, 127,7, 123,2, 122,9, 49,3, 47,9, 39,1, 38,4; IR (v čistém stavu) 3218, 2949, 2872, 1666, 1485, 1459, 1400, 1328, 1303, 1288, 1250, 1215, 1122, 1104, 1045, 1004, 946, 910, 756, 730, 643, 613 cm^{-1} .

Příklad 15

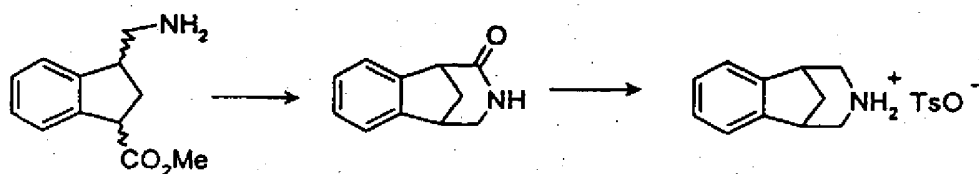


Ethylester 3-kyanindan-1-karboxylové kyseliny

Roztok sodné soli 3-(ethoxyhydroxymethylen)-3H-inden-1-karbonitrilu (1,00 g, 4,70 mmol) v ethanolu (40 ml) se 5 minut proplachuje dusíkem v tlakovém reaktoru a pak se spojí s 5% palladiem na uhlíku (1,00 g, 0,230 mmol) a s kyselinou mravenčí (0,180 ml, 4,70 mmol), na počátku reakce $\text{pH}=5$. Pak se tlakový reaktor trojnásobně propláchně dusíkem a evakuje se,

pak se trojnásobně propláchne a evakuuje vodíkem a nakonec se připojí k vodíku z tlakové lahve o tlaku 50 psi (3,4 atmosfér, tj. 344,7 kPa) a reaktor se mechanicky protřepe. Po 2 hodinách se reaktor evakuuje, třikrát se propláchne dusíkem a reakční směs se zfiltruje přes nylonový kotouč. Azeotropní destilací s ethanolem za sníženého tlaku se odstraní kyselina mravenčí a zahuštěním za sníženého tlaku se ve formě světle žluté tuhé hmoty získá ethylester 3-kyanindan-1-karboxylové kyseliny (880 mg, 87 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,47–7,45 (m, 2H), 7,37–7,35 (m, 2H), 4,28 (t, 1H, $J=8,0$), 4,20 (m, 2H), 4,16 (t, 1H, $J=3$), 2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,27 (t, 3H, $J=7,2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN) δ 172,3, 140,8, 138,5, 129,0, 128,7, 125,4, 124,7, 117,6, 61,3, 48,9, 33,4, 33,3, 13,8; ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 172,6, 140,4, 138,1, 129,0, 128,8, 125,4, 124,7, 120,9, 61,4, 48,9, 33,2, 33,1, 13,4; IR (ATR, v čistém stavu) 1732, 1478, 1457, 1370, 1324, 1263, 1208, 1180, 1035, 747.

Příklad 16



10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-tosylát

A) 9-oxo-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien

K roztoku methylesteru 3-aminomethylindan-1-karboxylové kyseliny (předpokládané množství 20,0 mmol, 1 ekvivalent) v 50 ml methanolu se přidá 3,84 g natrium-terc-butoxidu (40,0 mmol, 2,0 ekvivalenty). Pak se reakční směs zahřívá 2 hodiny při teplotě zpětného toku. Potom se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek se

rozdělí mezi 60 ml ethyl-acetátu a 40 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Pak se vodná vrstva extrahuje dvakrát 50 ml ethyl-acetátu. Spojené organické vrstvy se vysuší bezvodým síranem sodným a zahuštěním se získá tuhý zbytek. Rekrytalizací uvedeného tuhého zbytku z 10 ml toluenu se získá titulní sloučenina ve formě bílých krystalů (1,78 g, 51 %). T.t. = 172-173 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,68 (dd, $J=11,2, 4,1$ Hz, 1H), 3,55 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,18 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,32 (d, $J=11,2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173,6, 144,7, 144,6, 128,0, 127,7, 123,2, 122,9, 49,3, 47,9, 39,1, 38,4; IR (v čistém stavu, cm^{-1}): 3218, 2949, 2872, 1666, 1485, 1459, 1400, 1328, 1303, 1288, 1250, 1250, 1215, 1122, 1104, 1045, 1004, 946, 910, 756, 730, 643, 613; Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}$: C 76,28; H 6,40; N 8,09; nalezeno: C 75,94; H 6,27; N 7,99.

B) 10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-tosylát

K roztoku 1,38 g 9-oxo-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trienu (8,00 mmol, 1 ekvivalent) v 8 ml tetrahydrofuranu se přidá 603 mg tetrahydroboritanu sodného (16,0 mmol, 2,0 ekvivalenty) a potom se pomalu přidá 2,77 ml diethyletheratu fluoridu boritého (21,6 mmol, 2,7 ekvivalentu). Jakmile reakční směs přestane šumět zahřeje se na 50 °C a zahřívá se při této teplotě 5 hodin. Pak se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a přidá se 10 ml methanolu (nejprve po kapkách) a 0,125 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Pak se pokračuje v zahřívání při teplotě zpětného toku po 12 hodin. Reakční směs se pak ochladí na teplotu místnosti a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek se zředí 20 ml 20% vodného hydroxidu sodného a pak se přidá 30 ml

methy(terc-butyl)etheru. Směs se míchá 30 minut a pak se vrstva extrahuje dalšími 30 ml methy(terc-butyl)etheru. Spojené organické vrstvy se promyjí 40 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a pak se vysuší bezvodým síranem sodným. Po zahuštění za sníženého tlaku se přidá 1,67 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové (8,80 mmol, 1,1 ekvivalentu) s 20 ml isopropanolu. Pak se roztok zahřívá do homogenizace a potom se pomalu za míchání nechá ochladit na teplotu místnosti. Bílé krystaly titulní sloučeniny se oddělí filtrací (2,17 g, 81 %). T.t: 207-208 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,69 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,43-7,32 (m, 4H), 7,23 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,37 (d, $J=11,2$ Hz, 4H), 3,30 (bs, 2H), 3,15 (d, $J=12,4$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,08 (d, $J=11,2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 140,8, 140,5, 139,1, 127,2, 127,2, 124,3, 122,3, 45,1, 39,7, 37,3, 18,7; IR (KBr, cm^{-1}): 3438, 3021, 2958, 2822, 2758, 2719, 2683, 2611, 2424, 1925, 1606, 1497, 1473, 1428, 1339, 1302, 1259, 1228, 1219, 1176, 1160, 1137, 1122, 1087, 1078, 945, 914, 876, 847, 829, 818, 801, 710, 492; Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$: C 65,23; H 6,39; N 4,23; nalezeno: C 65,05; H 6,48; N 4,26.

Příklad 17

4-nitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hydrochlorid

A) 1-(10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hydrochlorid (12,4 g, 63,9 mmol) se promísí s CH_2Cl_2 (200 ml). Pak se ochladí (ledová lázeň) a zpracuje se s pyridinem (12,65 g, 160 mmol) a potom s anhydridem kyseliny trifluorooctové který se přidá během 10 minut z přidávací nálevky. Po ~3 hodinách se

roztok vlije do vodné HCl 0,5 mol/l (200 ml) a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se pak extrahuje CH₂Cl₂ (3 x 50 ml) a spojené organické vrstvy se promyjí vodnou HCl 0,5 mol/l (50 ml), H₂O (2 x 50 ml) a nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (50 ml). Pak se roztok vysuší přes vrstvu vaty, zředí se ~3% ethyl-acetátem a zfiltruje se přes vrstvu oxidu křemičitého o tloušťce 2 palce (5,1 cm) s použitím ~3% ethyl-acetátu/CH₂Cl₂ jako elučního prostředku. Zahuštěním se získá čirý olej který krystalizací poskytne bílé jehličky (15,35 g, 60,2 mmol, 94 %). (TLC 30 % ethyl-acetát/hexany R_f 0,53). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,18 (m, 4H), 4,29 (br d, J=12,6 Hz, 1H), 3,84 (br d, J=12,6 Hz, 1H), 3,51 (dd, J=12,6, 1,5 Hz, 1H), 3,21 (br s, 1H), 3,10 (br s, 1H), 3,10 (br d, J=12,6 Hz, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,92 (d, J=10,8 Hz, 1H). GCMS m/e 255 (M⁺). T.t. 67-68 °C.

B) 1-(4-nitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

(Provede se způsobem popsáným autory Coon C.L.; Blucher W.G.; Hill M.E., J.Org.Chem. **1973**, 25, 4243.) K míchanému roztoku kyseliny trifluormethansulfonové (2,4 ml, 13,7 mmol) v CH₂Cl₂ (10 ml) se při 0 °C pomalu přidá kyselina dusičná (0,58 ml, 27,4 mmol) přičemž vzniká sraženina. Po 10 minutách se získaná směs ochladí na -78 °C a zpracuje se s 1-(10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanonem (3,5 g, 13,7 mmol) v CH₂Cl₂ (15 ml) který se přidá po kapkách z přidávací nálevky v průběhu 5 minut. Potom se reakční směs míchá 30 minut při -78 °C a pak se na 1 hodinu ohřeje na teplotu místnosti. Potom se reakční směs vlije do intenzivně míchaného ledu (100 g). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Organické vrstvy se spojí a promyjí se H₂O (3 x 30 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (20 ml) a H₂O (20 ml),

pak se vysuší přes vrstvu vaty zahuštěním se získá oranžový olej který stáním tuhne (4,2 g). Chromatografií se získá ve formě krystalické tuhé hmoty čistý produkt (3,2 g, 78 %). (TLC 30 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,23). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (br d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,37 (br d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,38 (br d, $J=12,6$ Hz, 1H), 3,94 (br d, $J=12,6$, 1H), 3,59 (br d, $J=12,6$ Hz, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,18 (br d, $J=12,6$ Hz, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,07 (d, $J=10,8$ Hz, 1H). GCMS m/e 300 (M^+).

C) 4-nitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hydrochlorid

1-(4-nitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (182 mg, 0,61 mmol) se míchá 18 hodin při 70 °C s Na_2CO_3 (160 mg, 1,21 mmol) v methanolu (3 ml) a H_2O (1 ml). Pak se směs zahustí, přidá se voda a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická vrstva se extrahuje vodnou HCl 1 mol/l (3 x 20 ml) a kyselá vrstva se promyje CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Pak se vodná vrstva zalkalizuje na pH ~10 pomocí $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{s})$ a produkt se extrahuje CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Organická vrstva se vysuší přes vrstvu vaty a zahustí se na olej. Olej se pak rozpustí v methanolu a zpracuje se s HCl v methanolu 1 mol/l, zahustí se na tuhý zbytek který se pak rekrystalizuje z methanolu/ Et_2O a ve formě bílé tuhé hmoty se tak získá požadovaný produkt (73 mg, 50 %). (TLC 5 % methanol/ CH_2Cl_2 (NH_3) R_f 0,38). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,21 (s, 1H), 8,18 (dd, $J=8,0$, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,43 (br s, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,07 (dd, $J=13,0$, 13,0 Hz, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,08 (d, $J=11,5$ Hz, 1H). APCI MS m/e 205,1 [$(\text{M}+1)^+$]. T.t. 265-270 °C.

Příklad 18

4-amino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-hydrochlorid

4-nitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trien-hydrochlorid (500 mg, 2,08 mmol) se míchá v 1,4-dioxanu
(40 ml) a zpracuje se s vodným roztokem Na₂CO₃ (15 ml).
K reakční směsi se pak přidá di-terc-butyldikarbonát (1,8 g,
8,31 mmol). Reakční směs se pak míchá 18 hodin a potom se
zpracuje s H₂O (50 ml), extrahuje se CH₂Cl₂ (4 x 30 ml), vysuší
se přes vrstvu vaty a zahustí se na olej (500 mg, 91 %).

Získaný olej (500 mg, 1,64 mmol) se rozpustí v methanolu
(30 ml), zpracuje se s 10%Pd/C (~50 mg) a hydrogenuje se
v atmosféře vodíku (45 psi nebo asi 3 atmosféry tj. asi 304
kPa) 1 hodinu. Směs se pak zfiltruje přes vrstvu Celitu a
zahustí se na čirý olej (397 mg, 88 %).

Získaný olej (50 mg, 0,18 mmol) se pak míchá v HCl
v ethyl-acetátu 3 mol/l (3 ml) 2 hodiny a zahustí se na bílý
tuhý zbytek (25 mg, 56 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38-
7,10 (3H), 3,60 (br s, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,18
(m, 1H), 1,98 (d, J=11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 175,1 [(M+1)⁺].
T.t. 189-192 °C.

Příklad 19

N¹-[10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl]-
acetamid-hydrochlorid

A) 1-(4-amino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

Hydrogenací 1-(4-nitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-
2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanonu (2,0 g, 6,66

mmol) po 1,5 hodiny v atmosféře vodíku (40 psi nebo asi 2,7 atmosféry tj. 274 kPa) s použitím 10% Pd/C (200 mg) v methanolu se po filtraci přes Celit zahuštěním získá žlutý olej (1,7 g). (TLC 50 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,27). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (m, 1H), 6,64 (br s, 1H), 6,57 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,90 (d, $J=10,8$ Hz, 1H). GCMS m/e 270 (M^+).

B) N-(10-trifluoracetyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)acetamid

1-(4-amino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (850 mg, 3,14 mmol) se míchá v CH_2Cl_2 (5 ml) a zpracuje se s triethylaminem (0,53 ml, 3,76 mmol) a s acetylchloridem (0,23 ml, 3,2 mmol) a pak se reakční směs míchá 18 hodin. Standardním zpracováním s NaHCO_3 se získá olej, který se dále chromatografií zpracuje na čirý olej (850 mg, 87 %). (50 % ethylacetát/hexany, R_f 0,28).

C) N¹-[10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl]acetamid-hydrochlorid

N-(10-trifluoracetyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)acetamid (100 mg, 0,32 mmol) se míchá s Na_2CO_3 (70 mg, 0,64 mmol) v methanolu (10 ml) a H_2O (2 ml) 18 hodin při 70 °C. Pak se směs zahustí, přidá se voda a produkt se extrahuje ethyl-acetátem. Organická vrstva se extrahuje vodnou HCl 1 mol/l (3 x 20 ml) a okyselená vodná vrstva se promyje ethyl-acetátem (2 x 20 ml). Vodná vrstva se zalkalizuje pomocí Na_2CO_3 (s) na pH ~10 a produkt se extrahuje ethyl-acetátem (3 x 20 ml). Organická vrstva se vysuší (Na_2SO_4) a zahustí se na olej. Získaný olej se pak rozpustí v methanolu a zpracuje se s HCl 3 mol/l v ethyl-acetátu (3 ml), zahustí se

a rekrystalizací z methanolu/Et₂O se získá tuhý produkt (40 mg, 50 %). ¹H NMR, DMSO-d₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,02 (br m, NH), 7,65 (s, 1H), 7,55 (br s, NH), 7,38 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,33 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,96 (d, J=10,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 217,2 [(M+1)⁺]. T.t. 225-230 °C.

Příklad 20

6-methyl-5-thia-7,13-diazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid

A) N-(10-trifluorthioacetyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)thioacetamid

N-(10-trifluoracetyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)acetamid (850 mg, 2,72 mmol) a 2,4-bis(4-methoxyfenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfetan-2,4-disulfid (Lawessonovo činidlo) (1,1 g, 2,72 mmol) se spojí v toluenu (10 ml) a uvede se na 1,5 hodiny do zpětného toku. Po ochlazení se reakční směs zpracuje s ethyl-acetátem/nasyceným vodným roztokem NaHCO₃. Organická vrstva se vysuší (Na₂SO₄), zfiltruje se, zahustí se a chromatografií na vrstvě silikagelu se získá produkt (410 mg, 44 %). (50 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,38).

B) 6-methyl-5-thia-7,13-diazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid

Výše uvedený olej, 2,2,2-trifluor-N-(10-trifluorthioacetyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)thioacetamid, (360 mg, 1,05 mmol), se rozpustí v methanolu (10 ml) a v NaOH 1 mol/l (5 ml) a vzniklý produkt se přidá k hexakynoželezitanu draselnému (K₃Fe(CN)₆) (1,72 g, 5,23

mmol) v H₂O (10 ml). Získaná směs se zahřívá 1,5 hodiny při 60 °C, pak se ochladí, zahustí se a zpracuje se s ethyl-acetátem/H₂O. Získaný materiál se pak míchá v dioxanu (20 ml) a zpracuje se s H₂O (50 ml) a jeho hodnota pH se upraví na 1é pomocí Na₂CO₃. Pak se přidá di-terc-butylidikarbonát (436 mg, 2,0 mmol) a směs se míchá 18 hodin. Pak se reakční směs zahustí, zpracuje se s H₂O a extrahuje se CH₂Cl₂. Chromatografií produktu (oxid křemičitý, 30 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,41) se získá olej (100 mg).

