

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1422

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.10.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.10.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/244223**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.01.2004**
(Věstník č. 1/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/12388**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/036116**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 403/04 A 61 K 31/404

C 07 D 417/04 A 61 P 3/00

C 07 D 413/04 A 61 P 25/00

A 61 K 31/4709

A 61 K 31/4178

A 61 K 31/4184

A 61 K 31/427

A 61 K 31/4245

(71) Přihlašovatel:

JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., Beerse, BE;

(72) Původce:

Breslin Henry Joseph, Titusville, NJ, US;

De Winter Hans Louis Jos, Beerse, BE;

Kukla Michael Joseph, Maple Glen, PA, US;

(74) Zástupce:

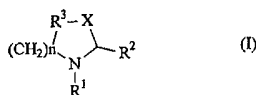
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

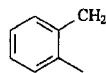
Inhibitory tripeptidylpeptidázy

(57) Anotace:

Řešení se týká nových sloučenin o vzorci I, kde n je 0 nebo 1 a X je O, S nebo $-(CR^4R^5)_m$ a R^2 je libovolně substituovaný 5-členný heterocyklus nebo libovolně substituovaný benzimidazol, které jsou inhibitory membránové tripeptidylpeptidázy zodpovědné za inaktivaci endogenních neuropeptidů jako jsou cholecystokininy (CCK_{ν}). Dále se řešení týká způsobů přípravy těchto sloučenin, farmaceutických směsí obsahujících tyto sloučeniny právě tak jako použití těchto sloučenin jako léků pro léčení poruch stravování, obezity, psychotických syndromů, atd..



(b-1)



(b-2)



(b-3)

INHIBITORY TRIPEPTIDYLPEPTIDÁZY

Oblast techniky

Tento vynález se týká nových sloučenin o vzorci (I), které jsou inhibitory membránové tripeptidylpeptidázy zodpovědné za inaktivaci endogenních neuropeptidů jako jsou cholecystokininy (CCKy). Vynález se dále týká způsobů přípravy těchto sloučenin, farmaceutických směsí obsahujících tyto sloučeniny právě tak jako použití těchto sloučenin jako léků.

Dosavadní stav techniky

Cholecystokininy (CCKy) jsou skupina hormonálních a neuronových peptidů, které mají pleiotropní biologické účinky ve vnitřnostech a v mozku. Působení CCK je zprostředkováno receptory CCK_A a CCK_B. Je známo, že CCK má fyziologickou úlohu při řízení příjmu potravy, který se zlepšuje agonisty CCK_A (Smith G. P. a kol., J. Ann. N.Y. Acad. Sci., 713, 236-241 (1994)) a při ovládní stresu, který se snižuje antagonisty CCK_B (Woodruff G. a kol., Rev. Pharmac., 31, 469-501 (1991)).

Tripeptidylpeptidáza II (TPP II) je peptidáza inaktivující CCK. TPP II se nachází v neuronech reagujících na cholecystokinin i v neneuronových buňkách. TPP II se považuje za neuropeptidázu zodpovědnou za inaktivaci CCK-8 (Rose C. a kol., Nature, 380, 403-409, (1996)).

TPP II by se mohla zapojit do inaktivace CCK-8 v zažívacím traktu. Exogenní CCK redukuje příjem potravy a navozují ostatní behaviorální průvodní jevy nasycení. Příklad příjem potravy se snižuje systematickým podáváním agonistů receptoru CCK_A (Smith G.P. a kol., Am. J. Physiol., 249, R638-R641 (1985)).

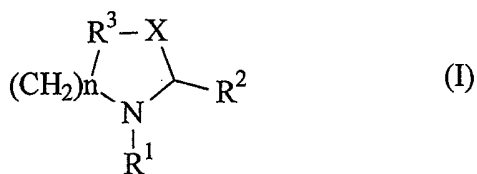
Inhibitory TPP II jsou užitečnými nástroji při zkoumání funkcí CCK neuronů a mohou být vhodnými léky pro léčbu poruch, jako jsou přejídání, obezita, problémy s motilitou zažívacího traktu a psychotické syndromy.

Evropský patentový dokument WO 96/35805 vydaný 14. listopadu 1996, zveřejňuje inhibitory membránové tripeptidylpeptidázy zodpovědné za inaktivaci endogenních neuropeptidů, vhodné pro léčbu mentálních poruch a poruch zažívacího traktu. Evropský patentový dokument WO 99/33801 vydaný 8. července 1999, zveřejňuje sloučeniny inhibující tripeptylpeptidázu inaktivující CCK (TPP II), vhodné pro léčbu poruch stravování, obezity, psychotických syndromů a přidružených psychiatrických poruch.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se liší od citovaných v oboru známých sloučenin strukturálně substituentem R².

Podstata vynálezu

Tento vynález se týká sloučenin o vzorci (I)



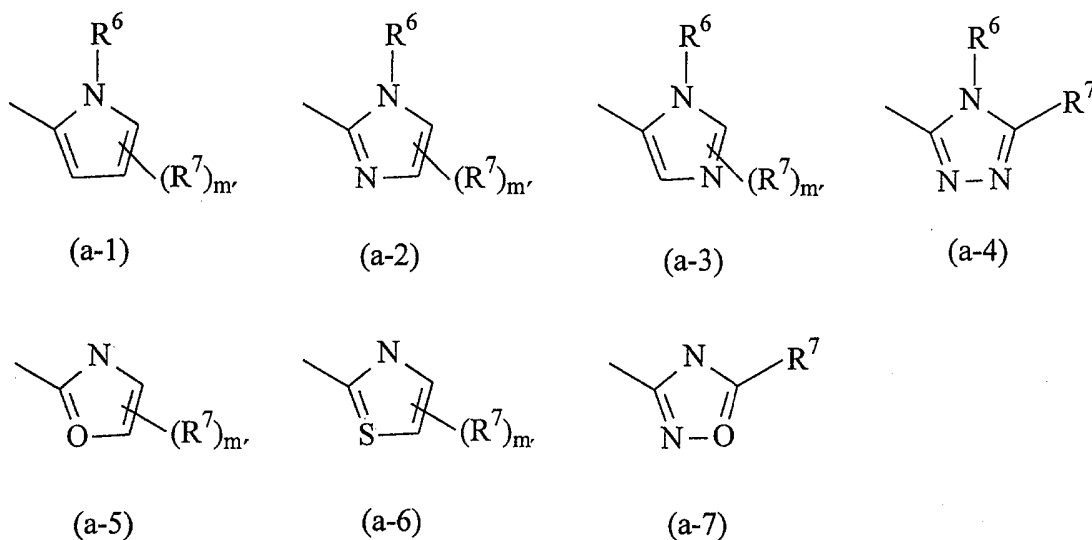
jejich stereochemických izomerních forem nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, kde ve vzorci (I)

n je 0 nebo 1;

X představuje O, S nebo $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$, kde m je 0 nebo 1, R⁴ a R⁵ jsou nezávisle na sobě vodík nebo C₁₋₄alkyl;

R¹ je C₁₋₆alkylkarbonyl volitelně substituovaný hydroxylem, C₁₋₆alkyloxykarbonylem, amino C₁₋₆alkylkarbonylem, ve kterém skupina C₁₋₆alkyl je volitelně substituována C₃₋₆cykloalkylem, mono a di(C₁₋₄alkyl) amino

C_{1-6} alkylkarbonylem, aminokarbonylem substituovaným arylem, C_{1-6} alkylkarbonyloxy C_{1-6} alkylkarbonylem, C_{1-6} alkyloxykarbonylamino C_{1-6} alkylkarbonylem, ve kterém je aminoskupina volitelně substituována C_{1-4} alkylem, aminokyselinovým zbytkem navázaným na karbonylovou skupinu, C_{1-6} alkylem substituovaným aminoskupinou nebo arylkarbonylem;
 R^2 je 5-členný heterocyklus volený z



kde m je 1 nebo 2;

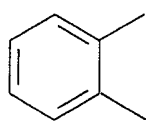
R^6 je vodík nebo C_{1-4} alkyl;

R^7 je nezávisle na sobě vodík, halogen, amino, hydroxyl (-OH), trifluormethyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkyl substituovaný skupinou hydroxy, hydroxykarbonyl, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, aminokarbonyl, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminokarbonyl, amino nebo mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino, fenyl, aminokarbonyl, hydroxykarbonyl, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, C_{1-4} alkylkarbonyl, nebo C_{1-4} alkyloxykarbonyl C_{1-4} alkyaminokarbonyl;

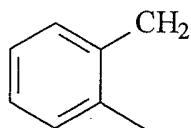
nebo R^2 je benzimidazol, nebo benzimidazol substituovaný jedním nebo dvěma nezávislými substituenty vybranými ze skupiny halogen, trifluormethyl, C_{1-4} alkyl, hydroxyl, hydroxykarbonyl nebo C_{1-4} alkyloxykarbonyl;

R^3 je dvojitý radikál $-CH_2CH_2-$ volitelně substituovaný halogenem nebo fenylmethylem;

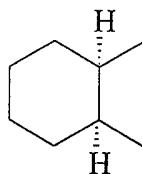
nebo R^3 je dvojitý radikál o vzorci



(b-1)



(b-2)

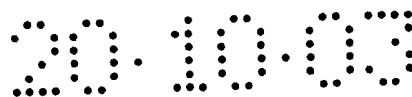


(b-3)

kde (b-1), (b-2) nebo (b-3) mohou být volitelně substituovány jedním, dvěma nebo třemi na sobě nezávislými substituenty vybranými ze skupiny halogen, hydroxyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, nitro, amino, kyano, trifluormethyl, fenyl nebo fenyl substituovaný jedním nebo dvěma na sobě nezávislými substituenty vybranými ze skupiny halogen, hydroxyl, kyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, nitro, kyano a trifluormethyl; aryl je fenyl nebo fenyl substituovaný amino skupinou, nitro skupinou nebo hydroxykarbonylem.

Termín „aminokyselinové zbytky“ používaný v tomto dokumentu označuje glycin, alanin, valin, leucin, izoleucin, methionin, prolin, fenylalanin, tryptofan, serin, threonin, cystein, tyrosin, asparagin, glutamin, kyselinu aspartovou, estery kyseliny aspartové, kyselinu glutamovou, estery kyseliny glutamové, lysin, arginin a radikály aminokyseliny histidinu, které jsou vázány přes karbonylovou skupinu na atom dusíku zbytku molekuly a které mohou být obecně vyjádřeny vzorcem “ $R-CH(NH_2)-CO-$ “.

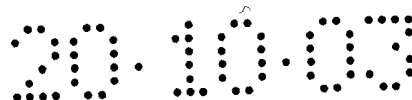
Použití termínu halogen v předchozích definicích je obecný termín zahrnující fluor, chlor, brom a jod, C_{1-4} alkyl definuje radikály nasycených uhlovodíků s přímým a rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, například methyl, ethyl, propyl, butyl, 1-methylethyl, 2-methylpropyl a další; C_{1-6} alkyl zahrnuje C_{1-4} alkyl a jeho vyšší homology obsahující 5 nebo 6 atomů uhlíku, například 2-methylbutyl, pentyl, hexyl a další; C_{3-6} cykloalkyl je obecný termín zahrnující cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl; C_{3-6} alkenyl definuje radikály nenasycených uhlovodíků s přímým a



rozvětveným řetězcem obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, například propenyl, butenyl, pentenyl nebo hexenyl; C_{1-2} alkandiyl definuje methylen nebo 1,2-ethandiyl; C_{1-5} alkandiyl definuje dvojjazný uhlovodíkový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, jako je například methylen, 1,2-ethandiyl, 1,3-propandiyl, 1,4-butandiyl, 1,5-pentandiyl a jejich rozvětvené izomery; C_{1-6} alkandiyl zahrnuje C_{1-5} alkandiyl a jeho vyšší homology mající 6 atomů uhlíku, jako je například 1,6-hexandiyl a podobně. Termín „CO“ se vztahuje ke karbonylové skupině.

Termín „stereochemicky izomerní formy“ používaný v tomto dokumentu označuje všechny možné izomerní formy, kterých sloučeniny o vzorci (I) mohou nabývat. Pokud není uvedeno jinak označuje chemický název sloučenin směs všech možných stereochemicky izomerních forem, přičemž tato směs obsahuje všechny diastereoizomery a enantiomery základní molekulární struktury. Navíc zvláště stereogenní centra mohou mít R- nebo S-konfiguraci; substituenty dvojjazných cyklických (částečně) nasycených radikálů mohou mít cis- nebo trans-konfiguraci. Sloučeniny obsahující dvojnou vazbu mohou mít E nebo Z-stereochemii na zmíněné dvojně vazbě. Stereochemické izomerní formy sloučenin o vzorci (I) jsou samozřejmě zahrnuty do rozsahu platnosti tohoto vynálezu.

Farmaceuticky přijatelné soli zmíněné výše zahrnují farmaceuticky přijatelné soli vzniklé adicí kyseliny, terapeuticky účinné, netoxické a míněny jsou všechny formy solí, které jsou schopny tvořit sloučeniny o vzorci (I). Farmaceuticky přijatelné soli vzniklé adicí kyseliny se mohou získat zpracováním výchozí formy vhodnou kyselinou. Vhodné kyseliny zahrnují například anorganické kyseliny jako jsou halogenové kyseliny např. kyselina chlorovodíková nebo bromovodíková, kyseliny sírová, dusičná fosforečná a podobné nebo organické kyseliny jako jsou například kyseliny octová, propanová, hydroxyoctová, mléčná, pyrohroznová, šťavelová (tj. etandiová kyselina), malonová (tj. propandiová kyselina), jantarová (tj. butandiová kyselina), maleinová, fumarová, jablečná, vinná, citronová, methansulfonová, ethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, N-cyklohexylsulfamová, salicylová, p-aminosalicylová a podobné.



Pokud sloučenina podle tohoto vynálezu nese kyselinovou část, jsou možné farmaceuticky přijatelné soli vzniklé adicí bází, které zahrnují soli alkalických kovů, např. sodné nebo draselné soli; soli alkalických zemin, např. vápenaté nebo hořečnaté soli a soli vzniklé adicí bází tvořené vhodnými organickými ligandy, např. primární, sekundární, terciární nebo kvarterní amonné soli jako jsou např. morfolinyl, terc-butylamino apod.

Zmíněné soli se mohou naopak konvertovat působením příslušné báze na formu volné báze.

Zde používaný termín soli zahrnuje také solvatované formy, které jak sloučeniny o vzorci (I), tak jejich soli jsou schopny tvořit. Tyto solvatované formy jsou například hydráty, alkoholáty apod.

Zajímavé sloučeniny o vzorci (I) jsou ty u kterých se aplikuje jedno nebo více následujících omezení:

n je 0;

b) R^3 je radikál o vzorci (b-1) volitelně substituovaný halogenem nebo skupinou methoxy;

c) X představuje $-CH_2-$ nebo $-CH_2CH_2-$;

d) R^2 je radikál o vzorci (a-2), ve kterém R^6 je vodík;

e) R^2 je radikál o vzorci (a-2), (a-4), (a-6) nebo (a-7);

f) R^2 je benzimidazol, volitelně substituovaný methylem, hydroxylem, halogenem, trifluormethylem, methylkarbonylem nebo hydroxykarbonylem;

g) R^1 je C_{1-6} alkylkarbonyl, amino C_{1-6} alkylkarbonyl nebo aminokyselina.

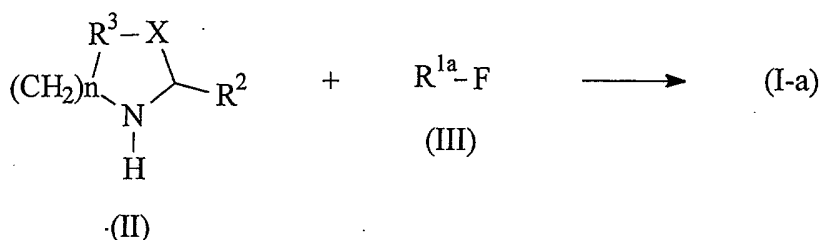
Specifickými sloučeninami jsou sloučeniny o vzorci (I), ve kterých n je 0 a R^3 je radikál o vzorci (b-1) volitelně substituovaný halogenem nebo skupinou methoxy.

Výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny o vzorci (I), ve kterých n je 0 a R^3 je radikál o vzorci (b-1) volitelně substituovaný halogenem nebo skupinou methoxy a X představuje $-CH_2-$.

Dalšími výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny o vzorci (I), ve kterých n je 0, R^3 je radikál o vzorci (b-1) volitelně substituovaný halogenem nebo skupinou methoxy a X představuje $-CH_2-$.