Výše uvedený produkt se zpracuje s HCl 3 mol/l/ethyl-acetát (3 ml) a pak se zahřívá ~15 minut při teplotě zpětného toku, potom se zahustí a tuhý zbytek se zpracuje azeotropní destilací s CH₂Cl₂ (dvakrát). Tuhý zbytek se pak rozpustí v minimálním množství methanolu a pak se nasytí Et₂O a směs se míchá. Vzniklý krystalický prášek se odfiltruje (40 mg, 14 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,46 (s, NH), 7,65 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (br m, NH), 3,36 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,06 (d, J=10,8 Hz, 1H). APCI MS m/e 231,1 [(M+1)⁺]. T.t. 183-184 °C.

Příklad 21

4,5-dinitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien

A) 1-(4,5-dinitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

(Provede se na základě způsobu popsaného v práci autorů Coon C.L.; Blucher W.G.; Hill M.E., J.Org.Chem. **1973**, 25, 4243. Další podobný způsob dinitrace je popsán v práci: Tanida H; Ishitobi H.; Irie T., Tsushima T., J.Am.Chem.Soc. **1969**, 91, 4512).

K míchanému roztoku kyseliny trifluormethansulfonové (79,8 ml, 902,1 mmol) v CH_2Cl_2 (550 ml) se při 0 °C pomalu přidá kyselina dusičná (19,1 ml, 450,9 mmol) přičemž vznikne bílá sraženina. Za 10 minut se po kapkách z přidávací nálevky během 30 minut přidá 1-(10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (50 g, 196 mmol) v CH_2Cl_2 (300 ml). Reakční směs se pak míchá 2,5 hodiny při 0 °C a pak se míchá 24 hodin při teplotě místnosti. Pak se reakční směs vlije do intenzivně mísené směsi H_2O (500 ml) a ledu (400 g). Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se reextrahuje CH_2Cl_2 (3 x 300 ml). Organické vrstvy se spojí a promyjí se H_2O (3 x 300 ml). Spojené vodné vrstvy se reextrahují CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Organické vrstvy se spojí a promyjí se nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 (200 ml) a H_2O (200 ml), potom se vysuší přes vrstvu vaty a zahustí se na tuhý zbytek. Triturací ethyl-acetátem/hexany se získá špinavě bílá tuhá hmota která se odfiltruje a vysuší se (52 g, 151 mmol, 77 %). Matečný louh se zpracuje chromatografií a získají se tak další 4,0 g produktu a celkem 56,0 g (82,8 %). (TLC 50 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,29). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,39 (br d, $J=13,0$ Hz, 1H), 3,98 (br d, $J=13,0$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J=13,0$ Hz, 1H), 3,49 (br s, 1H), 3,44 (br s, 1H), 3,24 (br d, $J=12,6$ Hz, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,14 (d, $J=11,5$ Hz, 1H). GCMS m/e 345 (M^+).

B) 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien

V methanolu (50 ml) a H_2O (20 ml) se spojí 1-(4,5-dinitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon s Na_2CO_3 (2,3 g, 21,4 mmol) a reakční směs se pak zahřívá 18 hodin při teplotě zpětného toku. Pak se reakční

směs ochladí, zahustí se, zpracuje se s H₂O a extrahuje se CH₂Cl₂ (3 x 50 ml) a pak se vysuší přes vrstvu vaty. Po zahuštění se chromatografií zbytku získá hnědá tuhá hmota (1,9 g, 71 %). (TLC 5 % methanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,36). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (s, 2H), 3,17 (br s, 2H), 3,11 (d, J=12,6 Hz, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,07 (d, J=11,0 Hz, 1H). GCMS m/e 249 (M⁺).

Příklad 22

5-methyl-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

A) Terc-butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6.3.1.0]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny

4,5-dinitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien (1,9 g, 7,6 mmol) se mísí v 1,4-dioxanu (75 ml) a zpracuje se s nasyceným vodným roztokem Na₂CO₃ (10 ml). Potom se přidá di-terc-butyldikarbonát (3,31 g, 15,2 mmol). Po 6 hodinách míchání se reakční směs zpracuje s H₂O (50 ml) a extrahuje se ethyl-acetátem (4 x 25 ml), pak se vysuší (Na₂SO₄), zfiltruje se, zahustí se a chromatografií se získá požadovaný produkt (1,9 g, 71 %). (TLC 30 % ethyl-acetát/hexany (NH₃) R_f 0,58). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (br s, 1H), 7,72 (br s, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,39 (br s, 1H), 3,27 (br s, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,02 (d, J=11,0 Hz, 1H).

B) Terc-butylester 4,5-diamino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny

Terc-butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6.3.1.0]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (1,9 g, 5,44

mmol) se hydrogenuje v methanolu v atmosféře H_2 (45 psi nebo asi 3 atmosféry tj. asi 304 kPa) s použitím 10% Pd/C (100 mg) po 1,5 hodiny, pak se zfiltruje přes vrstvu Celitu a zahustí se na bílý tuhý zbytek (1,57 g, 100 %). (TLC 5 % methanol/ CH_2Cl_2 (NH_3) R_f 0,14).

C) Terc-butylester 6-methyl-5,7,13-triazatetracyklo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny

(Podmínky reakce: viz Segelstein B.E.; Chenard B.L.; Macor J.E.; Post R.J., Tetrahedron Lett. **1993**, 34, 1897).

Terc-butylester 4,5-diamino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (700 mg, 2,42 mmol) se rozpustí v ethanolu (10 ml) a kyselině octové (HOAc) (1 ml) a zpracuje se s 1-ethoxyethylenmalononitrilem (329 mg, 2,42 mmol). Získaná směs se ohřeje na 60 °C a míchá se 18 hodin. Pak se reakční směs ochladí, zahustí se, zpracuje se s H_2O a nasyceným vodným roztokem Na_2CO_3 , extrahuje se ethylacetátem (3 x 50 ml) a pak se vysuší (Na_2SO_4). Po filtraci a zahuštění se zpracováním zbytku chromatografií získá hnědá tuhá hmota (247 mg, 36 %). (TLC 5 % methanol/ CH_2Cl_2 (NH_3) R_f 0,28).

D) Terc-butylester 6-methyl-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny

(Podmínky reakce: viz Pilarski B., Liebigs Ann.Chem. **1983**, 1078). Terc-butylester 6-methyl-5,7,13-triazatetracyklo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny (80 mg, 0,267 mmol) se míchá v 50% vodném roztoku

NaOH (3 ml) a DMSO (1 ml) a pak se zpracuje s 1-jodpropanem (0,03 ml, 0,321 mmol). Směs se pak zahřívá 2 hodiny při 40 °C, pak se ochladí, zpracuje se s H₂O a extrahuje se ethyl-acetátem. Organická vrstva se promyje H₂O (3krát), pak se vysuší (Na₂SO₄), zfiltruje se a zahustí se na olej (90 mg, 0,253 mmol). (TLC 5 % methanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,15).

E) 6-methyl-7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Terc-butylester 6-methyl-7-propyl-5,7,13-triaza-tetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny (90 mg, 0,253 mmol) se rozpustí v v HCl 3 mol/l v ethyl-acetátu (5 ml) a zahřívá se 1/2 hodiny při 100 °C. Pak se směs ochladí, zahustí se, uvede se do kaše s ethyl-acetátem a filtrací se získá bílý tuhý produkt (25 mg, 34 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,56 (s, NH), 7,91 (s, 1H), 7,83 (br m, NH), 7,74 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,85 (m, 2H), 0,97 (m, 3H). T.t. 147-150 °C.

Příklad 23

5,7,13-triazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

A) Terc-butylester 5,7,13-triazatetracyklo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny (podmínky reakce: viz viz Segelstein B.E.; Chenard B.L.; Macor J.E.; Post R.J., Tetrahedron Lett. **1993**, 34, 1897).

Terc-butylester 4,5-diamino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (1,0 g, 3,45

mmol) se rozpustí v ethanolu (10 ml) a HOAc (1 ml) a zpracuje se s ethoxymethylenmalononitrilem (421 mg, 3,45 mmol). Získaná směs se ohřeje na 60 °C a míchá se 18 hodin. Pak se reakční směs ochladí, zahuštěná se zpracuje s H₂O a s nasyceným vodným roztokem Na₂CO₃ a extrahuje se ethyl-acetátem (3 x 50 ml) a vysuší se (Na₂SO₄). Po filtraci a zahuštění se chromatografií zbytku získá tuhý hnědý produkt (580 mg, 56 %). (TLC 5 % methanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,28).

B) 5,7,13-triazatetracyklo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Terc-butylester 5,7,13-triazatetracyklo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny se převede na titulní sloučeniny způsoby popsány v příkladu 22E. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8,95 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 3,45 (br s, 2H), 3,31 (d, J=12,5 Hz, 2H), 3,13 (d, J=12,5 Hz, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,99 (d, J=11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 200,1 [(M+1)⁺]. T.t. >250 °C.

Příklad 24

7-methyl-5,7,13-triazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Terc-butylester 5,7,13-triazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny se s použitím způsobů popsanych v příkladu 22D reakcí s jodmethanem a s následnou deprotekcí podle příkladu 12E převede na titulní sloučeninu. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8,97 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,33 (d, J=12,2 Hz, 2H), 3,14 (d, J=12,2 Hz, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,03 (d, J=11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 214,2 [(M+1)⁺].

Příklad 25

6-methyl-5,7,13-triazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Terc-butylester 6-methyl-5,7,13-triazatetracyklo-
[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové
kyseliny se s použitím způsobů popsaných v příkladu 22E
převede na titulní sloučeninu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,40
(br m, NH), 7,77 (br m, NH), 7,70 (s, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,30
(m, 2H), 3,05 (br d, J=11,0 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,23 (m,
1H), 2,10 (d, J=10,8 Hz, 1H). GCMS m/e 231,5 (M⁺).

Příklad 26

6,7-dimethyl-5,7,13-triazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Terc-butylester 6-methyl-5,7,13-triazatetracyklo-
[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové
kyseliny se s použitím způsobů popsaných v příkladu 22D reakcí
s jodmethanem a s následnou deprotekcí podle příkladu 22E
převede na titulní sloučeninu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,52
(s, NH), 7,84 (s, 1H), 7,82 (br m, NH), 7,72 (s, 1H), 3,90 (s,
3H), 3,45 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,82 (s, 3H),
2,23 (m, 1H), 2,12 (d, J=11,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 228,2
[(M+1)⁺]. T.t. 225-230 °C.

Příklad 27

7-propyl-5,7,13-triazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Terc-butylester 5,7,13-triazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny se

s použitím způsobů popsaných v příkladu 22D reakcí s jodpropanem a s následnou deprotekcí podle příkladu 22E převede na titulní sloučeninu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,52 (s, 1H), 9,45 (br s, NH), 7,97 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (br m, NH), 4,43 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 1,92 (m, 2H), 0,93 (m, 3H). APCI mS m/e 242,2 $[(M+1)^+]$. T.t. 170-171 °C (za sublimace).

Příklad 28

7-butyl-5,7,13-triazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

A) Terc-butylester 4-butylamino-5-nitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (podmínky reakce: viz Senskey M.D.; Bradshaw J.D.; Tessier C.A.; Youngs W.J., Tetrahedron Lett. **1995**, 36, 6217).

Terc-butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (500 mg, 1,43 mmol) se spojí v THF (5 ml) s 1-butylaminem (1,42 ml, 14,3 mmol) a reakční směs se míchá 4 hodiny. Pak se směs zředí ethyl-acetátem (50 ml) a promyje se H₂O (3 x 30 ml), pak se vysuší (Na₂SO₄), zfiltruje se a zahustí se na olej. Získaný olej se pak nechá projít přes filtrační silikagelovou kolonku k odstranění nečistot s použitím směsi 30 % ethyl-acetát(hexany (510 mg, 1,41 mmol, 99 %).

B) Terc-butylester 4-butylamino-5-amino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny

Terc-butylester 4-butylamino-5-nitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (460

mg, 1,27 mmol) se zpracuje s ammonium-formiátem (850 mg, 12,7 mmol) a s 10% Pd(OH)₂/C (50 mg) v methanolu (20 ml) a reakční směs se pak udržuje jednu hodinu při teplotě zpětného toku načež se zfiltruje přes vrstvu Celitu a zahustí se. Tuhé složky se pak zpracují s nasyceným vodným roztokem Na₂CO₃, provede se extrakce CH₂Cl₂ (3 x 30 ml) a vysušením filtrací přes vrstvu vaty se získá olej (440 mg, 100 %).

C) Terc-butylester 7-butyl-5,7,13-triazatetracyklo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny

Terc-butylester 4-butylamino-5-amino-10-azatricyklo-[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (440 mg, 1,27 mmol) se rozpustí v ethanolu (20 ml) a ve HOAc (2 ml) a zpracuje se s ethoxymethylenmalononitrilem (186 mg, 1,52 mmol). Získaná směs se zahřeje na 60 °C a míchá se 18 hodin. Pak se reakční směs ochladí, zahustí se a zpracuje se s H₂O a s nasyceným vodným roztokem Na₂CO₃ a pak se reakční směs extrahuje ethyl-acetátem (3 x 50 ml) a vysuší se (Na₂SO₄). Po filtraci a zahuštění se chromatografií zbytku získá žlutý olej (400 mg, 89 %). (TLC, 5 % methanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,70).

D) 7-butyl-5,7,13-triazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Terc-butylester 7-butyl-5,7,13-triazatetracyklo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny se na titulní sloučeninu převede způsoby popsány v příkladu 22E. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (br s, NH), 9,68 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (br m, NH), 7,87 (s, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,15 (d, J=11,0 Hz, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,32 (m, 2H),

0,82 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). APCI MS m/e 256,2 $[(M+1)^+]$. T.t. 204-208 °C.

Příklad 29

7-isobutyl-5,7,13-triazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Terc-butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny a isobutylamin se převedou na titulní sloučeninu způsoby popsány v příkladu 28A-D. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,90 (dd, $J=7,5, 2,0$ Hz, 2H), 3,04-2,97 (m, 4H), 2,70 (dd, $J=12,8, 2,3$ Hz, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,98 (d, $J=10,5$ Hz, 1H), 0,93 (m, 6H). APCI MS m/e 256,2 $[(M+1)^+]$. T.t. 147-150 °C (za sublimace).

Příklad 30

Terc-butyl 6-methyl-7-isobutyl-5,7,13-triazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny

A) Terc-butylester 4-amino-5-isobutylamino-10-azatricyklo-[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (250 mg, 0,74 mmol) z příkladu 29B se rozpustí v ethanolu (10 ml) a v HOAc (2 ml) a zpracuje se s 1-ethoxyethylenmalononitrilem (118 mg, 0,87 mmol). Reakce se provede způsobem popsáným v příkladu 28C (18 h) a obdobným zpracováním se získá požadovaný produkt (TLC 3 % methanol/CH₂Cl₂), R_f 0,57).

B) 6-methyl-7-isobutyl-5,7,13-triazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Terc-butyl 6-methyl-7-isobutyl-5,7,13-triazatetracyklo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-13-karboxylové kyseliny se převede na titulní sloučeninu způsoby popsány v příkladu 22E. APCI MS m/e 270,3 [(M+1)⁺]. T.t. 129-130 °C (za sublimace).

Příklad 31

7-fenyl-5,7,13-triazatetracyklo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Terc-butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny a anilin se převedou způsoby popsány v příkladu 28A v kondenzačním stupni při 75 °C při době reakce 4 hodiny na terc-butylester 4-fenylamino-5-nitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny. Získaná sloučenina se pak převede na titulní sloučeninu způsoby popsány v příkladu 28B,C,D. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (1H), 7,78-7,57 (m, 7H), 3,47-3,00 (m, 6H), 2,23 (m, 1H), 2,09 (d, J=11,5 Hz, 1H), APCI MS m/e 276,2 [(M+1)⁺]. T.t. 210-213 °C.

Příklad 32

6-methyl-7-fenyl-5,7,13-triazatetracyklo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Terc-butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny a anilin se převedou na titulní sloučeninu způsoby popsány v příkladu 31 a v příkladu 30. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (s, 1H), 7,73-7,56 (m, 5H), 7,32 (s, 1H), 3,46-2,99 (m, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,08 (d, J=11,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 290,2 [(M+1)⁺]. T.t. >250 °C.

Příklad 33

7-neopentyl-5,7,13-triazatetracyklo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Terc-butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny a neopentylamin
se převedou na titulní sloučeninu způsoby popsány v příkladu
28A-D. t-Boc prekurzor GCMS m/e 369 (M⁺).