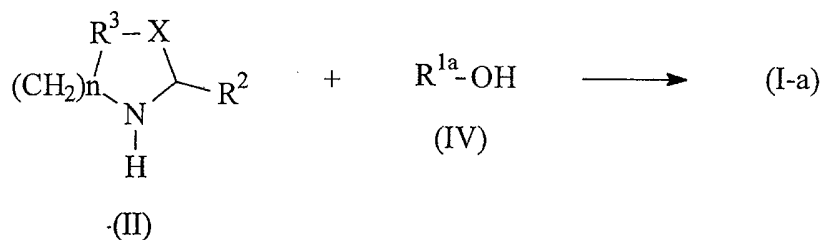
Ještě výhodnějšími sloučeninami jsou sloučeniny o vzorci (I), ve kterých R^1 je C_{1-6} alkylkarbonyl, amino C_{1-6} alkylkarbonyl nebo aminokyselina.

Sloučeniny o vzorci (I-a), definované jako sloučeniny o vzorci (I), ve kterých R^{1a} představuje všechny substituenty R^1 různé od C_{1-4} alkylu substituovaného aminoskupinou, se mohou připravit reakcí meziprojektu (II) s meziprojektom o vzorci (III) v přítomnosti 4-methyl-morfolinu v inertním rozpouštědle, jako je např. dichlormethan nebo chloroform. Výtěžek reakce může zvýšit míchání. Reakce se obvykle provádí při teplotách mezi pokojovou teplotou a teplotou refluxu reakční směsi a pokud je to žádoucí může se provést za zvýšeného tlaku v autoklávu. Volitelně po této reakci následuje krok kyselá hydrolyzy, aby se odstranily ochranné skupiny citlivé na kyselinu, jako je například terc-butyloxykarbonyl.

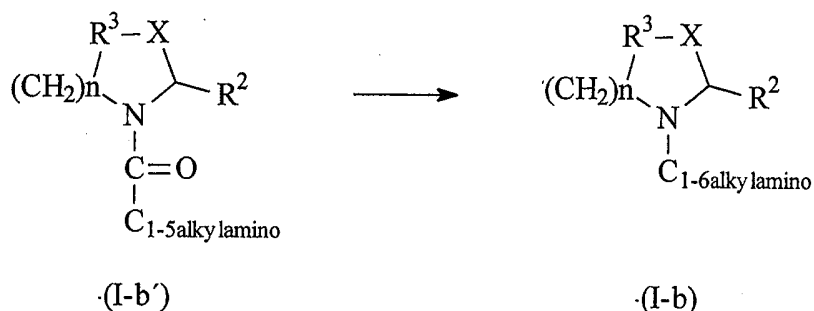


Alternativně se sloučeniny o vzorci (I-a) mohou připravit reakcí meziprojektu (II) s meziprojektom o vzorci (IV) v přítomnosti vhodného aktivačního činidla, jako je např. izobutylchloroformát, v inertním rozpouštědle, jako je např. dichlormethan, v přítomnosti vhodné báze, jako je např. triethylamin. Volitelně po této reakci následuje krok kyselá hydrolyzy,

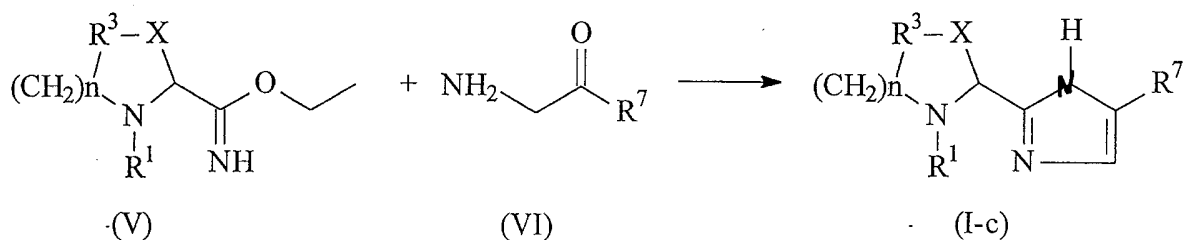
aby se odstranily ochranné skupiny citlivé na kyselinu, jako je například terc-butyloxykarbonyl.

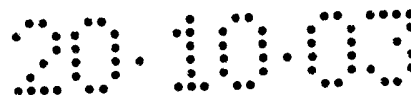


Sloučeniny o vzorci (I-b), definované jako sloučeniny o vzorci (I), ve kterém R^1 představuje C_{1-6} alkyl substituovaný skupinou amino, se mohou výhodně připravit z odpovídající výchozí sloučeniny (I-b'), ve které R^1 představuje amino C_{1-5} alkylkarbonyl, vhodnou redukční reakcí. Touto vhodnou redukční reakcí může být např. zpracování komplexem boran-tetrahydrofuran.



Sloučeniny o vzorci (I-c), definované jako sloučeniny o vzorci (I), ve kterém R^1 představuje radikál (a-2), kde R^6 je vodík a R^7 je lokalizován na pozici 3 imidazolové části, se může připravit reakcí meziprojektu o vzorci (V) s meziprojektu o vzorci (VI) v přítomnosti octanu draselného ve vhodném rozpouštědle, např. methanolu.





Sloučeniny o vzorci (I) se dále mohou připravit konverzí jedna z druhé transformačními reakcemi známými v oboru.

Výchozí látky a některé meziprodukty, jako například meziprodukty o vzorci (III), (IV) a (VI) jsou známé sloučeniny a jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit konvenčními postupy všeobecně známými v oboru.

Sloučeniny o vzorci (I) a některé meziprodukty mohou mít ve struktuře jedno nebo více stereogenních center s konfigurací R nebo S, jako například atom uhlíku nesoucí substituent R^2 .

Podle názvoslovné konvence CAS, pokud se v molekule nacházejí dvě stereogenní centra o známé absolutní konfiguraci, přiřadí se (podle Cahn-Ingold-Prelogova sekvenčního pravidla) chirálnímu centru s nejnižším pořadovým číslem (referenčnímu centru) deskriptor R nebo S. Konfigurace druhého stereogenního centra se označí relativními deskriptory $[R^*, R^*]$ nebo $[R^*, S^*]$, kde R^* vždy označuje referenční centrum a $[R^*, R^*]$ označuje centra se stejnou chiralitou a $[R^*, S^*]$ označuje centra s rozdílnou chiralitou. Například, pokud chirální centrum s nejnižším pořadovým číslem v molekule má konfiguraci S a druhé centrum je R, bude stereo descriptor S- $[R^*, S^*]$.

Sloučeniny o vzorci (I) připravené výše uvedenými postupy se mohou syntetizovat ve formě racemických směsí enantiomerů, které se mohou oddělit postupy známými v oboru. Racemické sloučeniny o vzorci (I) se mohou konvertovat na odpovídající diastereomerní soli reakcí s vhodnou chirální kyselinou. Tyto diastereomerní soli se následně oddělí například selektivní nebo frakcionovanou krystalizací a enantiomery se uvolní alkáliemi. Alternativním způsobem separace enantiomerních forem sloučenin o vzorci (I) je kapalná chromatografie s použitím chirální stacionární fáze. Tyto čisté stereochemicky izomerní formy se mohou také získat z odpovídajících čistých stereochemicky izomerních forem vhodných výchozích látek za předpokladu, že reakce je stereospecifická.



Pokud se požaduje specifický stereoizomer, je výhodné, aby se daná sloučenina syntetizovala stereospecifickými způsoby přípravy. Tyto způsoby s výhodou využívají jako výchozí látky čisté enantiomery.

Sloučeniny o vzorci (I), jejich farmaceuticky přijatelné soli a stereoizomerní formy jsou inhibitory membránové tripeptidylpeptidázy zodpovědné za inaktivaci endogenních neuropeptidů jako jsou cholecystokininy (CCKy), což dokazuje farmakologický příklad C-1.

Protože sloučeniny podle tohoto vynálezu mají vlastnosti inhibující TPP II, jsou vhodné pro léčbu stavů nebo poruch spojených s činností TPP II jako takové, např. poruch stravování, obezity, psychotických syndromů a přidružených psychiatrických poruch.

Z hlediska využití sloučenin o vzorci (I) tento vynález také poskytuje způsob léčení teplokrevných živočichů, včetně lidí, (v tomto dokumentu obecně pacientů) trpících poruchami stravování, obezitou, psychotickými syndromy a přidruženými psychiatrickými poruchami a následně poskytuje způsob inhibice činnosti TPP II a/nebo úlevy pacientům trpících stavy, jako jsou například poruchy stravování, obezita, psychotické syndromy a přidružené psychiatrické poruchy.