Příklad 34

6-methyl-7-neopentyl-5,7,13-triazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-
pentadeka-2(10),3,5,8-tetraen-hydrochlorid

Terc-butylester 4,5-dinitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]-
dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny a neopentylamin
se převedou na titulní sloučeninu způsoby popsány v příkladu
21 a příkladu 20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31 (s, 1H),
7,27 (s, 1H), 7,02 (br s, NH), 4,41 (t, J=13,0 Hz, 2H), 3,90
(s, 3H), 3,47-3,26 (m, 6H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (d, J=11,5 Hz,
1H), 0,90 (s, 9H); t-Boc prekurzor, APCI MS m/e 384,2 [(M+1)⁺].
T.t. >250 °C.

Příklad 35

6,7-dimethyl-5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

(Provede se na základě způsobu popsaného v práci: Jones
R.G.; McLaughlin K.C., Org.Syn. **1963**, 4, 824; b) Ehrlich J.,
Robert M.T., J.Org.Chem. **1947**, 522). Terc-butylester
4,5-diamino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-10-karboxylové kyseliny (100 mg, 0,35 mmol) se zahřeje na 80
°C v H₂O (5 ml). Pak se přidá butan-2,3-dion (0,034 ml, 0,38
mmol) a reakční směs se udržuje 2 hodiny v atmosféře N₂. Pak se

reakční směs ochladí na teplotu místnosti a extrahuje se ethyl-acetátem (3 x 40 ml). Spojená organická vrstva se promyje H_2O (2 x 30 ml) a vysuší se (Na_2SO_4), zfiltruje se, zahustí se a chromatografií na silikagelu se získá olej (120 mg, 100 %). Získaný olej se rozpustí v methanolické HCl 2 mol/l (5 ml) a zahřívá se při teplotě zpětného toku 30 minut načež se zahustí. Rekrytalizací z methanolu/ Et_2O se získá bílý prášek (50 mg, 43 %). (TLC, ethyl-acetát, R_f 0,14). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,85 (s, 2H), 3,50 (br s, 2H), 3,32 (d, $J=12,5$ Hz, 2H), 3,10 (d, $J=12,5$ Hz, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,24 (m, 1H), 2,13 (d, $J=11,0$ Hz, 1H); t-Boc prekurzor, APCI MS m/e 340,3 $[(M+1)^+]$.

Příklad 36

5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

A) 1-(4,5-diamino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

1-(4,5-dinitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (3,0 g, 8,70 mmol) se hydrogenuje v methanolu (30 ml) v atmosféře vodíku (45 psi nebo asi 3 atmosféry tj. asi 304 kPa) s použitím $Pd(OH)_2$ (300 mg 20 % hmotn./C, 10 % hmotn.). Za 2,5 hodiny se reakční směs zfiltruje přes vrstvu Celitu a promyje se methanolem (30 ml). Pak se roztok zahustí na světle hnědý olej, který krystalizuje (2,42 g, 96 %). (TLC, 10 % methanol/ CH_2Cl_2 , R_f 0,56). APCI MS m/e 286,2 $[(M+1)^+]$. T.t. 129-131 °C.

B) 1-(5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaen)-2,2,2-trifluorethanon

1-(4,5-diamino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (500 mg, 1,75
mmol) se mísí v THF (2 ml). Získaná směs se zpracuje s H₂O (2
ml) a s hydrátem adiční sloučeniny glyoxalu a
hydrogensířičitanu sodného (931 mg, 3,50 mmol) a pak se
extrahuje ethyl-acetátem (3 x 40 ml). Spojená organická vrstva
se promyje H₂O (2 x 30 ml), vysuší se (Na₂SO₄), zfiltruje se,
zahustí se a chromatografií na silikagelu se získá špinavě
bílý prášek (329 mg, 60 %). (TLC, 25 % ethyl-acetát/hexany, R_f
0,40). T.t. 164-166 °C.

C) 5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

1-(5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaen)-2,2,2-trifluorethanon (320 mg, 1,04
mmol) se zpracuje s methanolem (2,0 ml) na kaši a pak se
zpracuje s Na₂CO₃ (221 mg, 2,08 mmol) v H₂O (2,0 ml). Pak se
směs zahřívá 2 hodiny při 70 °C, potom se zahustí, zpracuje se
s H₂O (20 ml) a extrahuje se CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Organická
vrstva se pak vysuší přes vrstvu vaty a zahustí se na světle
žlutý olej (183 mg, 83 %) který stáním krystalizuje (t.t. 138-
140 °C). Získaný materiál se pak rozpustí v methanolu (10 ml)
a nechá se reagovat s HCl 3 mol/l v ethyl-acetátu (3 ml), pak
se reakční směs zahustí, zpracuje se azeotropní destilací
s methanolem (2 x 20 ml) a získané tuhé podíly se
rekrytalizují z methanolu/Et₂O a získá se požadovaný produkt
ve formě bílé tuhé hmoty (208 mg, 97 %). (TLC, 5 %
methanol/CHCl₂ (NH₃), R_f 0,26). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,94
(s, 2H), 8,12 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,54 (d, J=12,5 Hz, 2H),
3,35 (d, J=12,5 Hz, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,08 (d, J=11,0 Hz,
1H). GCMS m/e 211 (M⁺). T.t. 225-230 °C.

Příklad 37

14-methyl-5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

5,8,14-triazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaen (207 mg, 0,98 mmol) se zpracuje s 37%
vodným roztokem formalinu (1 ml) a s kyselinou mravenčí (1 ml)
a pak se zahřívá 1 hodinu při 80 °C. Pak se reakční směs vlije
do vody, zalkalizuje se (NaOH, pH ~11) a extrahuje se ethyl-
acetátem. Potom se organická vrstva vysuší (Na₂SO₄), zahustí se
a chromatografií na silikagelu se získá žlutá tuhá hmota.
Získaná hmota se míchá v methanolu (2 ml) a zpracuje se s HCl
3 mol/l v ethyl-acetátu (2 ml). Po zahuštění se rekrystalizací
tuhých složek z methanolu/Et₂O získá ve formě bílé tuhé hmoty
požadovaný produkt (70 mg, 27 %). (2 % methanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f
0,47). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (s, 2H), 7,80 (s, 2H),
3,37 (br s, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,32 (m, 1H),
2,18 (br s, 3H), 1,84 (d, J=11,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 226,2
[(M+1)⁺]. T.t. >250 °C.

Příklad 38

5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid

A) 2,2,2-trifluor-1-(4-hydroxy-5-nitro-10-azatricyklo-
[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon

1-(4,5-dinitro-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (900 mg, 2,61 mmol)
kalium-acetát (KOAc) (2,6 g, 26,1 mmol) se rozpustí v DMSO (10
ml) a získaná reakční směs se zahřívá 16 hodin za míchání při
100 °C. Pak se směs ochladí a zředí se H₂O (50 ml) a potom se

21.05.04

extrahuje směsí rozpouštědel obsahující 80 % ethyl-acetátu/hexany (6 x 25 ml). Pak se organická vrstva promyje H₂O (3 x 20 ml), vysuší se (Na₂SO₄), zfiltruje se, zahustí se, a přečištěním chromatografií se získá olej (575 mg, 70 %). (TLC 50 % ethyl-acetát/hexany (NH₃) R_f 0,56).

B) 2,2,2-trifluor-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo-[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon

2,2,2-trifluor-1-(4-hydroxy-5-nitro-10-azatricyklo-[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon 575 mg, 1,82 mmol) se hydrogenuje v methanolu v atmosféře H₂ (45 psi nebo asi 3 atmosféry tj. asi 304 kPa) s použitím 10%Pd/C (80 mg) po 1,5 hodiny, pak se reakční směs zfiltruje přes vrstvu Celitu a zahustí se na bílý tuhý zbytek (450 mg, 86 %). (TLC, 5 % methanol/CH₂Cl₂ (NH₃) R_f 0,6). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6,67-6,59 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,94 (d, J=10,5 Hz, 1H). GCMS m/e 286 (M⁺).

C) 2,2,2-trifluor-1-(5-oxa-7,13-diazatetracyklo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen)ethanon (Goldstein S.W.; Dambek P.J., Het.Chem. **1990**, 27, 335).

2,2,2-trifluor-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo-[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon (150 mg, 0,524 mmol), trimethylorthoformiát (0,19 ml, 1,73 mmol), pyridinium-p-toluensulfonová kyselina (PPTS, 18 mg, 0,07 mmol) a xyleny (10 ml) se spojí v atmosféře dusíku a reakční směs se míchá 18 hodin při 135 °C. Pak se směs ochladí, zpracuje se s H₂O a extrahuje se ethyl-acetátem. Extrakt se pak vysuší (Na₂SO₄), zfiltruje se, zahustí se a přečistí se chromatografií na olej (110 mg, 71 %). (TLC, 20 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,40).

D) 5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid

2,2,2-trifluor-1-(5-oxa-7,13-diazatetracyklo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen)ethanon (110 mg, 0,37 mmol) se míchá v methanolu (5 ml) a zpracuje se s Na₂CO₃ (78 mg, 0,74 mmol) v H₂O (2 ml). Míchaná směs se zahřívá 2 hodiny při 80 °C, zahustí se na tuhý zbytek, zředí se H₂O a extrahuje se ethyl-acetátem (3 x 40 ml). Produkt se extrahuje do vodného roztoku HCl 1 mol/l (2 x 40 ml) a výtřepek se promyje ethyl-acetátem a pak se zneutralizuje vodným roztokem Na₂CO₃ na pH ~10. Produkt se pak extrahuje ethyl-acetátem (3 x 40 ml), vysuší se (Na₂SO₄), zahustí se a chromatografií na silikagelu ze získá olej. (TLC, 5 % methanol/CH₂Cl₂ (NH₃), R_f 0,19).

Získaný olej se rozpustí v methanolu a zpracuje se s HCl 3 mol/l v ethyl-acetátu (4 ml), pak se zahustí a míchá se v minimálním množství CH₂Cl₂ a nasytí se hexany. Po 18 hodinách se produkt oddělí filtrací (55 mg, 63 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (d, J=12,5 Hz, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,15 (d, J=11,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 201,03 [(M+1)⁺].

Příklad 39

6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid

A) 2,2,2-trifluor-1-(6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen)ethanon

2,2,2-trifluor-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo-

[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon (150 mg, 0,524 mmol), triethylorthoformiát (0,34 ml, 1,83 mmol), pyridinium-p-toluensulfonová kyselina (PPTS, 20 mg, 0,08 mmol) a xyleny (10 ml) se spojí v atmosféře dusíku a reakční směs se míchá 18 hodin při 135 °C. Zpracováním, izolací a přečištěním způsobu popsanými v příkladu 38C se získá titulní sloučenina (90 mg, 55 %).

B) 6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid

2,2,2-trifluor-1-(6-methyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen)ethanon (90 mg, 0,30 mmol) se míchá v methanolu (5 ml) a zpracuje se s Na₂CO₃ (61 mg, 0,58 mmol) v H₂O (2 ml). Míchaná směs se zahřívá 2 hodiny při 80 °C, zahustí se na tuhý zbytek, zředí se H₂O a extrahuje se ethyl-acetátem (3 x 40 ml). Roztok se pak vysuší (Na₂SO₄), zahustí se a chromatografií na silikagelu ze získá olej. (TLC, 10 % methanol/CH₂Cl₂ (NH₃), R_f 0,18). ¹H NMR (volná base) (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,05-2,9á (m, 4H), 2,72 (d, J=12,8 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 1,98 (d, J=10,5 Hz, 1H).

Získaný olej se rozpustí v methanolu a zpracuje se s HCl 3 mol/l v ethyl-acetátu (4 ml), pak se zahustí a míchá se v minimálním množství CH₂Cl₂ a nasytí se hexany. Po 18 hodinách se produkt oddělí filtrací (10 mg, 13 %). APCI MS m/e 215,2 [(M+1)⁺]. T.t. >250 °C.

Příklad 40

2-fluor-N-(4-hydroxy-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-5-yl)benzamid-hydrochlorid

2,2,2-trifluor-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo-[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon (150 mg, 0,524 mmol), 2-fluorbenzoylchlorid (0,07 ml, 0,576 mmol), pyridinium-p-toluensulfonová kyselina (PPTS, 20 mg, 0,08 mmol), pyridin (0,046 ml, 0,576 mmol) a xyleny (5 ml) se spojí v atmosféře dusíku a reakční směs se míchá 18 hodin při 135 °C. Po 24 hodinách se přidá další podíl PPTS (50 mg) a reakční směs se míchá dalších 24 hodin při 135 °C. Zpracováním popsaným výše se získá surový produkt (145 mg, 0,375 mmol), který se spojí s Na₂CO₃(s) (80 mg, 0,75 mmol) v methanolu (5 ml) a vodě (2 ml) a zahřívá se při teplotě zpětného toku. Po 3 hodinách se reakční směs ochladí a zředí se vodou, a potom se extrahuje CH₂Cl₂ (4 x 40 ml), vysuší se přes vrstvu vaty a zpracuje se chromatografií k odstranění nečistot (5 % methanol/CH₂Cl₂ (NH₃)). Surový materiál se zpracuje s nadbytkem HCl 3 mol/l v ethyl-acetátu a zahustí se, pak se rozpustí v minimálním množství methanolu, získaný roztok se nasytí Et₂O a míchá se. Po 4 hodinách míchání se produkt oddělí filtrací (85 mg, 68 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,36-7,23 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,96 (d, J=10,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 313,1 [(M+1)⁺]. T.t. 125-130 °C (za sublimace).

Příklad 41

4-chlor-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-hydrochlorid

A) 1-(4-chlor-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

Níže popsaným způsobem se připraví chlorid mědný (CuCl): CuSO₄ (4,3 g) a NaCl (1,2) se za horka rozpustí v H₂O (14 ml), hydrogensířičitan sodný (NaHSO₃) a hydroxid sodný (NaOH) se

rozpustí v H₂O (7 ml) a přidají se během 5 minut k horkému kyselému roztoku. Vysrážené tuhé bílé podíly se odfiltrují a promyjí se vodou.

1-(4-amino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (450 mg, 1,7 mmol) se rozpustí v H₂O (2 ml) a koncentrovaném roztoku HCl (1 ml), pak se ochladí na 0 °C a po kapkách se zpracuje s roztokem dusitanu sodného (NaNO₂) (275 mg) v H₂O (1 ml). K získanému roztoku se přidá v průběhu 10 minut CuCl (202 mg, připraví se způsobem popsaným výše, 2,04 mmol) v koncentrovaném roztoku HCl (2 ml) (vyvíjí se plyn). Výsledný roztok se zahřívá 15 minut při 60 °C, pak se ochladí na teplotu místnosti a provede se extrakce ethyl-acetátem (4 x 30 ml). Po vysušení Na₂SO₄ se roztok zfiltruje a zahustí se na olej, který se k odstranění vstupních nečistot zfiltruje přes vrstvu oxidu křemičitého s použitím směsi rozpouštědel obsahující 50 % ethyl-acetátu/hexany za zisku oleje (470 mg, 95 %).

B) 4-chlor-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hydrochlorid

1-(4-chlor-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (470 mg, 1,62 mmol) a Na₂CO₃ (344 mg, 3,24 mmol) se v methanolu (30 ml) a H₂O (10 ml) zahřívají při teplotě zpětného toku. Po 2 hodinách se reakční směs ochladí, pak se zředí vodou a extrahuje se ethyl-acetátem (4 x 40 ml), vysuší se (Na₂SO₄), zfiltruje se a zahustí se na žlutý olej. Surový materiál se zpracuje s přebytkem HCl 3 mol/l v ethyl-acetátu a zahustí se, zahuštěný zbytek se rozpustí v minimálním množství CH₂Cl₂ a roztok se nasatí hexany a míchá se. Po 4 hodinách míchání se produkt oddělí filtrací (155 mg, 42 %). ¹H NMR (volná baze) (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (m,

2H), 7,09 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,00-2,94 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,92 (d, $J=10,5$ Hz, 1H). ^1H NMR (HCl sůl) (400MHz, DMSO- d_6) δ 7,30-7,20 (m, 3H), 3,30-3,15 (m, 6H), 2,37 (m, 1H), 1,89 (d, $J=11,0$ Hz, 1H). APCI MS m/e 194,1 [$(M+1)^+$].

Příklad 42

10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ylkyanid-hydrochlorid

A) 1-(4-jod-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

1-(4-amino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (500 mg, 1,85 mmol) se rozpustí v H_2O (5 ml) a koncentrovaném roztoku H_2SO_4 (0,5 ml), pak se ochladí na 0°C a po kapkách se zpracuje s dusitanem sodným (NaNO_2) (140 mg, 2,04 mmol) v H_2O (2 ml). K reakční směsi se pak během 10 minut přidá roztok jodidu draselného (460 mg, 2,78 mmol) v 1N H_2SO_4 (0,5 ml) (barva reakční směsi se změní na tmavě červenou). Výsledný roztok se ohřeje na teplotu místnosti a míchá se 18 hodin. Pak se reakční směs zalije NaHSO_3 a vodou (pH 2,5) a potom se extrahuje ethyl-acetátem (4 x 30 ml). Po vysušení (Na_2SO_4) se roztok zfiltruje a zahustí se na žlutý olej který se zpracuje chromatografií na silikagelu na produkt ve formě žlutého oleje (260 mg, 37 %). (TLC, 30 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,70). (Při provedení reakce obdobným způsobem s použitím 5,4 g byl výtěžek 5 g, 67 %).