Použití sloučeniny o vzorci (I) jako léku tedy spočívá v působení jako inhibitor peptidázy inaktivující CCK (TPP II) a/nebo v léčbě poruch stravování, zvláště obezity a/nebo v léčbě psychotických syndromů a přidružených psychiatrických poruch, přičemž tento lék obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny i vzorci (I). Tento vynález také poskytuje využití sloučeniny o vzorci (I) pro výrobu léku pro inhibici činnosti TPP II a/nebo pro léčbu poruch stravování, obezity, psychotických syndromů a přidružených psychiatrických poruch. Počítá se jak s preventivní léčbou, tak s terapií. Má se za to, že některé sloučeniny podle tohoto vynálezu, zvláště sloučeniny (153) až (181), mohou mít také účinky opiátů, jako jsou delta-opiáty (δ), mí-opiáty (μ) a/nebo kapa-opiáty (κ). Tyto účinky se mohou měřit s využitím testů popsaných ve farmakologických příkladech C.2 a C.3.



Při přípravě farmaceutické směsi podle tohoto vynálezu se smísí účinné množství jednotlivé sloučeniny ve formě soli vzniklé adicí kyseliny nebo báze, jako účinné složky, s farmaceuticky přijatelným nosičem, což může být široká škála různých forem v závislosti na formě preparátu požadovaného pro aplikaci. Farmaceutické směsi jsou výhodné ve formě jednotkových dávek vhodných pro aplikaci orální, rektální nebo parenterální injekcí. Například při přípravě směsi ve formě orální dávky se může použít jakékoliv obvyklé farmaceutické médium, jako například voda, glykoly, oleje, alkoholy apod. v případě orálních kapalných preparátů, jako jsou suspenze, sirupy, tinktury a roztoky; nebo pevné nosiče jako jsou škroby, cukry, kaolin, mazivo, pojivo, látka zajišťující rozpad tablety a podobně v případě prášků, pilulek, tobolek a tablet. Kvůli snadné aplikaci jsou nejvýhodnější orální jednotkovou formou tablety a tobolky a v tomto případě se využívají pevné farmaceutické nosiče. V případě parenterálních směsí bude nosič obvykle obsahovat sterilní vodu, alespoň z velké části, i když může obsahovat i další složky, například podporující rozpustnost. Mohou se připravit například injekční roztoky, ve kterých nosič obsahuje solný roztok, roztok glukózy nebo směs solného roztoku a roztoku glukózy. Mohou se připravit i injekční suspenze. V tomto případě se používají vhodné kapalně nosiče, suspenzní činidla a podobně. Ve směsích vhodných pro podkožní aplikaci nosič volitelně obsahuje činidlo podporující penetraci a/nebo vhodné zvlhčovač, libovolně kombinované s dalšími vhodnými přísadami libovolné povahy v malých množstvích, přičemž tyto přísady nezpůsobují znatelné škodlivé účinky na kůži. Tyto přísady mohou usnadňovat aplikaci do kůže a/nebo mohou být užitečné při přípravě požadované směsi. Tyto směsi se mohou aplikovat různými způsoby, např. jako transdermální náplast, jako mast. Pro přípravu vodných směsí jsou samozřejmě vhodnější soli (I) vzniklé adicí kyselin než soli vzniklé adicí bázi, protože jsou rozpustnější ve vodě.

Zvláště výhodné je vytvářet výše zmíněné farmaceutické směsi ve jednotkové dávkovací formě, aby se usnadnilo podávání a zajistila jednotnost dávkování. Forma jednotkové dávky používaná v tomto dokumentu ve specifikaci a v nárocích se vztahuje k fyzikálně odděleným jednotkám,

vhodným jako jednotkové dávky, kdy každá jednotka obsahuje předem dané množství aktivní složky vypočítané tak, aby přivedilo požadovaný terapeutický účinek, ve spojení s vhodným farmaceutickým nosičem. Příklady takových forem jednotkových dávek jsou tablety (včetně drážkovaných nebo potahovaných tablet), tobolky, pilulky, sáčky s práškem, prášky v oplatce, injekční roztoky nebo suspenze, dávkování kávové lžičky, dávkování polévkové lžice a podobně a oddělené násobky těchto dávek.

Pro orální aplikaci mohou farmaceutické směsi nabývat formu pevných dávkovacích forem, například tablet (jak pastilek tak dražé), tobolek nebo gelových tobolek, připravených konvenčními postupy s farmaceuticky přijatelnými základy, jako jsou pojiva (např. předem želatinovaný kukuřičný škrob, polyvinylpyrrolidon nebo hydroxypropylmethylcelulóza); plniva (např. laktóza, mikrokrystalická celulóza nebo fosforečnan vápenatý); maziva (např. stearát hořečnatý, talek nebo křemenka); látky zajišťující rozpad tablety (např. bramborový škrob nebo sodný glykolát škrobu); nebo zvlhčovačla (např. sulfát laurylosodný). Tablety se mohou potahovat způsoby známými v oboru.

Kapalné preparáty pro orální aplikaci mohou nabývat formy například roztoků, sirupů nebo suspenzí nebo mohou být dodávány jako suchý produkt pro rozpuštění ve vodě nebo jiném vhodném vehikulu před použitím. Tyto kapalné preparáty se mohou připravit konvenčními postupy, volitelně spolu s farmaceuticky přijatelnými aditivami, jako jsou suspenzní činidla (např. sorbitolový sirup, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza nebo hydrogenované jedlé tuky); emulzní činidla (např. lecithin nebo klovatina); nevodná vehikula (např. mandlový olej, olejové estery nebo ethylalkohol) a konzervační činidla (např. methyl nebo propyl-p-hydroxybenzoát nebo kyselina sorbová).

Farmaceuticky přijatelná sladidla obsahují výhodně alespoň jedno intenzivní sladidlo jako sacharin, sodný nebo vápenatý sacharin, aspartam, cyklamát sodný, alitam, dihydrochalkonové sladidlo, monellin, steviozid nebo sucralose (4,1',6'-trichlor-4,1',6'-deoxygalaktosacharóza), výhodně sacharin,

sodný nebo vápenatý sacharin a volitelně hromadné sladidlo, jako je sorbitol, manitol, fruktóza, sacharóza, maltóza, izomalt, glukóza, hydrogenovaný glukózový sirup, xylitol, karamel nebo med.

Intenzivní sladidla se obyčejně používají v nízkých koncentracích. Například v případě sodného sacharinu se koncentrace pohybuje v rozmezí od 0,04 do 0,1 % hmotn. celkového objemu výsledné směsi a výhodně asi 0,06 % hmotn. při nízké dávce a asi 0,08 % hmotn. při vysoké dávce. Hromadná sladidla se mohou účinně používat ve větších množstvích v rozmezí od asi 10 do asi 35 %, výhodně od asi 10 do 15 % (hmotn./v).

Farmaceuticky přijatelné příchutě, které mohou maskovat hořkou chuť některých složek, jsou při nízkém dávkování výhodně ovocné příchutě jako např. třešňová, malinová, černého rybízu nebo jahodová. Dobré výsledky může poskytnout kombinace dvou příchutí. U preparátů s vyšším dávkováním mohou být potřeba silnější příchutě jako je příchut' Karamel Čokoláda, příchut' Svěží Máta, příchut' Fantazie a podobné farmaceuticky přijatelné silné příchutě. Jednotlivá příchut' může být ve výsledné směsi přítomna v koncentraci od 0,05 do 1 % (hmotn./v). Výhodně se používají kombinace těchto silných příchutí. Výhodně se používají příchutě, které nepodléhají změnám nebo ztrátám chuti a barvy v kyselém prostředí preparátu.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou formulovat také jako depotní preparáty. Tyto dlouho působící preparáty se mohou aplikovat implantací (podkožně nebo intramuskulárně) nebo intramuskulární injekcí. Například se tyto sloučeniny mohou formulovat s vhodnými polymerními nebo hydrofobními látkami (například jako emulze ve vhodném oleji) nebo iontoměničovými pryskyřicemi nebo jako těžko rozpustné deriváty, například těžko rozpustné soli.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou formulovat pro parenterální aplikaci injekcí, obyčejně nitrožilní, nitrosvalovou nebo podkožní, například dávkovou injekcí nebo kontinuální nitrosvalovou infuzí. Formulace pro injekce se může provést v jednotkové dávkovací formě např. v ampulích nebo

ve více dávkových zásobnících s přidaným konzervačním činidlem. Směsi mohou nabývat forem suspenzí, roztoků nebo emulzí v olejovém nebo vodném vehikulu a mohou obsahovat podpůrná činidla, jako jsou izotonika, suspenzní, stabilizační a/nebo disperzní činidla. Eventuelně může být účinná složka v prášku a před použitím se smísí s vhodným vehikulem, například se sterilní vodou bez pyrogenu (látka působící horečku).