B) Terc-butylester 4-jod-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny

1-(4-jod-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (5 g, 13,1 mmol) a 37%

nasycený vodný roztok NH_4OH (50 ml) se míchá 2 hodiny v methanolu (250 ml), pak se reakční směs zahustí a zpracuje se azeotropní destilací s methanolem (2 x 50 ml). Získaný produkt se míchá v 1,4-dioxanu (75 ml) a zpracuje se s roztokem Na_2CO_3 (15 ml). Pak se přidá di-terc-butyldikarbonát (5,71 g, 26,2 mmol). Reakční směs se míchá 18 hodin a pak se zpracuje s H_2O (50 ml) a extrahuje se CH_2Cl_2 (4 x 30 ml), vysuší se (Na_2SO_4), zfiltruje se, zahustí se a chromatografií na silikagelu se ve formě oleje získá požadovaný produkt (4,9 g, 98 %) (TLC 20 % ethyl-acetát/hexany).

C) Terc-butylester 4-kyan-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (provede se způsoby popsanými v práci: House H.O.; Fischer W.F., J.Org.Chem. **1969**, 3626).

V suchém DMF (6 ml) se spojí CuCN (108 mg, 1,21 mmol) a NaCN (59 mg, 1,21 mmol) a pak se spojené složky v DMF zahřívají v atmosféře N_2 při 150 °C. Do 20 minut vznikne roztok. k získanému roztoku se přidá terc-butylester 4-jod-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (232 mg, 0,6 mmol) v DMF (3,5 ml) a směs se míchá 18 hodin při 150 °C. Pak se reakční směs ochladí a zředí se 50 % nasyceným vodným roztokem NaCl a extrahuje se směsí rozpouštědel obsahujících 50 % ethyl-acetátu/hexany (3 x 30 ml). Po vysušení (Na_2SO_4), filtraci a zahuštění s produkt izoluje chromatografií (86 mg, 50 %). (TLC, 20 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,28).

D) 10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ylkyanid-hydrochlorid

Terc-butylester 4-kyan-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-

-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny se zpracuje s HCl 3 mol/l v ethyl-acetátu (6 ml) a zahřívá se 2 hodiny při teplotě zpětného toku, pak se zahustí, zbytek se rozpustí v minimálním množství methanolu nasyceném Et₂O a míchá se 18 hodin. Produkt se pak oddělí filtrací (49 mg, 73 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,66 (br s, NH), 7,86 (br s, NH), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,49 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,33-2,97 (m, 6H), 2,17 (m, 1H), 2,01 (d, J=11,0 Hz, 1H). GCMS m/e 184 (M⁺). T.t. 268-273 °C.

Příklad 43

3-(10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol-hydrochlorid

Terc-butylester 4-kyan-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny se míchá v ethanolu (10 ml). Přidá se hydroxylamin-hydrochlorid (382 mg, 5,5 mmol) a NaOH (242 mg, 6,05 mmol) a směs se ohřeje na teplotu zpětného toku. Za 45 minut se reakční směs ochladí, zředí se H₂O a extrahuje se ethyl-acetátem. Organická vrstva se pak vysuší (Na₂SO₄) a zahustí se na tuhý žlutý zbytek (110 mg, 0,35 mmol). Tuhý zbytek se rozpustí v pyridinu (1 ml), zpracuje se s acetylchloridem (0,03 ml, 0,415 mmol) a zahřívá se 18 hodin při 100 °C. Pak se reakční směs ochladí, zpracuje se s H₂O a extrahuje se ethyl-acetátem. Organické extrakty se pak promyjí vodou a nasyceným vodným roztokem NaCl, vysuší se (Na₂SO₄) a zahustí se. Chromatografií na silikagelu se získá produkt (50 mg, 0,15 mmol). (25 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,18). Získaný produkt se zpracuje s HCl 2 mol/l v methanolu (10 ml), zahřívá se 1 hodinu při 70 °C, ochladí se, zahustí se a rekrystalizací z methanolu/Et₂O se získá požadovaný produkt (15 mg). APCI MS m/e 242,2 [(M+1)⁺].

Příklad 44

1-(10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanon-hydrochlorid

A) 1-(4-acetyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

1-(10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (253 mg, 1,0 mmol) a AcCl (0,68 ml, 10 mmol) se rozpustí v DCE (3 ml) a zpracují se s chloridem hlinitým (AlCl₃) (667 mg, 5,0 mmol). Vzniklá žlutá směs se míchá 30 minut a pak se vlije do ledu s nasyceným vodným roztokem NaHCO₃. Směs se míchá 20 minut a pak se extrahuje CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Organická vrstva se vysuší, převede se přes vrstvu vaty a zahustí se na oranžově žlutý olej (255 mg, 86 %).

B) Terc-butylester 4-acetyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny

1-(4-acetyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (1,3 g, 4,37 mmol) se míchá 3 hodiny v methanolu (30 ml) s 37% vodným roztokem NH₄OH (10 ml), pak se reakční směs zahustí a zpracuje se azeotropní destilací s methanolem (2 x 50 ml). (Získaný produkt je možné převést přímo na HCl sůl: viz následující příklad). Získaný produkt se míchá v 1,4-dioxanu (20 ml) a zpracuje se s nasyceným vodným roztokem Na₂CO₃ (5 ml). Pak se přidá di-terc-butyldikarbonát (1,91 g, 8,74 mmol). Po 2 hodinách míchání se reakční směs zpracuje s H₂O (50 ml), extrahuje se CH₂Cl₂ (4 x 30 ml), vysuší se (Na₂SO₄), zfiltruje se, zahustí se a chromatografií se získá olej (1,3 g, 100 %). (TLC, 40 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,56).

C) 1-(10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)-1-ethanon-hydrochlorid

Terc-butylester 4-acetyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-karboxylové kyseliny (190 mg, 0,63 mmol) se zpracuje s přebytkem HCl 3 mol/l v ethyl-acetátu a zahřívá se 1 hodinu při 70 °C, pak se reakční směs zahustí a rozpustí se v minimálním množství methanolu. Získaný roztok se nasytí Et₂O a míchá se. Za 18 hodin se bílý krystalický produkt odfiltruje (81 mg, 54 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 (br s, NH), 7,89 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,74 (br s, NH), 7,44 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,33 (br s, 2H), 3,22 (br s, 2H), 3,00 (br m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,02 (d, J=11,0 Hz, 1H). GCMS m/e 201 (M⁺). T.t. 198-202 °C.

Příklad 45

10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ol-hydrochlorid

A) 10-trifluoracetyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ylester kyseliny octové

1-(4-acetyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (2,5 g, 8,41 mmol) a 3-chlorperoxybenzoová kyselina (m-CPBA) (7,5 g, 42 mmol) se promísí v CH₂Cl₂ (20 ml) a zahřívají se 18 hodin při 40 °C. Směs se pak ochladí na teplotu místnosti, potom se zpracuje dimethylsulfidem (Me₂S) (3 ml, 40,8 mmol) a míchá se 24 hodin. Získaná směs se pak vlije do nasyceného vodného roztoku Na₂CO₃ s ledem (100 ml) a pak se extrahuje Et₂O (4 x 40 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem Na₂CO₃ (3 x 40 ml), pak se vysuší (Na₂SO₄), zfiltruje se a zahustí se na olej (1,83

g, 69 %). (TLC, ethyl-acetát, R_f 0,80).

B) 2,2,2-trifluor-1-(4-hydroxy-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon

10-trifluoracetyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ylester kyseliny octové (900 mg, 2,87 mmol) se míchá 48 hodin v methanolu (20 ml) a nasyceném vodném roztoku NaHCO_3 (15 ml). Pak se směs zahustí, zředí se H_2O a extrahuje se CH_2Cl_2 (3 x 20 ml) a pak se vysuší přes vrstvu vaty. Chromatografií na silikagelu se získá čistý produkt (420 mg, 54 %). (TLC, 5 % methanol/ CH_2Cl_2 , R_f 0,44). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,21 (br s, 1H), 3,16 (br s, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,97 (d, $J=11,0$ Hz, 1H).

C) 10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-ol-hydrochlorid

2,2,2-trifluor-1-(4-hydroxy-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon (50 mg, 0,184 mmol) se rozpustí v methanolu/ H_2O (3/1, 5 ml), zpracuje se s Na_2CO_3 (s) (40 mg, 0,369 mmol) a zahřívá se 2 hodiny při 65 °C. Směs se pak zahustí, zředí se H_2O a extrahuje se CH_2Cl_2 (3 x 20 ml) a pak se vysuší přes vrstvu vaty. Filtrací přes vrstvu silikagelu se získá olej (10 % methanol/ CH_2Cl_2), který se zpracuje s HCl 3 mol/l v ethyl-acetátu (3 ml), pak se zahustí a rozpustí se v minimálním množství methanolu nasyceného Et_2O a získaný roztok se počne mísit. Po 18 hodinách se bílý krystalický produkt odfiltruje (10 mg, 26 %). ^1H NMR (400 MHz, CDOD_3) δ 7,16 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J=8,0$, 2,0 Hz, 1H), 3,32-3,28 (4H), 3,09 (dd, $J=14,5$, 12,0 Hz, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,03 (d, $J=11,0$ Hz, 1H). APCI MS

m/e 176,2 [(M+1)⁺]. T.t. 308 °C (za rozkladu).

Příklad 46

7-methyl-5-oxa-6,13-diazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-
-2,4(8),6,9-tetraen-hydrochlorid

A) 1-(4-acetyl-5-hydroxy-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

10-trifluoracetyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-4-ylester kyseliny octové (800 mg, 2,55 mmol)
se spojí s AlCl₃ (1,0 g, 7,65 mmol) a spojené složky se
zahřívají 2 hodiny při 170 °C. Směs se pak ochladí a zpracuje
se s vodným roztokem HCl 1 mol/l (20 ml), extrahuje se
ethyl-acetátem a vysuší se (Na₂SO₄). Chromatografií se pak
získá olej (190 mg, 24 %). (TLC, ethyl-acetát, R_f 0,75). ¹H NMR
(400 MHz, CDCl₃) δ 12,58 (s, 0,5H), 12,52 (s, 0,5H), 7,53 (s,
1H), 6,86 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,56 (m, 1H),
3,28 (br s, 1H), 3,24 (br s, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,35 (m, 1H),
1,97 (br d, J=11,2 Hz, 1H).

B) 2,2,2-trifluor-1-[4-hydroxy-5-(1-hydroxyiminoethyl)-
-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl]ethanon

V methanolu (4 ml) a H₂O (1 ml) se spojí 1-(4-acetyl-5-
-hydroxy-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-
-yl)-2,2,2-trifluorethanon (190 mg, 0,605 mmol), hydroxylamin-
HCl (99 mg, 1,21 mmol) a natrium-acetát (118 mg, 1,21 mmol) a
reakční směs se zahřívá 18 hodin při 65 °C. Pak se směs
ochladí, zředí se H₂O a extrahuje se ethyl-acetátem který se
následně vysuší (Na₂SO₄), zfiltruje se a zahustí se na žlutý
olej (177 mg, 93 %).

C) 2,2,2-trifluor-7-methyl-5-oxa-6,13-diazatetracyklo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),6,9-tetraen-ethanon

Olej připravený ve výše uvedeném stupni, tj. 2,2,2-trifluor-1-[4-hydroxy-5-(1-hydroxyiminoethyl)-10-azatricyklo-[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl]ethanon (177 mg, 0,54 mmol) se míchá v DCE (3 ml), zpracuje se s triethylaminem (0,4 ml, 2,8 mmol) a s anhydridem kyseliny octové (Ac₂O) (0,3 ml, 2,8 mmol) a pak se míchá 18 hodin. Reakční směs se pak zpracuje s H₂O a extrahuje se ethyl-acetátem. Extrakty se vysuší (Na₂SO₄), zfiltrují se a zahustí se na žlutý olej který se rozpustí v bezvodém DMF (3 ml) a zpracuje se s 60% NaH v oleji (32 mg, 1,08 mmol). Po 18 hodinách míchání se přidá další podíl 60% NaH v oleji (33 mg) a směs se míchá 2 hodiny. Pak se reakční směs zalije H₂O (5 ml) a extrahuje se směsí rozpouštědel obsahující 80 % ethyl-acetátu/hexany (3 x 30 ml). Organická vrstva se promyje H₂O (3 x 30 ml), vysuší se (Na₂SO₄), zfiltruje se a zahuštěním a chromatografií se získá olej (40 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,56).

D) 7-methyl-5-oxa-6,13-diazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2,4(8),6,9-tetraen-hydrochlorid

2,2,2-trifluor-7-methyl-5-oxa-6,13-diazatetracyklo-[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),6,9-tetraen-ethanon se převede na titulní sloučeniny způsoby popsány v příkladu 19C. Získaná sloučenina se zpracuje s HCl 3 mol/l v ethyl-acetátu (3 ml), reakční směs se zahustí, zbytek se rozpustí v minimálním množství CH₂Cl₂ nasyceném hexany a míchá se. Po 18 hodinách se bílý krystalický produkt odfiltruje (18 mg, celkem 13 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,42-2,98 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,08 (d, J=10,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 215,2 [(M+1)⁺].

Příklad 47

4-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hydrochlorid a 4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hydrochlorid

1-(4-acetyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (1,0 g, 3,3 mmol) se zahřívá 18 hodin při 140 °C s dimethylformamid-dimethylacetalem (DMF-DMA) (4,0 g, 33,6 mmol). Po ochlazení se krystalická sraženina promyje ethyl-acetátem (690 mg, 58 %).

Výše uvedený tuhý produkt, 3-dimethylamino-1-(10-trifluoracetyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-yl)propenon (200 mg, 0,56 mmol) se rozpustí v ethanolu (2 ml) a zpracuje se s HCl 5 mol/l v ethanolu (0,1 ml) a potom s methylhydrazinem (0,6 mmol). Výsledná směs se zahřívá 4 hodiny při 70 °C, Pak se směs ochladí, zředí se vodou, extrahuje se ethyl-acetátem, vysuší se (Na₂SO₄) a zahustí se. Chromatografií na silikagelu se získá směs polohových isomerů v poměru 3/1 (130 mg, 68 %). (TLC, 50 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,40).

Výše uvedený olej (130 mg, 0,388 mmol) se míchá 18 hodin s Na₂CO₃(s) (82 mg, 0,775 mmol) v methanolu (10 ml) a H₂O (5 ml). Po ochlazení se reakční směs zředí vodou, extrahuje se CH₂Cl₂, vysuší se přes vrstvu vaty a pak se zahustí. Produkt se přečistí chromatografií na silikagelu a zahustí se na olej. Sůl se připraví s použitím HCl 2 mol/l v methanolu, následným zahuštěním a rekrystalizací z methanolu/ethyl-acetátu se získá směs polohově isomerních pyrazolů v poměru 3/1 (85 mg, 58 %). (5 % methanol/CH₂Cl₂(NH₃), R_f 0,25). TFA prekurzor, APCI MS m/e 336,2 [(M+1)⁺].

Příklad 48

4,5-dichlor-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-
-hydrochlorid

A) 1-(4,5-dichlor-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-
-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (provede se na
základě práce: Campaigne E.; Thompson W., J.Org.Chem. **1950**,
72, 629).

1-(10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-
2,2,2-trifluorethanon (539 mg, 2,1 mmol) se míchá v CH₂Cl₂ (5
ml) a zpracuje se s ICl₃(s) (982 mg, 4,21 mmol). Vzniklý
oranžový roztok se míchá 0,5 hodiny a pak se vlije do
nasyceného vodného roztoku NaHSO₃ (25 ml) a extrahuje se CH₂Cl₂
(3 x 25 ml), vysuší se přes vrstvu vaty a zahustí se na olej
(570 mg, 84 %) (TLC, 50 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,62).

B) 4,5-dichlor-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trien-hydrochlorid

1-(4,5-dichlor-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (570 mg, 1,75 mmol) se
míchá v methanolu (25 ml) a zpracuje se s Na₂CO₃(s) (5 g, 47
mmol) v H₂O (5 ml). Míchaná směs se pak zahřívá 4 hodiny při 70
°C, zahustí se na tuhý zbytek, zředí se H₂O a provede se
extrakce ethyl-acetátem (3 x 40 ml). Vzniklý produkt se
extrahuje do vodného roztoku HCl 1 mol/l (2 x 40 ml), extrakt
se promyje ethyl-acetátem a pak se zneutralizuje nasyceným
vodným roztokem Na₂CO₃ na pH ~10. Produkt se extrahuje do CH₂Cl₂
(3 x 40 ml), extrakt se zfiltruje se přes vrstvu vaty a
zahustí se na olej (400 mg, 100 %).