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou formulovat také do rektálních směsí, jako jsou čípky nebo preparáty pro retenční výplachy, např. obsahující konvenční základy čípků, jako je kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Pro intranasální aplikaci se mohou sloučeniny podle tohoto vynálezu použít jako např. kapalně spreje, jako prášky nebo ve formě kapek.

Experimentální část

V následně popsanych procedurách se používají tyto zkratky: „ACN“ znamená acetonitril; „THF“ znamená tetrahydrofuran; „DCM“ znamená dichlormethan a „MIK“ znamená methylizobutylketon.

Pro některé chemikálie se používají chemické vzorce, např. CH_2Cl_2 je dichlormethan, CH_3OH je methanol, NH_3 je amoniak, HCl je kyselina chlorovodíková, NaOH je hydroxid sodný, NaHCO_3 je hydrogenuhličitan sodný a Na_2CO_3 je uhličitan sodný.

V případě stereochemických izomerů se stereochemická izomerní forma, která se izoluje první, označuje jako „A“ a druhá jako „B“, bez dalšího odkazu k aktuální stereochemické konfiguraci.

Preparativní kapalinová chromatografie se provádí na semi-preparativní jednotce s použitím kolony YMC ODS-A (30 x 100 mm, 5 mikronů, teplota: okolí, průtok: 35 ml/min, mobilní fáze: a) 10/90 acetonitril/voda s 0,1%

kyselinou trifluoroctovou, b) 90/10 acetonitril/voda s 0,1% kyselinou trifluoroctovou, gradient: lineární gradient od A do B po dobu 9 minut, UV detekce při 254 nm.

A. Příprava meziproductů

Příklad A.1

a) 2,3-Dihydroxy-1H-indol-2-karboxamid (0,030 mol) se suspendoval v trichlormethanu (400 ml). Směs se ochladila na 0 °C. Přidal se triethylamin (0,045 mol). Po dvou minutách se přidal acetylchlorid (0,045 mol). Po třiceti minutách ukázala TLC (chromatografie na tenké vrstvě), že reakce byla nekompletní. Zatímco baňka byla ještě studená, přidal se další triethylamin (6,26 ml) a 15 minut později další acetylchlorid (3,21 ml). TLC ukázala, že reakce byla stále nekompletní. Reakce pokračovala za míchání, chladila se na 0 °C a přidal se další triethylamin (6,26 ml). Po dvou minutách se přidal další neředěný acetylchlorid (3,21 ml). Po 60 minutách TLC ukazovala 80% dokončení reakce a po 30 minutách žádný pokrok. Přidala se třetí dávka acetylchloridu a triethylaminu. Po dalších 15 minutách se přidala ledová voda (200 ml). Směs se míchala 10 minut, zfiltrovala se a promyla se vodou (3 x 100 ml) a trichlormethanem (2 x 75 ml). Vzorek se ponechal přes noc vysušit za vzniku 4,71 g (S)-1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboxamidu

b) Meziproduct (2) (0,0151 mol) se suspendoval v diethyléteru (200 ml). Přidal se ethanol (0,0214 mol) a směs se ochladila na 0 °C a probublávala se HCl (plynným) 45 minut. Směs se odstranila z ledové lázně a míchala se. Po dvaceti minutách se vytvořila na stěnách usazenina. Stěny se oškrábaly a vytvořil se precipitát bílé pevné látky. Po 1 hodině se vzorek zfiltroval, promyl se diethyléterem a rychle se vysušil vzduchem za vzniku 3,99 g monohydrochloridu (S)-ethyl-1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboximidu (meziproduct 3).

Analogicky se připravil monohydrochlorid ethyl-1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboximidu (meziproduct 6) z 1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-karbonitrilu.

Příklad A.2

a) Methylester kyseliny 5-chlor-2,3-dihydroxy-1H-indol-2-karboxylové (0,00761 mol) se rozpustil v methanolu (25 ml) a směs se ochladila na 0 °C. Směs se 10 minut probublávala NH₃. Baňka se zazátkovala ponechala se ohřát na pokojovou teplotu. Směs se míchala přes noc. TLC ukázala, že reakce byla téměř kompletní. Vzorek se zkoncentroval asi na 1/3 objemu, ochladil se a zfiltraval, výsledná pevná látka se promyla ledovým methanolem (2 ml) a vysušila na vzduchu za vzniku 0,74 g 5-chlor-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboxamidu (meziprodukt 7, b.t. 151-152 °C).

b) Triethylamin (0,02080 mol) se přidal k meziproduktu (7) (0,09632 mol) rozpuštěnému v trichlormethanu (700 ml). Směs se ochladila na 5 °C. Po 2 minuty se přidával acetylchlorid (0,2480 mol) za míchání. Po 5 minutách se vytvořil precipitát. Ledová lázeň se odstranila a nádoba se ponechala odstát 15 minut. Přidala se ledová voda (250 ml) a směs se míchala 10 minut. Vzorek se zfiltraval a promyl se vodou a trichlormethanem. Pevná látka se suspendovala ve vodě (200 ml) a směs vířila 10 minut. Přidal se trichlormethan (200 ml) a směs se zamíchala, poté zfiltrovala a promyla vodou a trichlormethanem a vysušila se na vzduchu přes noc za vzniku 19,71 g 1-acetyl-5-chloro-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboxamidu (meziprodukt 8).

c) Triethylamin (0,41291 mol) se přidal k meziproduktu (8) (0,08258 mol) suspendovanému v dichlormethanu (500 ml) při 0 °C. Po 10 minut se přidával trichloracetylchlorid (0,20645 mol). Když se reakce zdála být pomalá, přidala se další dávka triethylaminu (20 ml) a poté další trichloracetylchlorid (7,6 ml) a směs se míchala 2 hodiny při nízké teplotě. Ledová lázeň se odstranila a směs se ponechala 2 hodiny odstát. Výsledkem byla tmavě zbarvená směs, která se opět ochladila na 0 °C. Pomalu se přidala ledová voda (150 ml) a směs se míchala 5 minut. Oddělily se vrstvy a organická fáze se promyla (ledovou 3N HCl, nasyceným NaHCO₃), vysušila, zfiltrovala a zkoncentrovala. Zbytek se rozetřel v ledovém diethyleteru

(40 ml). Po filtraci a promytí ledovým diethyléterem (10 ml) vzniklo 15,13 g 1-acetyl-5-chloro-2,3-dihydro-1H-indol-2-karbonitrilu (meziprodukt 9, b.t. 140-142 °C).

d) K meziproduktu (9) se pomalu přidávala HCl (jako 2M roztok), dokud neustal vývoj plynu. Poté se zastavilo přidávání připravené HCl (2N v diethyléteru) a přidala se HCl suspendovaná v diethyléteru (150 ml) a poté se přidal ethanol (0,042 mol). Směs se ochladila na 0 °C a hodinu se přidával HCl (plyn). Reakční směs se zředila na 1l diethyléterem. Směs se nechala odstát 1 hodinu. Diethyléter se odstranil dekantací. Zbytek se zředil (diethyléter, 500 ml). Začala se tvořit pevná látka a směs se míchala po 2 hodiny. Vzorek se zfiltroval, promyl se diethyléterem a umístil se ve vakuu za vzniku 6,41 g monohydrochloridu ethyl-1-acetyl-5-chloro-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboximidu (meziprodukt 10).