Získaný olej se rozpustí v methanolu, zpracuje se s HCl 3 mol/l v ethyl-acetátu (4 ml), zahustí se a pak se rozpustí v minimálním množství methanolu nasyceném Et₂O načež se roztok míchá 18 hodin. Produkt se odfiltruje (210 mg, 45 %). (TLC, 50 % ethyl-acetát/hexany (NH₃) R_f 0,08). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58 (s, 2H), 3,33-2,97 (m, 6H), 2,18 (m, 1H), 1,99 (d, J=10,5 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 141,02, 130,60, 126,58, 45,54, 40,55, 38,30. GCMS m/e 227, 229 (M⁺). T.t. 283-291 °C.

Příklad 49

N⁴,N⁴-dimethyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-sulfonamid-hydrochlorid

A) 10-trifluoracetyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-sulfonylchlorid

Ke kyselině chlorsulfonové (2 ml, 30 mmol) se přidá 1-(10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (530 mg, 2,1 mmol) a reakční směs se míchá 5 minut. Pak se reakční směs zalije ledem, extrahuje se ethyl-acetátem, vysuší se (Na₂SO₄), zfiltruje se a zahustí se na olej (640 mg, 87 %). (TLC, 30 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,15).

B) N⁴,N⁴-dimethyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-sulfonamid-hydrochlorid

10-trifluoracetyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-sulfonylchlorid (320 mg, 0,9 mmol) se míchá v THF (10 ml) a zpracuje se s 40% Me₂NH/H₂O (1,5 ml). Po 10 minutách se směs zahustí a chromatografií na silikagelu (TLC, 30 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,31) se získá olej (256 mg, 78

%). Získaný materiál se rozpustí v methanolu (6 ml) a NH_4OH (2 ml) a pak se míchá 18 hodin. Směs se zahustí a zpracuje se azeotropní destilací s methanolem (3krát). Zbylý olej se rozpustí v methanolu a pak se zpracuje s HCl 3 mol/l v ethylacetátu (4 ml), zahustí se, zbytek se rozpustí v co nejmenším množství methanolu nasyceném Et_2O a takto zpracovaný se míchá 18 hodin. Produkt se izoluje filtrací ve formě bílého prášku (163 mg, 59 %). (TLC, 10 % methanol/ CH_2Cl_2 (NH_3), R_f 0,54). ^1H NMR (výsledky pro volnou bazi) (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (m, 2H), 7,41 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,20 (d, $J=12,5$ Hz, 2H), 3,07 (dd, $J=12,5$, 2,2 Hz, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (d, $J=11,0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 128,43, 124,16, 122,75, 46,67, 46,55, 42,11, 39,44, 37,81. GCMS m/e 266 (M^+); (výsledky pro HCl sůl) ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,68–7,52 (3H), 3,38 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,22 (m, 1H), 2,04 (d, $J=11,0$ Hz, 1H). GCMS m/e 266 (M^+). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{HCl}$: C 51,56, H 6,32, N 9,52. Nalezeno C 51,36, H 6,09, N 9,09.

Příklad 50

4-(1-pyrrolidinylsulfonyl)-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-hydrochlorid

Výše uvedený pyrrolidinový analog se připraví z 10-trifluoracetyl-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-4-sulfonylchloridu (320 mg, 0,9 mmol) s použitím pyrrolinu v kondenzačním stupni podle příkladu 49B. TFA produkt se izoluje ve formě olej (314 mg, 89 %). Deprotekce a konverze na sůl se provede způsobem popsáním v příkladu 49B a produkt se získá ve formě bílého prášku (189 mg, 63 %). (TLC, 10 % methanol/ CH_2Cl_2 (NH_3) R_f 0,60). (TLC, 50 % ethylacetát/hexany, R_f 0,65). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,30–3,15

(m, 8H), 3,00 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 1,98 (d, $J=11,5$ Hz, 1H), 1,72 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 146,91, 144,08, 136,65, 127,90, 124,18, 122,36, 50,43, 47,87, 46,80, 46,63, 42,11, 39,63, 25,10. APCI MS m/e 293 $[(M+1)^+]$; (hodnoty pro HCl sůl) ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,78 (br s, NH), 8,1 (br s, NH), 7,73 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J=8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,39-3,01 (10H), 2,21 (m, 1H), 2,04 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 1,66 (m, 4H). GCMS m/e 292 (M^+). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{HCl} \cdot 1/2\text{methanol}$: C 54,07, H 6,47, N 8,51; nalezeno C 53,98, H 6,72, N 8,12.

Příklad 51

5,13-diazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2,4(8),9-trien-6-on-hydrochlorid

(Titulní sloučenina se připraví způsobem popsáným v práci Quallich G.J.; Morrissey P.M., *Synthesis* **1993**, 51-53 zpracováním terc-butylesteru 4,5-dinitro-10-azatricyklo-[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-karboxylové kyseliny jako ekvivalentu ortho-fluorfenylové skupiny). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,42 (s, NH), 9,88 (br s, NH), 7,52 (br s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,41 (d, $J=5,0$ Hz, 2H), 3,35-3,13 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,95 (d, $J=11,5$ Hz, 1H). APCI MS m/e 215,2 $[(M+1)^+]$.

Příklad 52

6-oxo-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid

(Viz např.: Nachman R., *J.Het.Chem.* **1982**, 1545). 2,2,2-trifluor-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]-dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon (317 mg, 1,11 mmol) míchá v THF (10 ml), zpracuje se s karbonyldiimidazolem (269 mg,

1,66 mmol) a zahřívá se při 60 °C 18 hodin. Pak se směs zahustí, zředí se CH₂Cl₂ (50 ml) a promyje se vodným roztokem HCl 1 mol/l (3 x 10 ml). Organická vrstva se vysuší přes vrstvu vaty, zahustí se a chromatografií na silikagelu (50 % ethyl-acetát/hexany) se získá olej (130 mg). Získaný olej se převede na titulní sloučeninu způsoby popsány v příkladu 19C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,78 (s, NH), 9,56 (br s, NH), 7,63 (br s, NH), 7,24 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,26 (br s, 2H), 3,16 (br t, J=9,5 Hz, 1H), 2,93 (br s, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,97 (d, J=11,0 Hz, 1H). APCI MS m/e 217,2 [(M+1)⁺].

Příklad 53

6-benzyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-
-2(10,3,6,8-tetraen-hydrochlorid

2,2,2-trifluor-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo-[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon a fenylacetylchlorid se převedou na titulní sloučeninu způsoby popsány v příkladu 54. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,36-7,24 (5H), 4,29 (s, 2H), 3,46 (d, J=2,5 Hz, 2H), 3,39 (d, J=12,0 Hz, 2H), 3,18 (2H), 2,42 (m, 1H), 2,15 (d, J=11,5 Hz, 1H). APCI MS m/e 291,2 [(M+1)⁺].

Příklad 54

6-ethyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]pentadeka-
-2(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid

2,2,2-trifluor-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo-[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon a propionylchlorid se převedou na titulní sloučeninu způsoby popsány v příkladu 40 a v práci autorů Goldstein S.W.; Dambek P.J., J.Het.Chem. **1990**, 27, 335. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,48 (d, J=2,5 Hz, 2H), 3,41 (d, J=12,0 Hz,

2H), 3,20 (2H), 3,01 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,17 (d, $J=11,5$ Hz, 1H), 1,42 (t, $J=7,5$ Hz, 3H). APCI MS m/e 229,2 $[(M+1)^+]$.

Příklad 55

6-isopropyl-5-oxa-7,13-diazatetracyklo[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]-pentadeka-2(10),3,6,8-tetraen-hydrochlorid

2,2,2-trifluor-1-(4-hydroxy-5-amino-10-azatricyklo-[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)ethanon a isobutyrylchlorid se převedou na titulní sloučeninu způsoby popsány v příkladu 54. (TLC, 25 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,14). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (2H), 3,49 (br s, 2H), 3,41 (d, $J=12,0$ Hz, 2H), 3,33-3,19 (3H), 2,45 (m, 1H), 2,18 (d, $J=11,5$ Hz, 1H), 1,45 (d, $J=7,0$ Hz, 6H). APCI MS m/e 243,2 $[(M+1)^+]$. (HCl sůl) t.t. 249-251 °C.

Příklad 56

5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

A) 1-(5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (připraví se na základě způsobu popsaného v práci autorů Campbell K.N.; Schaffner I.J., J.Am.Chem.Soc. **1945**, 67, 86).

1-(4-amino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (607 mg, 1,98 mmol) se rozpustí v 95 % ethanolu/ H_2O (5 ml) a zpracuje se s $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (800 mg, 2,97 mmol), $ZnCl_2$ (27 mg, 0,20 mmol) v ethanolu (2 ml). Směs se zahřívá 15 minut při 65 °C, zpracuje se s akroleinem (0,2 ml, 2,97 mmol) a zahřívá se 2,5 hodiny při teplotě zpětného toku. Jakmile podle TLC hodnocení reakce

úplně proběhla, reakční směs se ochladí a reakce se přeruší vlitím do nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 (40 ml). Pak se směs (pH 8,5) extrahuje CH_2Cl_2 (8 x 30 ml). Organická vrstva se promyje H_2O a nasyceným vodným roztokem NaCl a pak se vysuší přes vrstvu vaty. Zahuštěním se získá tmavý olej, ze kterého se chromatografií na silikagelu získá žlutý olej (105 mg, 17 %). (TLC, 50 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,08).

B) 5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

1-(5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (94,7 mg, 0,31 mmol) se převede způsoby popsány v příkladu 17 na titulní sloučeninu ve formě krystalického tuhého produktu (36,9 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (dd, $J=8,3, 5,6$ Hz, 1H), 3,78 (br s, 1H), 3,74 (br s, 1H), 3,58 (br d, $J=11,4$ Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,34 (d, $J=11,6$ Hz, 1H). APCI MS m/e 210,9 $[(M+1)^+]$; t.t. 260 °C (za rozkladu); analýza: vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$: C 59,38, H 5,69, N 9,89; nalezeno: C 59,69, H 5,82, N 9,79.

Příklad 57

6-methyl-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

A) 1-(6-methyl-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

1-(4-amino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (686 mg, 2,00 mmol) se nechá reagovat s (E)-2-butenalem (0,2 ml, 2,97 mmol) způsobem

popsaným v příkladu 56A a připraví se tak žlutý olej (335,6 mg, 52 %). (TLC, 75 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,25).

B) 6-methyl-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

1-(6-methyl-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (308 mg, 0,96 mmol) se převede způsobem popsanými v příkladu 17 na titulní sloučeninu ve formě krystalického tuhého produktu (186 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,00 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,71 (br s, 1H), 3,57 (br d, $J=11,8$ Hz, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,32 (d, $J=11,6$ Hz, 1H). APCI MS m/e 225,2 [(M+1)⁺]; t.t. >300 °C (za rozkladu); analýza: vypočteno pro C₁₅H₁₆N₂·2HCl·1/2H₂O: C 58,83, H 6,25, N 9,15; nalezeno: C 58,49, H 6,22, N 9,02.

Příklad 58

7-methyl-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

A) 1-(7-methyl-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

1-(4-amino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (686 mg, 2,00 mmol) se nechá reagovat s 2-methylpropenalem (0,25 ml, 3,00 mmol) způsobem popsaným v příkladu 56A a připraví se tak žlutý olej (94 mg, 15 %). (TLC, 10 % methanol/CH₂Cl₂ R_f 0,16).

B) 7-methyl-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

1-(7-methyl-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (86 mg, 0,27 mmol) se převede způsobem popsanými v příkladu 17 na titulní sloučeninu ve formě krystalického tuhého produktu (12,6 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,10 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,57 (br d, J=11,5 Hz, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,32 (d, J=11,6 Hz, 1H). APCI MS m/e 225,0 [(M+1)⁺].

Příklad 59

7-ethyl-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

A) 1-(7-ethyl-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

1-(4-amino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (686 mg, 2,00 mmol) se nechá reagovat s 2-ethylpropenalem (0,35 ml, 3,60 mmol) způsobem popsaným v příkladu 56A a připraví se tak žlutý olej (110 mg, 16 %). (TLC, 75 % ethyl-acetát/hexany R_f 0,32).

B) 7-ethyl-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

1-(7-ethyl-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (94 mg, 0,28 mmol) se převede způsobem popsanými v příkladu 17 na titulní sloučeninu ve formě krystalického tuhého produktu (33 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,12 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,56

(br d, $J=11,5$ Hz, 2H), 3,37 (M, 2H), 3,05 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,32 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 1,44 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).
 APCI MS m/e 239,1 $[(M+1)^+]$; t.t. 288-291 °C (za rozkladu);
 analýza: pro $C_{16}H_{18}N_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ vypočteno: C 58,36, H 6,73, N 8,51; nalezeno: C 57,98, H 5,99, N 8,41.

Příklad 60

8-methyl-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-
 -2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

A) 1-(8-methyl-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-
 hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

1-(4-amino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-
 -trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (775 mg, 2,52 mmol) se
 nechá reagovat s 1-buten-3-onem (0,32 ml, 3,79 mmol) způsobem
 popsaným v příkladu 56A a připraví se tak žlutý olej (424 mg,
 52 %). (TLC, 50 % ethyl-acetát/hexany R_f 0,08).

B) 8-methyl-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-
 -2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

1-(8-methyl-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-
 -2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (403 mg,
 1,26 mmol) se převede způsoby popsanými v příkladu 17 na
 titulní sloučeninu ve formě krystalického tuhého produktu (266
 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,49 (s,
 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,76 (br m, 1H),
 3,58 (br d, $J=11,5$ Hz, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,48
 (m, 1H), 2,33 (d, $J=11,6$ Hz, 1H); analýza: pro $C_{15}H_{16}N_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$
 vypočteno: C 57,15, H 6,39, N 8,89; nalezeno: C 57,43, H 6,44,
 N 8,82.

Příklad 60

5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-hydrochlorid

A) Lithná sůl 3,3-dimethoxypropanové kyseliny

(Připraví se na základě způsobů popsaných v práci Alabaster C.T. a sp., J.Med.Chem. **1988**, 31, 2048-2056). Methylester kyseliny 3,3-dimethoxypropanové (14,25 g, 96,2 mmol) v THF (100 ml) se zpracuje s LiOH.H₂O (2,5 g, 106 mmol) a s H₂O (2 ml). Směs se zahřeje na teplotu zpětného toku na 4 hodiny, ochladí se na teplotu místnosti a azeotropně se destiluje k vysušení s THF (4krát) za získání bílého tuhého zbytku (13,3 g).

B) 1-(4-(N-3,3'-dimethoxypropionamid)-10-azatricyklo-[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

Lithná sůl 3,3-dimethoxypropanové kyseliny (840 mg, 6,0 mmol) v THF (15 ml) se zpracuje po kapkách s anhydridem kyseliny trifluorooctové (0,85 ml, 6,0 mmol) a pak se míchá 15 minut. Vzniklý žlutý roztok se potom po kapkách přidá k intenzivně míchané směsi 1-(4-amino-10-azatricyklo-[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanonu (540 mg, 2 mmol) v THF (5 ml) s nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (2 ml). Po třech hodinách se reakční směs zředí H₂O a extrahuje se ethyl-acetátem (3krát). Organická vrstva se promyje solným roztokem, vysuší se Na₂SO₄, zfiltruje se a zahustí se na olej, který po zpracování chromatografií na silikagelu poskytne bílý tuhý produkt (477 mg, 62 %). (TLC, 50 % ethyl-acetát/hexany, R_f 0,37).

C) 1-(5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

1-(4-(N-3,3'-dimethoxypropionamid)-10-azatricyklo-
[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon
(460 mg, 1,19 mmol) se zpracuje s kyselinou trifluoroctovou (4
ml) a míchá se 18 hodin, zpracovaná reakční směs se zahustí a
zředí se CH₂Cl₂ a H₂O. Vodná vrstva se extrahuje CH₂Cl₂ (4krát)
a organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem NaHCO₃
(40 ml) a nasyceným vodným roztokem NaCl a pak se vysuší přes
vrstvu vaty. Zahuštěním se získá žlutá tuhá hmota (320 mg, 83
%).

D) 5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-hydrochlorid

1-(5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (540
mg, 2 mmol) se převede na titulní sloučeninu ve formě růžového
krystalického tuhého produktu způsobem popsanými v příkladu 17
(72 mg, 71 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (d, J=8,8 Hz,
1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,98 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,59
(br s, 1H), 3,56 (br s, 1H), 3,49 (dd, J=12,4, 5,8 Hz, 2H),
3,29 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,23 (d, J=11,6 Hz, 1H). APCI MS
m/e 227 [(M+1)⁺]; t.t. 300 °C (za rozkladu); analýza: vypočteno
pro C₁₄H₁₄N₂O.2HCl: C 56,20, H 5,39, N 9,36; nalezeno: C 56,40,
H 5,63, N 9,25.

Příklad 61

6-chlor-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-
-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

A) 1-(6-chlor-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-

hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

1-(5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (156 mg, 0,49 mmol) se zpracuje s POCl₃ (5 ml) a zahřívá se 3 hodiny při 100 °C. Po zahuštění za sníženého tlaku se zbytek zředí CH₂Cl₂ (15 ml) a opatrně se za míchání zpracuje s nasyceným roztokem NaHCO₃ (10 ml). Jakmile se uvolňování CO₂ zmírní, směs se nechá rozdělit avodná vrstva se extrahuje CH₂Cl₂ (3krát). Organická vrstva se promyje H₂O a nasyceným roztokem NaCl, zfiltruje se přes vatú a zahustí se na hnědý olej (217 mg, 93 %). (TLC, ethyl-acetát, R_f 0,3). ¹H NMR (400 MHz, ²HCCl₃) δ 8,03 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,10 (d, J=11,6 Hz, 1H). APCI MS m/e 341,1 [(M+1)⁺].

B) 6-chlor-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

1-(6-chlor-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (26 mg, 0,076 mmol) se převede na titulní sloučeninu ve formě tuhého produktu způsobu popsanými v příkladu 17 (5,8 mg, 24 %). ¹H NMR (volná baze, 400 MHz, ²HCCl₃) δ 8,01 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,28 (br s, 1H), 3,24 (br s, 1H), 3,12 (br d, J=12,5 Hz, 2H), 2,96 (br d, J=12,5 Hz, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,02 (d, J=11,6 Hz, 1H). APCI MS m/e 245,1 [(M+1)⁺].

Příklad 62

6-methoxy-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

A) Terc-butylester 6-chlor-5,14-diazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-karboxylové kyseliny

6-chlor-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen (2,82 g, 11,53 mmol) se převede na titulní sloučeninu ve formě hnědého oleje (3,55 g, 89 %) způsobem popsaným v příkladu 22A. (TLC: 5 % methanol/CH₂Cl₂, R_f 0,37).

B) Terc-butylester 6-methoxy-5,14-diazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-karboxylové kyseliny

Kovový sodík (~12 mg) se rozpustí v atmosféře dusíku za míchání v methanolu (1 ml), zpracuje se s roztokem terc-butylesteru 6-chlor-5,14-diazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-karboxylové kyseliny a reakční směs se uvede na teplotu zpětného toku při které se udržuje 18 hodin. Pak se směs ochladí, zahustí se, zpracuje se s H₂O a extrahuje se CH₂Cl₂. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem NaCl, zfiltruje se přes vrstvu vaty a zahustí se na olej (165 mg). (TLC: 5 % methanol/CH₂Cl₂ R_f 0,55).

C) 6-methoxy-5,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-hydrochlorid

Terc-butylester 6-methoxy-5,14-diazatetracyklo-[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,5,7,9-pentaen-10-karboxylové kyseliny (138 mg, 0,41 mmol) se rozpustí v kyselině trifluoroctové (4 ml) a zahřívá se 4 hodiny při teplotě

zpětného toku. Pak se směs ochladí a zahustí se na olej který se rozpustí v ethyl-acetátu a pak se zpracuje s HCl 3 mol/l v ethyl-acetátu (1 ml). Po zahuštění se rekrystalizací zbytku z methanolu/diethyletheru získá béžově zbarvený tuhý produkt (51 mg, 26 %). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,77 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,54 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,65 (br s, 1H), 3,61 (br s, 1H), 3,50 (dd, $J=12,4$, 3,8 Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,24 (d, $J=11,6$ Hz, 1H). APCI MS m/e 241,2 $[(M+1)^+]$; t.t. 240 °C (tmavne), 275 °C (za rozkladu); (TLC: 10 % methanol(NH_3)/ CH_2Cl_2 , R_f 0,38).

Příklad 63

5,8,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-hydrochlorid

A) 1-(5,8,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon

1-(4,5-diamino-10-azatricyklo[6.3.1.0^{2,7}]dodeka-2(7),3,5-trien-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (536 mg, 1,88 mmol) se promíchá v ethanolu (4 ml). Směs se zpracuje s methyl-2-hydroxy-2-methoxy-acetátem (0,203 ml, 2,07 mmol) a míchá se 2,5 hodiny při 70 °C. Pak se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a zahustí se. Po trituraci s methanolem a následné filtraci se získá světle žlutá tuhá hmota (337 mg, 55 %). (TLC, 10 % methanol/ CH_2Cl_2 , R_f 0,57).

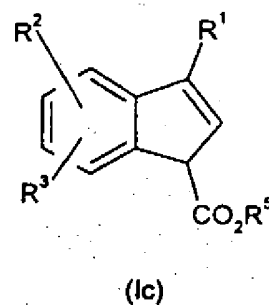
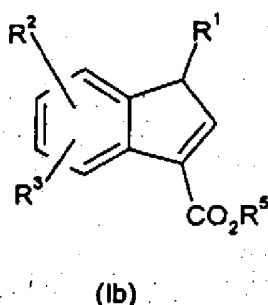
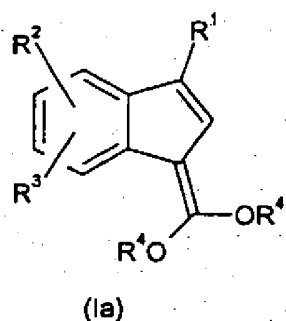
B) 5,8,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-hydrochlorid

1-(5,8,14-diazatetracyklo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]hexadeka-2(11),3,7,9-tetraen-6-on-10-yl)-2,2,2-trifluorethanon (145 mg, 0,45 mmol) se převede na titulní sloučeninu ve formě

hnědého tuhého produktu (26 mg, 46 %) způsoby popsány
v příkladu 17C. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,94 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,39 (br s, 2H), 3,28 (br d, $J=12,5$ Hz, 1H), 3,12 (br d, $J=12,5$ Hz, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,99 (d, $J=12,0$ Hz). APCI MS m/e 228,2 $[(M+1)^+]$; t.t. 296 °C (tmavne), 310 °C (za rozkladu); (TLC: 10 % $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{methanol}(\text{NH}_3)$, R_f 0,10).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (Ia), (Ib) a (Ic) nebo směsi těchto sloučenin:



kde R^2 a R^3 každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, $-SO_q(C_1-C_6)$ alkyl kde q znamená 0, 1 nebo 2, $((C_1-C_6)$ alkyl) $_2$ amino-, $-CO_2R^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, aryl- (C_0-C_3) alkyl- nebo aryl- (C_0-C_3) alkyl-O kde uvedený aryl se zvolí ze skupiny zahrnující fenylovou a naftylovou skupinu, heteroaryl- (C_0-C_3) alkyl- nebo heteroaryl- (C_0-C_3) alkyl-O- kde uvedená heteroarylová skupina se zvolí ze skupiny zahrnující pěti- až sedmičlenné aromatické kruhy obsahující jeden až čtyři heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru; $X^2(C_0-C_6)$ alkyl- a $X^2(C_1-C_6)$ alkoxy- (C_0-C_6) alkyl-, kde X^2 nemá žádný význam nebo X^2 znamená skupinu (C_1-C_6) alkylmino- nebo $((C_1-C_6)$ alkyl) $_2$ amino- a kde (C_0-C_6) alkylové nebo (C_1-C_6) alkoxy- (C_0-C_6) alkylové části uvedených $X^2(C_0-C_6)$ alkylových a $X^2(C_1-C_6)$ alkoxy- (C_0-C_6) alkylových skupin obsahují nejméně jeden atom uhlíku, a kde jeden až tři atomy uhlíku v uvedených (C_0-C_6) alkylových nebo (C_1-C_6) alkoxy- (C_0-C_6) alkylových částech mohou být případně nahrazené atomem ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru s tou výhradou, že kterékoli dva takové heteroatomy musí být oddělené nejméně

dvěma atomy uhlíku, a kde kterákoli z alkylových skupin uvedených (C_0-C_6) alkylových nebo (C_1-C_6) alkoxy- (C_0-C_6) alkylových skupin může být případně substituovaná dvěma až sedmi atomy fluoru a kde jeden z atomů uhlíku každé z alkylových částí uvedených aryl- (C_0-C_3) alkylových nebo heteroaryl- (C_0-C_3) -alkylových skupin může být případně nahrazený atomem kyslíku, dusíku nebo síry, a kde každá z výše uvedených arylových a heteroarylových skupin může být případně substituovaná jedním nebo více substituenty, výhodně žádnou až dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující (C_1-C_6) alkyl případně substituovaný jedním až sedmi atomy fluoru, skupinu (C_1-C_6) alkoxy případně substituovanou dvěma až sedmi atomy fluoru, chlor, fluor, $((C_1-C_6)alkyl)_2amino-$, $-CO_2R^7$, $-CONR^8R^9$, a $-SO_2NR^{10}R^{11}$;

nebo R^2 a R^3 společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří čtyřčlenný až sedmičlenný monocyklický nebo desetičlenný až čtrnáctičlenný bicyklický, karbocyklický kruh, který může být nasycený nebo nenasycený, kde jeden až tři nekondenzované atomy uhlíku v uvedených monocyklických kruzích a jeden až pět atomů uhlíku v uvedených bicyklických kruzích které nejsou částí benzo-kruhu ve struktuře podle vzorce (II), může být případně a nezávisle nahrazených dusíkem, kyslíkem nebo sírou, a kde uvedené monocyklické a bicyklické kruhy mohou být případně substituované jedním nebo více substituenty, výhodně žádnou až dvěma substitučními skupinami v případě monocyklických kruhů a žádnou až třemi substitučními skupinami v případě bicyklických kruhů, nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující (C_0-C_6) alkyl- nebo (C_1-C_6) alkoxy- (C_0-C_6) alkyl- kde celkový počet atomů uhlíku nepřevyšuje šest a kde kterákoli z alkylových částí uvedených skupin může být případně substituovaná jedním až sedmi atomy fluoru; oxo,

fluor, chlor, $((C_1-C_6)\text{alkyl})_2\text{amino-}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ a $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;

každý ze substituentů R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} a R^{11} nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík a $(C_1-C_6)\text{alkyl}$, nebo R^8 a R^9 , nebo R^{10} a R^{11} společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří pyrrolidinový, piperidinový, morfolinový, azetidinový, piperazinový, $-\text{N}-(C_1-C_6)\text{alkylpiperazinový}$ nebo thiomorfolinový kruh, nebo thiomorfolinový kruh ve kterém kruhový atom síry je nahrazený sulfoxidem nebo sulfonem; a

každý substituent X nezávisle znamená $(C_1-C_6)\text{alkylenovou}$ skupinu;

R^5 znamená $C_1-C_6\text{alkylovou}$ skupinu nebo $\text{Si}(\text{R}^{12})_3$;

R^1 znamená skupinu odnímající elektrony zvolenou ze skupiny zahrnující kyan, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, aryl, nitro, trifluormethyl a sulfonyl;

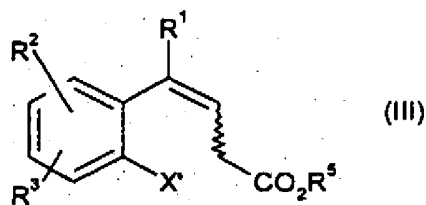
každý substituent R^4 nezávisle znamená H, C_1-C_6 , $\text{H}(\text{L}_3)\text{N}^+$ nebo kation kovu zahrnující kationty Na, K, Li nebo Cs; nebo dvě skupiny R^{11} společně tvoří $C_2-C_3\text{alkylenový}$ můstek;

každá skupina L nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, $C_1-C_6\text{alkyl}$, fenyl nebo benzyl; a

každá skupina R^{12} nezávisle znamená $C_1-C_6\text{alkylovou}$ skupinu nebo fenylovou skupinu;

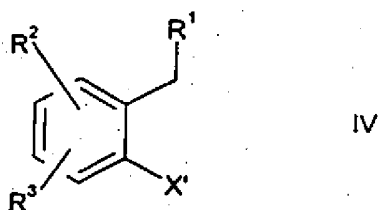
v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedený způsob

přípravy obsahuje stupeň zahrnující reakci sloučeniny obecného vzorce (III)



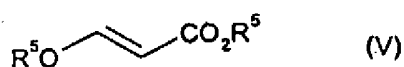
kde R^1 , R^2 , R^3 a R^5 mají význam uvedený výše; a X' znamená jod, brom, chlor nebo OSO_2R^{13} , kde R^{13} znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující (C_1-C_6) alkyl, $Si((C_1-C_6)alkyl)_3$ nebo $Si(fenyl)_3$, v přítomnosti palladiového katalyzátoru a baze.

2. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále obsahuje předřazený stupeň ve kterém sloučenina obecného vzorce (IV):



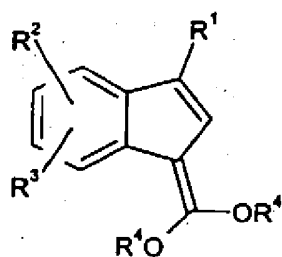
kde R^1 znamená skupinu odnímající elektrony zvolenou ze skupiny zahrnující kyan, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, aryl, nitro, trifluormethyl a sulfonyl; X' znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující jod, brom, chlor a OSO_2R^{13} , kde R^{13} znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující (C_1-C_6) alkyl, $Si((C_1-C_6)alkyl)_3$ nebo $Si(fenyl)_3$;

reaguje se sloučeninou obecného vzorce (V):

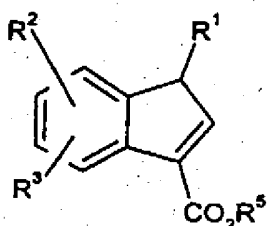


kde R^5 znamená skupinu C_1-C_6 alkyl nebo $Si(R^{12})_3$; a R^{12} znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu nebo fenylovou skupinu; v přítomnosti baze.

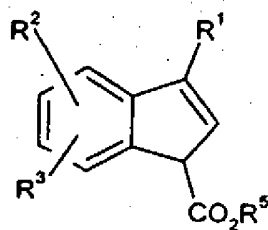
3. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (Ia), (Ib) a (Ic) nebo směsi těchto sloučenin:



(Ia)



(Ib)



(Ic)

kde R^2 a R^3 každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, $-SO_q(C_1-C_6)$ alkyl kde q znamená 0, 1 nebo 2, $((C_1-C_6)$ alkyl) $_2$ amino-, $-CO_2R^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, aryl- (C_0-C_3) alkyl- nebo aryl- (C_0-C_3) alkyl-O kde uvedený aryl se zvolí ze skupiny zahrnující fenylovou a naftylovou skupinu, heteroaryl- (C_0-C_3) alkyl- nebo heteroaryl- (C_0-C_3) alkyl-O- kde uvedená heteroarylová skupina se zvolí ze skupiny zahrnující pěti- až sedmičlenné aromatické kruhy obsahující jeden až čtyři heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru; $X^2(C_0-C_6)$ alkyl- a $X^2(C_1-C_6)$ alkoxy- (C_0-C_6) alkyl-, kde X^2 nemá žádný význam nebo X^2 znamená skupinu (C_1-C_6) alkylmino- nebo $((C_1-C_6)$ alkyl) $_2$ amino- a kde (C_0-C_6) alkylové nebo (C_1-C_6) alkoxy- (C_0-C_6) alkylové části uvedených $X^2(C_0-C_6)$ alkylových a $X^2(C_1-C_6)$ alkoxy- (C_0-C_6) alkylových skupin obsahují nejméně jeden atom uhlíku, a kde jeden až tři atomy uhlíku v uvedených (C_0-C_6) alkylových nebo (C_1-C_6) alkoxy- (C_0-C_6) alkylových částech mohou být případně nahrazené atomem ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru s tou výhradou, že kterékoli dva takové heteroatomy musí být oddělené nejméně

dvěma atomy uhlíku, a kde kterákoli z alkylových skupin uvedených (C_0-C_6) alkylových nebo (C_1-C_6) alkoxy- (C_0-C_6) alkylových skupin může být případně substituovaná dvěma až sedmi atomy fluoru a kde jeden z atomů uhlíku každé z alkylových částí uvedených aryl- (C_0-C_3) alkylových nebo heteroaryl- (C_0-C_3) -alkylových skupin může být případně nahrazený atomem kyslíku, dusíku nebo síry, a kde každá z výše uvedených arylových a heteroarylových skupin může být případně substituovaná jedním nebo více substituenty, výhodně žádnou až dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující (C_1-C_6) alkyl případně substituovaný jedním až sedmi atomy fluoru, skupinu (C_1-C_6) alkoxy případně substituovanou dvěma až sedmi atomy fluoru, chlor, fluor, $((C_1-C_6)alkyl)_2amino-$, $-CO_2R^7$, $-CONR^8R^9$, a $-SO_2NR^{10}R^{11}$;

nebo R^2 a R^3 společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří čtyřčlenný až sedmičlenný monocyklický nebo desetičlenný až čtrnáctičlenný bicyklický, karbocyklický kruh, který může být nasycený nebo nenasycený, kde jeden až tři nekondenzované atomy uhlíku v uvedených monocyklických kruzích a jeden až pět atomů uhlíku v uvedených bicyklických kruzích které nejsou částí benzo-kruhu ve struktuře podle vzorce (II), může být případně a nezávisle nahrazených dusíkem, kyslíkem nebo sírou, a kde uvedené monocyklické a bicyklické kruhy mohou být případně substituované jedním nebo více substituenty, výhodně žádnou až dvěma substitučními skupinami v případě monocyklických kruhů a žádnou až třemi substitučními skupinami v případě bicyklických kruhů, nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující (C_0-C_6) alkyl- nebo (C_1-C_6) alkoxy- (C_0-C_6) alkyl- kde celkový počet atomů uhlíku nepřevyšuje šest a kde kterákoli z alkylových částí uvedených skupin může být případně substituovaná jedním až sedmi atomy fluoru; oxo,

fluor, chlor, $((C_1-C_6)\text{alkyl})_2\text{amino-}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ a $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;

každý ze substituentů R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} a R^{11} nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík a $(C_1-C_6)\text{alkyl}$, nebo R^8 a R^9 , nebo R^{10} a R^{11} společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří pyrrolidinový, piperidinový, morfolinový, azetidinový, piperazinový, $-\text{N}-(C_1-C_6)\text{alkylpiperazinový}$ nebo thiomorfolinový kruh, nebo thiomorfolinový kruh ve kterém kruhový atom síry je nahrazený sulfoxidem nebo sulfonem; a

každý substituent X nezávisle znamená $(C_1-C_6)\text{alkylenovou}$ skupinu;