Příklad A.3

a) Bis(1,1-dimethylethyl)ester kyseliny uhličitě (0,07615 mol) v DCM (50 ml) se přidával 5 minut k 2,3-dihydro-1H-indol-2-methanolu (0,07615 mol) v DCM (150 ml) při 0 °C. Směs se ponechala ohřát na pokojovou teplotu a míchala se přes noc. Směs se zkoncentrovala za sníženého tlaku a destilovala se Kogel Rohrovou destilací za vzniku 11,98 g 1,1-dimethyl-2,3-dihydro-2-(hydroxymethyl)-1H-indol-1-karboxylátu (meziprodukt 11).

b) Čisté Dess-Martinovo činidlo (0,011 mol) se přidávalo 1 minutu k meziproduktu (11) (0,010 mol) rozpuštěnému v DCM (35 ml). Po 15 minutách se odstranila ledová lázeň a směs se ponechala ohřát na pokojovou teplotu. Přidalo se další Dess-Martinovo činidlo (0,33 g) a směs se míchala dalších 30 minut. Směs se znovu ochladila na 0 °C a pomalu se nechala působit částečná suspenze/roztok $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (25 g). $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ se předem zkusil rozpustit v nasyceném vodném roztoku NaHCO_3 (100 ml). Po 10 minutách se směs vyňala z ledové lázně a vrstvy se oddělily. Přidal se další DCM a směs se zfiltrovala. Z filtrátu se oddělila organická část a složená organická fáze se

vysušila, zfiltrovala, zkoncentrovala a vyčistila bleskovou chromatografií na koloně (eluční činidlo: 10 % ethylacetát:hexan, vzorek rozpuštěn v ethylacetát:hexan 3:1 (5 ml) za vzniku 1,1-dimethylethyl-2-formyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-karboxylátu (meziprodukt 12, b.t. 85-87 °C).

Příklad A.4

Roztok 1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-karbonitrilu (0,00988 mol) a triethylaminu (0,0197 mol) v pyridinu (50 ml) se zpracovával sirovodíkem (plyn) při pokojové teplotě prostřednictvím probublávacího zařízení 2 hodiny a výsledná nasycená reakční směs se uzavřela a ponechala se odstát 16 hodin. Reakční směs se nalila do 200 ml jemně rozemletého ledu s vodou. Vytvořil se bohatý precipitát. Směs se znovu ochladila v ledové lázni a precipitát se oddělil filtrací za sníženého tlaku, promyl se studenou vodou a vysušil za vzniku 1,62 g 1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-karbothiamidu (meziprodukt 13, b.t. 194-195 °C).

Příklad A.5

1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indole-2-karbonitril (0,0132 mol) se přidal do vody (54 ml) a výsledná suspenze se vystavila postupně působení Na_2CO_3 (0,00726 mol) a $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0,0145 mol). Směs se zpracovala ethanolem (26 ml) a ohřála na 80-90 °C. Až do dosažení reakční teploty byla směs stále suspenzí. Přidáním dalších 26 ml ethanolu se dosáhlo čistého roztoku. Reakční směs se zahřívala 2,5 hodiny a ochladila se na pokojovou teplotu za stálého míchání. Vytvořil se bohatý precipitát, který se odfiltroval za sníženého tlaku, promyl se studenou destilovanou vodou a vysušil se na vzduchu za vzniku 2,23 g 1-acetyl-2,3-dihydro-N-hydroxy-1H-indol-2-karboximidamidu (meziprodukt 14, b.t. 204-205 °C)

Příklad A.6

1-acetyl-2-(4-ethyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol (0,0035 mol) a 6N HCl (50 ml) se smíchaly v dusíkové atmosféře. Reakční směs se ihned zahřála a zahřívání pokračovalo 3,5 hodiny. Směs se ponechala zchladnout na pokojovou teplotu, poté se extrahovala diethyleterem (2 x 75 ml), ochladila se na 0 °C, alkalizovala se (chlazeným 3N NaOH) a poté se extrahovala chloroformem (3 x 60 ml). Složené organické vrstvy se vysušily, zfiltróvaly se a rozpouštědlo se odpařilo za vzniku 0,79 g 2-(4-ethyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indolu (meziprodukt 15).

Příklad A.7

a) K suspenzi ethylesteru kyseliny 5-fluoro-1H-indol-2-karboxylové (0,121 mol) v methanolu (600 ml) se přidal Mg (0,36 mol). Směs byla v tříhrdlé baňce s oválným dnem v atmosféře argonu při pokojové teplotě. Teplota reakce se pečlivě monitorovala. Po asi 10 minutách začala směs bublat, zpočátku pomalu a poté silněji. Reakční teplota se udržovala mezi 15 a 25 °C občasným použitím ledové lázně. Po 30 minutách se bubláni zpomalilo. Směs se míchala při pokojové teplotě tři dny. Směs se rozdělila mezi 600 ml chloroformu a 500 ml nasyceného roztoku NH₄Cl. Organická vrstva se vysušila nad MgSO₄ a zkoncentrovala se na hnědý olej. Olej se rozpustil v éteru a extrahoval se 3N HCl. Vodná vrstva se promyla éterem, zneutralizovala se 3N NaOH a extrahovala se chloroformem. Extrakt se vysušil nad MgSO₄ a zkoncentroval za vzniku 13,91 g 5-fluor-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboxylátu methylnatého (meziprodukt 16).

b) K 2M NH₃ v methanolu (0,6 mol) ochlazenému ledovou lázní v atmosféře Ar se přidal meziprodukt (16) (0,0574 mol) rozpuštěný v methanolu (150 ml). Směs se ponechala ohřát na pokojovou teplotu a míchala se pod argonem 6 hodin, zkoncentrovala se na 150 ml a zfiltróvala se. Pevná látka se promyla malým množstvím studeného methanolu a ponechala se vysušit za vzniku 2,33 g 5-fluor-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboxamidu (meziprodukt 17, b.t. 197-199 °C).

c) Ke směsi meziprojektu (17) (0,0094 mol) v DCM (30 ml) ochlazené ledovou lázní pod argonem se přidal triethylamin (0,031 mol) a poté acetylchlorid (0,031 mol). Výsledná směs se ponechala ohřát na pokojovou teplotu. Po 6 hodinách míchání se směs ochladila v ledové lázni a přidalo se 50 ml vody. Směs se ponechala míchat asi 20 minut, zfiltrovala se a pevná látka se ponechala vysušit za vzniku 1,58 g 1-acetyl-5-fluor-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboxamidu (meziprojekt 18, b.t. 232-235 °C).

d) K suspenzi meziprojektu (18) (0,0076 mol) v DCM (30 ml) ochlazené ledovou lázní pod argonem se přidal triethylamin (0,0228 mol) a poté trichloracetylchlorid (0,0115 mol). Směs se ponechala ohřát na pokojovou teplotu a míchala se 2 hodiny. Směs se promyla vodou, 2N HCl a nasyceným roztokem NaHCO₃. Organická vrstva se vysušila a zkoncentrovala. Koncentrát se rozetřel éterem a čistil se na koloně silikagelu elucí 50% ethylacetátu v hexanu. Požadované frakce se smísily a zkoncentrovaly. Zbytek se rozetřel v éteru, pevná látka se oddělila filtrací a ponechala se vysušit za vzniku 0,30 g 1-acetyl-5-fluor-2,3-dihydro-1H-indol-2-karbonitrilu (meziprojekt 19, b.t. 93-95 °C).

e) Roztok meziprojektu (19) (0,004 mol) a směs HCl/diethyléter (60 ml) se ochladil ledovou lázní pod argonem. Přidal se ethanol (0,0075 mol). Do roztoku se 50 minut vubublával HCl, dokud se směs nestala homogenní. Směs se ponechala pomalu ohřát na pokojovou teplotu a míchala se 4 hodiny. Éter se oddělil dekantací a směs se rozpustila v methanolu. Methanolvý roztok se zkoncentroval ve vakuu a zbytek se použil pro následný krok poskytnuvší monohydrochlorid 1-acetyl-5-fluor-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboximidu ethylnatého (meziprojekt 20).