R^5 znamená $C_1-C_6\text{alkylovou}$ skupinu nebo $\text{Si}(\text{R}^{12})_3$;

R^1 znamená skupinu odnímající elektrony zvolenou ze skupiny zahrnující kyan, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, aryl, nitro, trifluormethyl a sulfonyl;

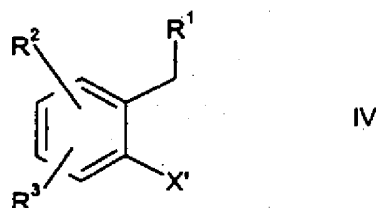
každý substituent R^4 nezávisle znamená H, C_1-C_6 , $\text{H}(\text{L}_3)\text{N}^+$ nebo kation kovu zahrnující kationty Na, K, Li nebo Cs; nebo dvě skupiny R^{11} společně tvoří $C_2-C_3\text{alkylenový}$ můstek;

každá skupina L nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, $C_1-C_6\text{alkyl}$, fenyl nebo benzyl; a

každá skupina R^{12} nezávisle znamená $C_1-C_6\text{alkylovou}$ skupinu nebo fenylovou skupinu;

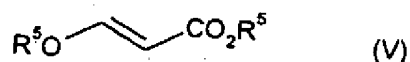
v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedený způsob přípravy zahrnuje jednostupňovou reakci sloučeniny obecného

vzorce (IV)



kde R¹ znamená skupinu odnímající elektrony zvolenou ze skupiny zahrnující kyan, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, aryl, nitro, trifluormethyl a sulfonyl; X' znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující jod, brom, chlor nebo OSO₂R¹³, kde R¹³ znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující (C₁-C₆)alkyl, Si((C₁-C₆)alkyl)₃ nebo Si(fenyl)₃;

se sloučeninou obecného vzorce (V):

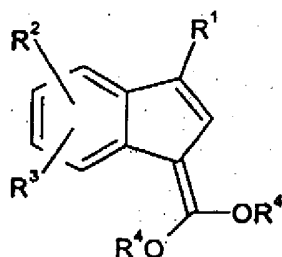


kde R⁵ má výše uvedený význam; v přítomnosti baze a palladiového katalyzátoru.

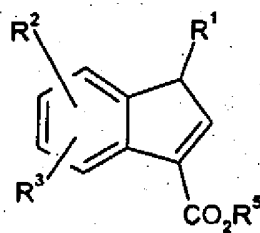
4. Způsob podle nároku 1, 2 nebo 3 v y z n a č u j í c í s e t í m , že R¹ znamená kyanovou skupinu a oba R² a R³ znamenají H.

5. Způsob podle nároku 1, 2 nebo 3 v y z n a č u j í c í s e t í m , že R¹ znamená kyanovou skupinu a jeden z R² a R³ nebo oba znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující (C₁-C₆)alkoxy, CF₃, fluor nebo C₂F₅.

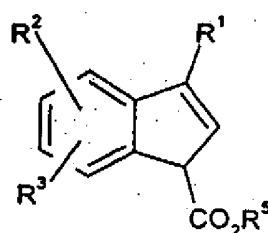
6. Sloučenina libovolného obecného vzorce (Ia), (Ib) a (Ic):



(Ia)



(Ib)



(Ic)

nebo směs sloučenin výše uvedených vzorců;

kde R^2 a R^3 každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, $-SO_q(C_1-C_6)alkyl$ kde q znamená 0, 1 nebo 2, $((C_1-C_6)alkyl)_2amino-$, $-CO_2R^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, aryl- $(C_0-C_3)alkyl-$ nebo aryl- $(C_0-C_3)alkyl-O$ kde uvedený aryl se zvolí ze skupiny zahrnující fenylovou a naftylovou skupinu, heteroaryl- $(C_0-C_3)alkyl-$ nebo heteroaryl- $(C_0-C_3)alkyl-O-$ kde uvedená heteroarylová skupina se zvolí ze skupiny zahrnující pěti- až sedmičlenné aromatické kruhy obsahující jeden až čtyři heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru; $X^2(C_0-C_6)alkyl-$ a $X^2(C_1-C_6)alkoxy-(C_0-C_6)alkyl-$, kde X^2 nemá žádný význam nebo X^2 znamená skupinu $(C_1-C_6)alkylmino-$ nebo $((C_1-C_6)alkyl)_2amino-$ a kde $(C_0-C_6)alkylové$ nebo $(C_1-C_6)alkoxy-(C_0-C_6)alkylové$ části uvedených $X^2(C_0-C_6)alkylových$ a $X^2(C_1-C_6)alkoxy-(C_0-C_6)alkylových$ skupin obsahují nejméně jeden atom uhlíku, a kde jeden až tři atomy uhlíku v uvedených $(C_0-C_6)alkylových$ nebo $(C_1-C_6)alkoxy-(C_0-C_6)alkylových$ částech mohou být případně nahrazené atomem zvoleným ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru s tou výhradou, že kterékoli dva takové heteroatomy musí být oddělené nejméně dvěma atomy uhlíku, a kde kterákoli z alkylových skupin uvedených $(C_0-C_6)alkylových$ nebo $(C_1-C_6)alkoxy-(C_0-C_6)alkylových$ skupin může být případně substituovaná dvěma až sedmi atomy fluoru a kde jeden z atomů uhlíku každé z alkylových částí uvedených aryl- $(C_0-C_3)alkylových$ nebo heteroaryl- $(C_0-C_3)alkylových$ skupin může být případně nahrazený atomem kyslíku, dusíku nebo síry, a kde každá z výše uvedených arylových a heteroarylových skupin může být případně substituovaná jedním nebo více substituenty, výhodně žádnou až dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující $(C_1-C_6)alkyl$ případně substituovaný jedním až sedmi atomy fluoru, skupinu

(C₁-C₆)alkoxy případně substituovanou dvěma až sedmi atomy fluoru, chlor, fluor, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-, -CO₂R⁷, -CONR⁸R⁹, a -SO₂NR¹⁰R¹¹;

nebo R² a R³ společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří čtyřčlenný až sedmičlenný monocyklický nebo desetičlenný až čtrnáctičlenný bicyklický, karbocyklický kruh, který může být nasycený nebo nenasycený, kde jeden až tři nekondenzované atomy uhlíku v uvedených monocyklických kruzích a jeden až pět atomů uhlíku v uvedených bicyklických kruzích které nejsou částí benzo-kruhu ve struktuře podle vzorce (II), může být případně a nezávisle nahrazených dusíkem, kyslíkem nebo sírou, a kde uvedené monocyklické a bicyklické kruhy mohou být případně substituované jedním nebo více substituenty, výhodně žádnou až dvěma substitučními skupinami v případě monocyklických kruhů a žádnou až třemi substitučními skupinami v případě bicyklických kruhů, nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující (C₀-C₆)alkyl- nebo (C₁-C₆)alkoxy-(C₀-C₆)alkyl- kde celkový počet atomů uhlíku nepřevyšuje šest a kde kterákoli z alkylových částí uvedených skupin může být případně substituovaná jedním až sedmi atomy fluoru; oxo, fluor, chlor, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-, -CO₂R⁷, -CONR⁸R⁹ a -SO₂NR¹⁰R¹¹;

každý ze substituentů R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ a R¹¹ nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík a (C₁-C₆)alkyl, nebo R⁸ a R⁹, nebo R¹⁰ a R¹¹ společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří pyrrolidinový, piperidinový, morfolinový, azetidinový, piperazinový, -N-(C₁-C₆)alkylpiperazinový nebo thiomorfolinový kruh, nebo thiomorfolinový kruh ve kterém kruhový atom síry je nahrazený sulfoxidem nebo sulfonem; a

každý substituent X nezávisle znamená (C_1-C_6) alkylenovou skupinu;

R^5 znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu nebo $Si(R^{12})_3$;

R^1 znamená skupinu odnímající elektrony zvolenou ze skupiny zahrnující kyan, alkoxykarbonyl, alkylkarbonyl, arylkarbonyl, aryl, nitro, trifluormethyl a sulfonyl;

každý substituent R^4 nezávisle znamená H, C_1-C_6 , $H(L_3)N^+$ nebo kation kovu zahrnující kationty Na, K, Li nebo Cs; nebo dvě skupiny R^{11} společně tvoří C_2-C_3 alkylenový můstek;

každá skupina L nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující H, C_1-C_6 alkyl, fenyl nebo benzyl; a

každá skupina R^{12} nezávisle znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu nebo fenylovou skupinu;

7. Sloučenina podle nároku 6 kde R^1 znamená CN.

8. Sloučenina podle nároku 6 zvolená ze skupiny níže uvedených sloučenin:

3-(hydroxymethoxymethylen)-5-trifluormethyl-3H-inden-1-karbonitril, sodná sůl;

3-(hydroxymethoxymethylen)-3H-inden-1-karbonitril, sodná sůl;

3-(ethoxyhydroxymethylen)-3H-inden-1-karbonitril, sodná sůl;

3-(ethoxyhydroxymethylen)-5,6-dimethoxy-3H-inden-1-karbonitril, sodná sůl;

3-(hydroxyethoxymethylen)-5-trifluormethyl-3H-inden-1-karbonitril, sodná sůl;

3-(ethoxyhydroxymethylen)-7-fluor-3H-inden-1-karbonitril, sodná sůl;

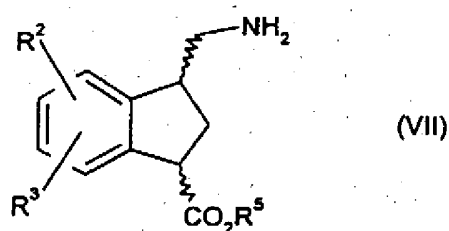
3-(ethoxyhydroxymethylen)-5-fluor-3H-inden-1-karbonitril, sodná sůl;

3-[1,3]dioxolan-2-yliden-5-trifluormethyl-3H-inden-1-karbonitril;

3-[1,3]dioxolan-2-yliden-3H-inden-1-karbonitril; a

ethylester 3-benzensulfonyl-3H-inden-1-karboxylové kyseliny.

9. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (VII):



kde R^2 a R^3 každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, $-SO_q(C_1-C_6)\text{alkyl}$ kde q znamená 0, 1 nebo 2, $((C_1-C_6)\text{alkyl})_2\text{amino-}$, $-CO_2R^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, aryl- $(C_0-C_3)\text{alkyl-}$ nebo aryl- $(C_0-C_3)\text{alkyl-O}$ kde uvedený aryl se zvolí ze skupiny zahrnující fenylovou a

naftylovou skupinu, heteroaryl-(C₀-C₃)alkyl- nebo heteroaryl-(C₀-C₃)alkyl-O- kde uvedená heteroarylová skupina se zvolí ze skupiny zahrnující pěti- až sedmičlenné aromatické kruhy obsahující jeden až čtyři heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru; X²(C₀-C₆)alkyl- a X²(C₁-C₆)alkoxy-(C₀-C₆)alkyl-, kde X² nemá žádný význam nebo X² znamená skupinu (C₁-C₆)alkylmino- nebo ((C₁-C₆)alkyl)₂amino- a kde (C₀-C₆)alkylové nebo (C₁-C₆)alkoxy-(C₀-C₆)alkylové části uvedených X²(C₀-C₆)alkylových a X²(C₁-C₆)alkoxy-(C₀-C₆)alkylových skupin obsahují nejméně jeden atom uhlíku, a kde jeden až tři atomy uhlíku v uvedených (C₀-C₆)alkylových nebo (C₁-C₆)alkoxy-(C₀-C₆)alkylových částech mohou být případně nahrazené atomem zvoleným ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru s tou výhradou, že kterékoli dva takové heteroatomy musí být oddělené nejméně dvěma atomy uhlíku, a kde kterákoli z alkylových skupin uvedených (C₀-C₆)alkylových nebo (C₁-C₆)alkoxy-(C₀-C₆)alkylových skupin může být případně substituovaná dvěma až sedmi atomy fluoru a kde jeden z atomů uhlíku každé z alkylových částí uvedených aryl-(C₀-C₃)alkylových nebo heteroaryl-(C₀-C₃)-alkylových skupin může být případně nahrazený atomem kyslíku, dusíku nebo síry, a kde každá z výše uvedených arylových a heteroarylových skupin může být případně substituovaná jedním nebo více substituenty, výhodně žádnou až dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující (C₁-C₆)alkyl případně substituovaný jedním až sedmi atomy fluoru, skupinu (C₁-C₆)alkoxy případně substituovanou dvěma až sedmi atomy fluoru, chlor, fluor, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-, -CO₂R⁷, -CONR⁸R⁹, a -SO₂NR¹⁰R¹¹;

nebo R² a R³ společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří čtyřčlenný až sedmičlenný monocyklický nebo desetičlenný až čtrnáctičlenný bicyklický, karbocyklický kruh,

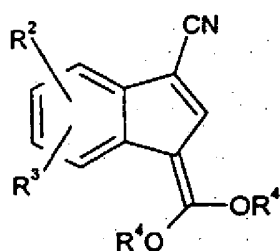
který může být nasycený nebo nenasycený, kde jeden až tři nekondenzované atomy uhlíku v uvedených monocyklických kruzích a jeden až pět atomů uhlíku v uvedených bicyklických kruzích které nejsou částí benzo-kruhu ve struktuře podle vzorce (II), může být případně a nezávisle nahrazených dusíkem, kyslíkem nebo sírou, a kde uvedené monocyklické a bicyklické kruhy mohou být případně substituované jedním nebo více substituenty, výhodně žádnou až dvěma substitučními skupinami v případě monocyklických kruhů a žádnou až třemi substitučními skupinami v případě bicyklických kruhů, nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující (C₀-C₆)alkyl- nebo (C₁-C₆)alkoxy-(C₀-C₆)alkyl- kde celkový počet atomů uhlíku nepřevyšuje šest a kde kterákoli z alkylových částí uvedených skupin může být případně substituovaná jedním až sedmi atomů fluoru; oxo, fluor, chlor, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-, -CO₂R⁷, -CONR⁸R⁹ a -SO₂NR¹⁰R¹¹;

každý ze substituentů R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ a R¹¹ nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík a (C₁-C₆)alkyl, nebo R⁸ a R⁹, nebo R¹⁰ a R¹¹ společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří pyrrolidinový, piperidinový, morfolinový, azetidinový, piperazinový, -N-(C₁-C₆)alkylpiperazinový nebo thiomorfolinový kruh, nebo thiomorfolinový kruh ve kterém kruhový atom síry je nahrazený sulfoxidem nebo sulfonem; a

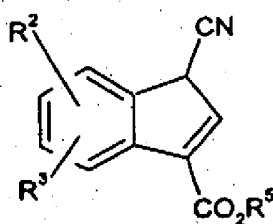
každý substituent X nezávisle znamená (C₁-C₆)alkylenovou skupinu;

R⁵ znamená C₁-C₆alkylovou skupinu nebo Si(R¹²)₃;

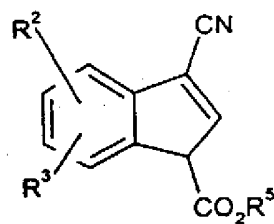
v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje stupeň ve kterém se sloučenina libovolného obecného vzorce (Ia)', (Ib)' a (Ic)':



(Ia)'



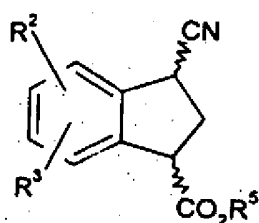
(Ib)'



(Ic)'

nebo směs sloučenin výše uvedených vzorců, připravená způsobem podle nároku 1 kde R^1 znamená kyanovou skupinu podrobí podmínkám hydrogenolýzy.

10. Sloučenina obecného vzorce (IX):



(IX)

kde R^2 a R^3 každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, $-SO_q(C_1-C_6)$ alkyl kde q znamená 0, 1 nebo 2, $((C_1-C_6)$ alkyl) $_2$ amino-, $-CO_2R^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, aryl- (C_0-C_3) alkyl- nebo aryl- (C_0-C_3) alkyl-O kde uvedený aryl se zvolí ze skupiny zahrnující fenylovou a naftylovou skupinu, heteroaryl- (C_0-C_3) alkyl- nebo heteroaryl- (C_0-C_3) alkyl-O- kde uvedená heteroarylová skupina se zvolí ze skupiny zahrnující pěti- až sedmičlenné aromatické kruhy obsahující jeden až čtyři heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru; $X^2(C_0-C_6)$ alkyl- a $X^2(C_1-C_6)$ alkoxy- (C_0-C_6) alkyl-, kde X^2 nemá žádný význam nebo X^2 znamená skupinu (C_1-C_6) alkylmino- nebo $((C_1-C_6)$ alkyl) $_2$ amino- a kde (C_0-C_6) alkylové nebo (C_1-C_6) alkoxy- (C_0-C_6) alkylové části uvedených $X^2(C_0-C_6)$ alkylových a $X^2(C_1-C_6)$ alkoxy- (C_0-C_6) alkylových

skupin obsahují nejméně jeden atom uhlíku, a kde jeden až tři atomy uhlíku v uvedených (C_0 - C_6)alkylových nebo (C_1 - C_6)alkoxy- (C_0 - C_6)alkylových částech mohou být případně nahrazené atomem zvoleným ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru s tou výhradou, že kterékoli dva takové heteroatomy musí být oddělené nejméně dvěma atomy uhlíku, a kde kterákoli z alkylových skupin uvedených (C_0 - C_6)alkylových nebo (C_1 - C_6)alkoxy- (C_0 - C_6)alkylových skupin může být případně substituovaná dvěma až sedmi atomy fluoru a kde jeden z atomů uhlíku každé z alkylových částí uvedených aryl- (C_0 - C_3)alkylových nebo heteroaryl- (C_0 - C_3)-alkylových skupin může být případně nahrazený atomem kyslíku, dusíku nebo síry, a kde každá z výše uvedených arylových a heteroarylových skupin může být případně substituovaná jedním nebo více substituenty, výhodně žádnou až dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující (C_1 - C_6)alkyl případně substituovaný jedním až sedmi atomy fluoru, skupinu (C_1 - C_6)alkoxy případně substituovanou dvěma až sedmi atomy fluoru, chlor, fluor, ((C_1 - C_6)alkyl)₂amino-, $-CO_2R^7$, $-CONR^8R^9$, a $-SO_2NR^{10}R^{11}$;

nebo R^2 a R^3 společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří čtyřčlenný až sedmičlenný monocyklický nebo desetičlenný až čtrnáctičlenný bicyklický, karbocyklický kruh, který může být nasycený nebo nenasycený, kde jeden až tři nekondenzované atomy uhlíku v uvedených monocyklických kruzích a jeden až pět atomů uhlíku v uvedených bicyklických kruzích které nejsou částí benzo-kruhu ve struktuře podle vzorce (II), může být případně a nezávisle nahrazených dusíkem, kyslíkem nebo sírou, a kde uvedené monocyklické a bicyklické kruhy mohou být případně substituované jedním nebo více substituenty, výhodně žádnou až dvěma substitučními skupinami v případě monocyklických kruhů a žádnou až třemi substitučními

skupinami v případě bicyklických kruhů, nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující (C₀-C₆)alkyl- nebo (C₁-C₆)alkoxy-(C₀-C₆)alkyl- kde celkový počet atomů uhlíku nepřevyšuje šest a kde kterákoli z alkylových částí uvedených skupin může být případně substituovaná jedním až sedmi atomů fluoru; oxo, fluor, chlor, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-, -CO₂R⁷, -CONR⁸R⁹ a -SO₂NR¹⁰R¹¹;

každý ze substituentů R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ a R¹¹ nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík a (C₁-C₆)alkyl, nebo R⁸ a R⁹, nebo R¹⁰ a R¹¹ společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří pyrrolidinový, piperidinový, morfolinový, azetidinový, piperazinový, -N-(C₁-C₆)alkylpiperazinový nebo thiomorfolinový kruh, nebo thiomorfolinový kruh ve kterém kruhový atom síry je nahrazený sulfoxidem nebo sulfonem; a

každý substituent X nezávisle znamená (C₁-C₆)alkylenovou skupinu;

R⁵ znamená C₁-C₆alkylovou skupinu nebo Si(R¹²)₃;

R¹² nezávisle znamená C₁-C₆alkylovou skupinu nebo fenylovou skupinu.

11. Sloučenina podle nároku 6 nebo nároku 10, kde oba substituenty R² a R³ znamenají H.

12. Sloučenina podle nároku 6 nebo nároku 10, kde jeden nebo oba substituenty R² a R³ znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující (C₁-C₆)alkoxy, CF₃, fluor nebo C₂F₅.

13. Sloučenina podle nároku 10 zvolená ze skupiny níže

uvedených sloučenin:

ethylester 3-kyanindan-1-karboxylové kyseliny;

ethylester 6-trifluormethyl-3-kyanindan-1-karboxylové kyseliny;

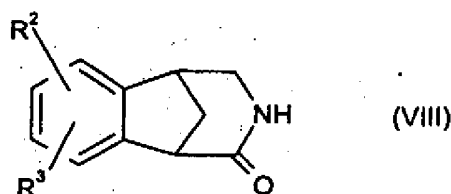
ethylester 5,6-dimethoxy-3-kyanindan-1-karboxylové kyseliny;

ethylester 4-fluor-3-kyanindan-1-karboxylové kyseliny;

ethylester 6-fluor-3-kyanindan-1-karboxylové kyseliny; a

ethylester 3-benzensulfonyl-3-kyanindan-1-karboxylové kyseliny.

14. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce (VIII):



kde R^2 a R^3 každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, $-SO_q(C_1-C_6)\text{alkyl}$ kde q znamená 0, 1 nebo 2, $((C_1-C_6)\text{alkyl})_2\text{amino-}$, $-\text{CO}_2R^7$, $-\text{CONR}^8R^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}R^{11}$, aryl- $(C_0-C_3)\text{alkyl-}$ nebo aryl- $(C_0-C_3)\text{alkyl-O}$ kde uvedený aryl se zvolí ze skupiny zahrnující fenylovou a naftylovou skupinu, heteroaryl- $(C_0-C_3)\text{alkyl-}$ nebo heteroaryl- $(C_0-C_3)\text{alkyl-O-}$ kde uvedená heteroarylová skupina se zvolí ze skupiny zahrnující pěti- až sedmičlenné aromatické kruhy obsahující jeden až čtyři heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru; $X^2(C_0-C_6)\text{alkyl-}$ a

$X^2(C_1-C_6)$ alkoxy- (C_0-C_6) alkyl-, kde X^2 nemá žádný význam nebo X^2 znamená skupinu (C_1-C_6) alkylmino- nebo $((C_1-C_6)alkyl)_2amino-$ a kde (C_0-C_6) alkylové nebo (C_1-C_6) alkoxy- (C_0-C_6) alkylové části uvedených $X^2(C_0-C_6)$ alkylových a $X^2(C_1-C_6)$ alkoxy- (C_0-C_6) alkylových skupin obsahují nejméně jeden atom uhlíku, a kde jeden až tři atomy uhlíku v uvedených (C_0-C_6) alkylových nebo (C_1-C_6) alkoxy- (C_0-C_6) alkylových částech mohou být případně nahrazené atomem zvoleným ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru s tou výhradou, že kterékoli dva takové heteroatomy musí být oddělené nejméně dvěma atomy uhlíku, a kde kterákoli z alkylových skupin uvedených (C_0-C_6) alkylových nebo (C_1-C_6) alkoxy- (C_0-C_6) alkylových skupin může být případně substituovaná dvěma až sedmi atomy fluoru a kde jeden z atomů uhlíku každé z alkylových částí uvedených aryl- (C_0-C_3) alkylových nebo heteroaryl- (C_0-C_3) -alkylových skupin může být případně nahrazený atomem kyslíku, dusíku nebo síry, a kde každá z výše uvedených arylových a heteroarylových skupin může být případně substituovaná jedním nebo více substituenty, výhodně žádnou až dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující (C_1-C_6) alkyl případně substituovaný jedním až sedmi atomy fluoru, skupinu (C_1-C_6) alkoxy případně substituovanou dvěma až sedmi atomy fluoru, chlor, fluor, $((C_1-C_6)alkyl)_2amino-$, $-CO_2R^7$, $-CONR^8R^9$, a $-SO_2NR^{10}R^{11}$;

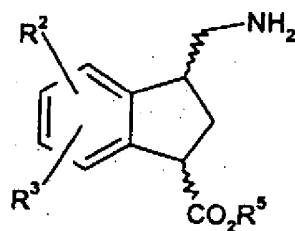
nebo R^2 a R^3 společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří čtyřčlenný až sedmičlenný monocyklický nebo desetičlenný až čtrnáctičlenný bicyklický, karbocyklický kruh, který může být nasycený nebo nenasycený, kde jeden až tři nekondenzované atomy uhlíku v uvedených monocyklických kruzích a jeden až pět atomů uhlíku v uvedených bicyklických kruzích které nejsou částí benzo-kruhu ve struktuře podle vzorce (II), může být případně a nezávisle nahrazených dusíkem, kyslíkem

nebo sírou, a kde uvedené monocyklické a bicyklické kruhy mohou být případně substituované jedním nebo více substituenty, výhodně žádnou až dvěma substitučními skupinami v případě monocyklických kruhů a žádnou až třemi substitučními skupinami v případě bicyklických kruhů, nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující (C₀-C₆)alkyl- nebo (C₁-C₆)alkoxy-(C₀-C₆)alkyl- kde celkový počet atomů uhlíku nepřevyšuje šest a kde kterákoli z alkylových částí uvedených skupin může být případně substituovaná jedním až sedmi atomů fluoru; oxo, fluor, chlor, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-, -CO₂R⁷, -CONR⁸R⁹ a -SO₂NR¹⁰R¹¹;

každý ze substituentů R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ a R¹¹ nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík a (C₁-C₆)alkyl, nebo R⁸ a R⁹, nebo R¹⁰ a R¹¹ společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří pyrrolidinový, piperidinový, morfolinový, azetidinový, piperazinový, -N-(C₁-C₆)alkylpiperazinový nebo thiomorfolinový kruh, nebo thiomorfolinový kruh ve kterém kruhový atom síry je nahrazený sulfoxidem nebo sulfonem; a

každý substituent X nezávisle znamená (C₁-C₆)alkylenovou skupinu;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje způsob podle nároku 9 a další stupeň spočívající v podrobení sloučeniny obecného vzorce (VII):

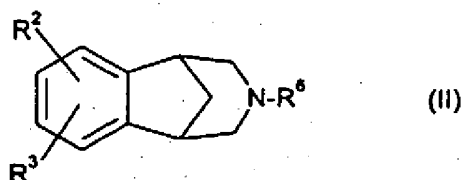


(VII)

21.05.04

kde R^2 a R^3 mají výše uvedený význam a R^5 znamená C_1 - C_6 alkylovou skupinu nebo $Si(R^{12})_3$; bazickým podmínkám pro uskutečnění amidové cyklizace.

15. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (II):



kde R^6 znamená vodík; a kde R^2 a R^3 každý nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, $-SO_q(C_1-C_6)$ alkyl kde q znamená 0, 1 nebo 2, $((C_1-C_6)$ alkyl) $_2$ amino-, $-CO_2R^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, aryl- (C_0-C_3) alkyl- nebo aryl- (C_0-C_3) alkyl-O kde uvedený aryl se zvolí ze skupiny zahrnující fenylovou a naftylovou skupinu, heteroaryl- (C_0-C_3) alkyl- nebo heteroaryl- (C_0-C_3) alkyl-O- kde uvedená heteroarylová skupina se zvolí ze skupiny zahrnující pěti- až sedmičlenné aromatické kruhy obsahující jeden až čtyři heteroatomy zvolené ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru; $X^2(C_0-C_6)$ alkyl- a $X^2(C_1-C_6)$ alkoxy- (C_0-C_6) alkyl-, kde X^2 nemá žádný význam nebo X^2 znamená skupinu (C_1-C_6) alkylmino- nebo $((C_1-C_6)$ alkyl) $_2$ amino- a kde (C_0-C_6) alkylové nebo (C_1-C_6) alkoxy- (C_0-C_6) alkylové části uvedených $X^2(C_0-C_6)$ alkylových a $X^2(C_1-C_6)$ alkoxy- (C_0-C_6) alkylových skupin obsahují nejméně jeden atom uhlíku, a kde jeden až tři atomy uhlíku v uvedených (C_0-C_6) alkylových nebo (C_1-C_6) alkoxy- (C_0-C_6) alkylových částech mohou být případně nahrazené atomem zvoleným ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru s tou výhradou, že kterékoli dva takové heteroatomy musí být oddělené nejméně dvěma atomy uhlíku, a kde kterákoli z alkylových skupin uvedených (C_0-C_6) alkylových nebo (C_1-C_6) alkoxy- (C_0-C_6) alkylových skupin

může být případně substituovaná dvěma až sedmi atomy fluoru a kde jeden z atomů uhlíku každé z alkylových částí uvedených aryl-(C₀-C₃)alkylových nebo heteroaryl-(C₀-C₃)-alkylových skupin může být případně nahrazený atomem kyslíku, dusíku nebo síry, a kde každá z výše uvedených arylových a heteroarylových skupin může být případně substituovaná jedním nebo více substituenty, výhodně žádnou až dvěma substitučními skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující (C₁-C₆)alkyl případně substituovaný jedním až sedmi atomy fluoru, skupinu (C₁-C₆)alkoxy případně substituovanou dvěma až sedmi atomy fluoru, chlor, fluor, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-, -CO₂R⁷, -CONR⁸R⁹, a -SO₂NR¹⁰R¹¹;

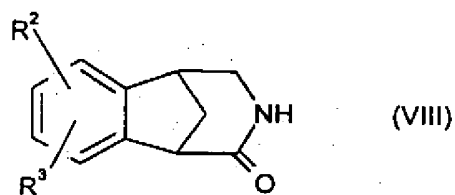
nebo R² a R³ společně s atomy uhlíku ke kterým jsou připojené tvoří čtyřčlenný až sedmičlenný monocyklický nebo desetičlenný až čtrnáctičlenný bicyklický, karbocyklický kruh, který může být nasycený nebo nenasycený, kde jeden až tři nekondenzované atomy uhlíku v uvedených monocyklických kruzích a jeden až pět atomů uhlíku v uvedených bicyklických kruzích které nejsou částí benzo-kruhu ve struktuře podle vzorce (II), může být případně a nezávisle nahrazených dusíkem, kyslíkem nebo sírou, a kde uvedené monocyklické a bicyklické kruhy mohou být případně substituované jedním nebo více substituenty, výhodně žádnou až dvěma substitučními skupinami v případě monocyklických kruhů a žádnou až třemi substitučními skupinami v případě bicyklických kruhů, nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující (C₀-C₆)alkyl- nebo (C₁-C₆)alkoxy-(C₀-C₆)alkyl- kde celkový počet atomů uhlíku nepřevyšuje šest a kde kterákoli z alkylových částí uvedených skupin může být případně substituovaná jedním až sedmi atomy fluoru; oxo, fluor, chlor, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino-, -CO₂R⁷, -CONR⁸R⁹ a -SO₂NR¹⁰R¹¹;

21.05.04

každý ze substituentů R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} a R^{11} nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík a (C_1-C_6) alkyl, nebo R^8 a R^9 , nebo R^{10} a R^{11} společně s atomem dusíku ke kterému jsou připojené tvoří pyrrolidinový, piperidinový, morfolinový, azetidinový, piperazinový, -N-(C_1-C_6)alkylpiperazinový nebo thiomorfolinový kruh, nebo thiomorfolinový kruh ve kterém kruhový atom síry je nahrazený sulfoxidem nebo sulfonem; a

každý substituent X nezávisle znamená (C_1-C_6) alkylenovou skupinu;

v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e zahrnuje způsob podle nároku 13 a další stupeň, ve kterém se provede redukce karbonylové skupiny ve sloučenině obecného vzorce (VIII):



redukčním prostředkem.