Příklad A.8

a) Methylester kyseliny 2,3-dihydro-5-methoxy-1H-indol-2-karboxylové (0,084 mol) a 2M NH₃ v methanolu (500 ml) se smísily a míchaly při pokojové teplotě pod argonem přes víkend. Roztok se zkoncentroval na 100

ml, ochladil se v ledové lázni a zfiltraval se. Pevná látka se promyla malým množstvím studeného methanolu a vysušila se. Zbytek se rozetřel ve směsi methanol/ACN a zfiltraval se za vzniku 4,56 g 2,3-dihydro-5-methoxy-1H-indol-2-karboxamidu (meziprodukt 21, b.t. 228-229 °C).

b) Triethylamin (0,0106 mol) a poté acetylchlorid (0,0106 mol) se přidal do roztoku meziproduktu (21) (0,0032 mol) v DCM (40 ml) ochlazeného v ledové lázni pod argonem. Směs se ponechala pomalu ohřát na pokojovou teplotu a míchala se přes noc. Směs se ochladila v ledové lázni a přidala se ledová voda (30 ml). Po 10 minutovém míchání se směs zfiltravala a pevná látka se ponechala vysušit přes noc. Zbytek se suspendoval v 50 ml vody. Suspenze se ponechala míchat 30 minut, zfiltravala se a sušila přes noc za vzniku 0,40 g 1-acetyl-2,3-dihydro-5-methoxy-1H-indol-2-karboxamidu (meziprodukt 22, b.t. 196-197 °C).

c) K suspenzi meziproduktu (22) (0,022 mol) v DCM (150 ml) ochlazené v ledové lázni pod argonem se přidal triethylamin (0,066 mol) a poté trichloracetylchlorid (0,033 mol). Směs se ponechala pomalu ohřát na pokojovou teplotu přes noc. Směs se promyla vodou, 2N HCl a nasyceným roztokem NaHCO₃. Organická fáze se vysušila, zkoncentrovala, rozetřela s éterem a pevná látka se oddělila za vzniku 1-acetyl-2,3-dihydro-5-methoxy-1H-indol-2-karbonitrilu (meziprodukt 23, b.t. 108-110 °C).

d) Roztok meziproduktu (23) (0,0154 mol) a ethanolu (0,023 mol) ve směsi 1M HCl/diethyléter (200 ml) ochlazenému v ledové lázni se probublával HCl (plyn) po 60 minut. Ledová lázeň se udržovala 45 minut a směs se zkoncentrovala při pokojové teplotě ve vakuu na 200 ml olejovitého precipitátu. Zbytek se rozetřel na hnědou pevnou látku, která se po oddělení diethyléteru dekantací stala olejovitou. Zbytek se promyl dvakrát diethyléterem, rozpustil se v methanolu a použil se bez dalšího čištění pro další syntézu jako hydrochlorid 1-acetyl-2,3-dihydro-5-methoxy-1H-indol-2-karboximidu (meziprodukt 24).

Příklad A.9

Kyselina (S)-2-(terc-butoxykarbonylamino)másečná (0,010 mol) rozpuštěná v DCM (25 ml) se umístila v chladičí lázni při $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidal se pyridin (0,010 mol) a poté 2,4,6-trifluor-1,3,5-triazin (0,0345 mol). Směs se míchala pod dusíkem. Po jedné hodině se přidala ledová voda (75 ml), další DCM (45 ml) a směs se protřepala. Organická fáze se oddělila, promyla se ledovou vodou (100 ml) a poté se vysušila, zfiltrovala a zkoncentrovala za vzniku 2,29 g (S)-1,1-dimethylethyl[1-(fluorkarbonyl)propyl]karbamátu (meziprodukt 25).

Příklad A.11

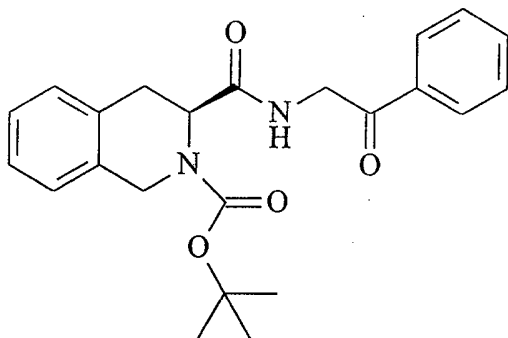
Sloučenina (8) (0,00170 mol) se rozpustila v HCl (6N, 20 ml) a ihned se ohřívala v olejové lázni při $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod dusíkem 200 minut. Poté se zahřívání vypnulo a vzorek se ochladil na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pomalu se přidal 3N NaOH (35 ml). A zvýšení pH se dokončilo nasyceným roztokem NaHCO_3 . Vzorek se extrahoval chloroformem. Složené organické fáze se vysušily, zfiltrovaly a výsledný roztok se použil bez dalšího čištění v dalších syntézách jako (S)-2,3-dihydro-2-(4-propyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indol (meziprodukt 5).

Příklad A.11

Ke směsi meziproduktu (13) (0,00844 mol) v ethanolu (180 ml) se přidal v jedné dávce 1-brom-2-butanon (0,0085 mol) a směs se zahřívala pod zpětným chladičem 16 hodin. Reakční směs se ochladila na pokojovou teplotu a rozdělila se mezi éter a studený 1M NaOH (vodný). Organická frakce se vysušila nad MgSO_4 a zkoncentrovala se ve vakuu za vzniku tmavé pevné látky, která se podrobila bleskové chromatografii na koloně silikagelu (eluční činidlo 100% DCM až 97:3 DCM/diethyléter) za vzniku 0,91 g 2-(4-ethyl-2-thiazolyl)-2,3-dihydro-1H-indolu (meziprodukt 4).

Příklad A.12

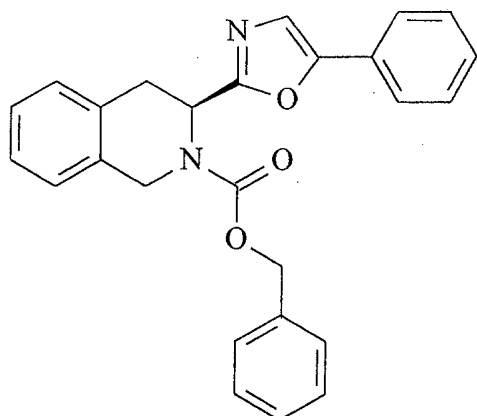
terc-Butylester kyseliny 3-(2-oxo-2-fenyl-ethylkarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-izochinolin-2-karboxylové



2-terc-Butylester kyseliny 3,4-dihydro-1H-izochinolin-2,3-dikarboxylové (2,77 g, 10 mmol) a 2-amino-1-fenyl-ethanon (1,71 g, 10 mmol) a HOBT (1-hydroxybenzo-triazol) (2,70 g, 20 mmol) se rozpustilo v dichlormethanu (100 ml). Roztok se ochladil na 0 °C a přidal se (4-dimethylamino-butyl)-ethylkarbodiimid (2,29 g, 12 mmol) a poté NMM (N-methyl-morfolin) (1,31 g, 13 mol). Reakční směs se poté ohřála na pokojovou teplotu. Po 72 hodinách se reakční směs extrahovala vodou a organická fáze se poté extrahovala postupně nasyceným roztokem NaHCO₃, 2N kyselinou citronovou a NaHCO₃, vysušila se nad MgSO₄, zfiltrovala se a zkoncentrovala za vzniku titulního produktu jako žluté pěny. Kapalná chromatografie (LC) indikovala, že sloučenina byla čistá na 86 % (214 nm) a použila se bez dalšího čištění.

Příklad A.12a

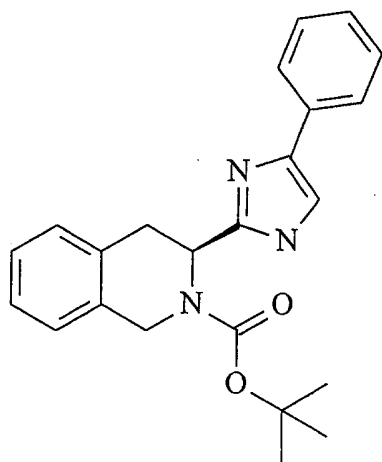
Dehydratací benzylesteru kyseliny 3-(2-oxo-2-fenyl-ethylkarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-izochinolin-2-karboxylové (připraveného podobným způsobem jako terc-butylester kyseliny 3-(2-oxo-2-fenyl-ethylkarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-izochinolin-2-karboxylové v Příkladu A.12) pomocí POCl₃ vzniká následující meziprodukt:



Skupina CBZ se z výsledného oxazolu ihned odstraní působením jodtrimethylsilanu. Výsledný noraminooxazolový meziprodukt se může převést dále na sloučeninu 170 podobnými postupy, jako jsou ty popsané dále pro analogické imidazolové meziprodukty.

Příklad A.13

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



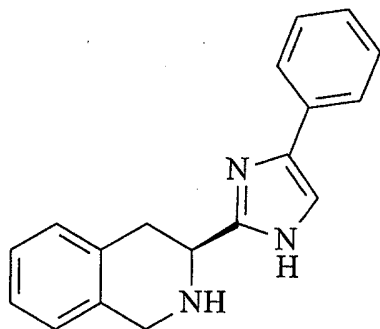
Produkt připravený v Příkladu A.12 výše (3,55 g, 9 mmol), NH_4OAc (octan amonný) (20,8 g, 270 mmol) a AcOH (kyselina octová) (30 ml) se smísily při pokojové teplotě a reakční směs se zahřívala v parní lázni asi 3 hodiny. Poté se reakční směs ochladila na pokojovou teplotu a nalila do ledové kaše (400 g). K této směsi se přidal koncentrovaný hydroxid amonný

(50 ml) a ethyléter. Vrstvy se oddělily a vodná fáze se promyla druhou dávkou ethyléteru. Organické fáze se smíchaly, vysušily se nad MgSO_4 , zfiltrovaly se a zkoncentrovaly za sníženého tlaku za vzniku hnědé pěny. Tento vzorek se čistil preparativní HPLC za vzniku čisté titulní sloučeniny jako bílého prášku. LC indikovala čistotu sloučeniny na 96 % při 214 nm.

Naměřené MW (MH^+): 376

Příklad A.14

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

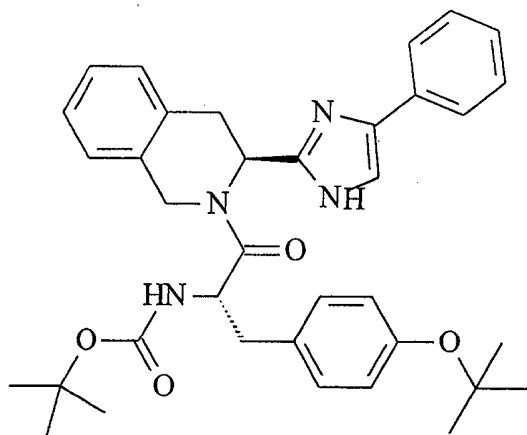


Kyselina trifluoroctová (TFA) (4 ml) se ochladila v testovací zkumavce na asi 0 °C. Ke studenému rozpouštědлу se poté přidal produkt připravený v Příkladu A.13 (0,75 g, 2 mmol) výše. Reakční směs se ponechala ohřát na pokojovou teplotu asi 45 minut. Nadbytek TFA se odstranil pod proudem plynného N_2 . Zbytek se rozdělil mezi dichlormethan (15 ml) a nasycený roztok NaHCO_3 . Vodná fáze se poté reextrahovala druhou dávkou dichlormethanu a organické fáze se smíchaly, vysušily nad MgSO_4 a zfiltrovaly za vzniku titulní sloučeniny v dichlormethanovém roztoku. Filtrát se použil v následujícím kroku (Příklad A.15) bez dalšího čištění nebo izolace.

Naměřené MW (MH^+): 276

Příklad A.15

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



Kyselina 2-terc-butoxykarbonylamino-3-(4-terc-butoxy-fenyl)-propionová (0,74 g, 2,2 mmol) se rozpustila v dichlormethanu (40 ml) a reakční směs se ochladila na asi 0 °C. K roztoku se přidal NMM (0,21 g, 2,1 mmol) a poté izobutylchloroformát (0,27 g, 2 mmol, 0,26 ml) a roztok se ponechal stát asi 1,25 hodiny. K reakční směsi se poté přidal produkt připravený v Příkladu A.14 (0,55 g, 2 mmol) a reakční směs se míchala asi 16 hodin. Poté se reakční směs extrahovala vodou, nasyceným roztokem NaHCO₃, 2N kyselinou octovou a nasyceným roztokem NaHCO₃, vysušila se nad MgSO₄, zfiltrovala se a zkoncentrovala za vzniku titulního produktu jako pěny.

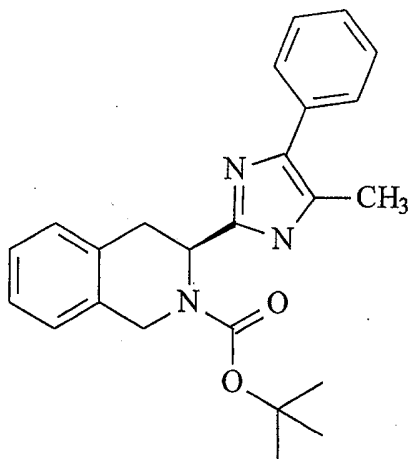
Naměřené MW (MH⁺): 595.

Na pozici 5 imidazolového zbytku této meziproductové sloučeniny se může zavést brom reakcí zmíněného meziproductu s 1 ekvivalentem Br₂ při 0 °C v chloroformu.

Na pozici 5 imidazolového zbytku této meziproductové sloučeniny se může zavést chlor reakcí zmíněného meziproductu s N-chlor-sukcinimidem.

Příklad A.16

terc-Butylester kyseliny 3-(5-methyl-4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-3,4-dihydro-1H-izochinolin-2-karboxylové

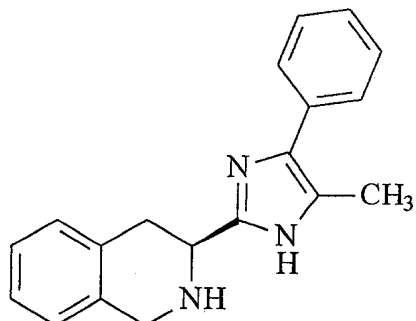


terc-Butylester kyseliny 3-formyl-3,4-dihydro-1H-izochinolin-2-karboxylové (1,83 g, 7 mmol) se smísil s AcOH (25 ml), ihned se přidal 1-fenyl-propan-1,2-dion (3,11 g, 21 mmol) a NH₄OAc (13,49 g, 175 mmol). Reakční směs se poté umístila na parní lázeň a zahřívala se v atmosféře argonu 20 minut. Reakční směs se ochladila v ledové lázni a nalila do ledové tříště (44 g). Výsledná směs se alkalizovala přidáním koncentrovaného NH₄OH (50 ml) a poté se dvakrát extrahovala diethyléterem (po 150 ml). Složené organické fáze se sušily nad MgSO₄, zfiltrovaly se a zkoncentrovaly za vzniku surového produktu. Tento produkt se čistil preparativní HPLC za vzniku titulní sloučeniny jako bílé pevné látky.

Naměřené MW (MH⁺): 390

Příklad A.17

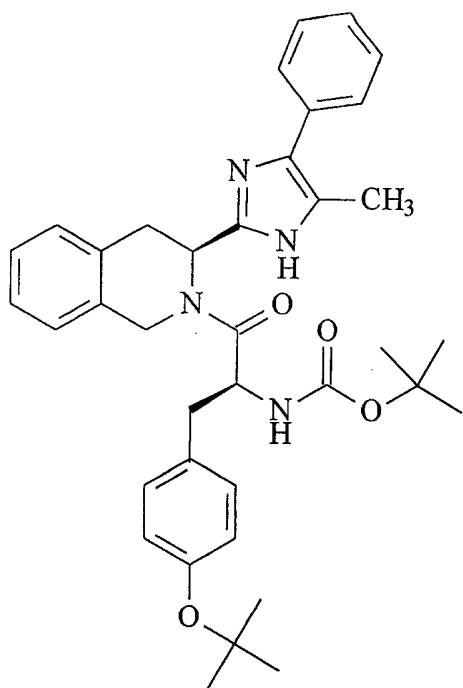
3-(5-methyl-4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-3,4-tetrahydro-izochinolin



K roztoku TFA (5 ml) ochlazenému a asi 0 °C se přidala sloučenina připravená v Příkladu A.16 (1,10 g, 2,82 mmol) a reakční směs se míchala asi 30 minut. Poté se reakční směs odstranila z ledové lázně a ponechala se ohřát na pokojovou teplotu. Přebytek TFA se odstranil pod proudem N₂. Zbytek se rozdělil mezi nasycený roztok NaHCO₃ a dichlormethan. Vodná fáze se promyla další dávkou dichlormethanu a organické fáze se spojily, vysušily se nad Na₂SO₄ a poté se zfiltrovaly za vzniku titulního produktu jako roztoku v dichlormethanu, který se použil bez dalšího čištění nebo izolace.

Příklad A.18

terc-Butylester kyseliny [1-(4-terc-butoxy-benzyl)-2-[3-(5-methyl-4-fenyl-1H-imidazol-2-yl)-3,4-dihydro-1H-izochinolin-2-yl]-2-oxo-ethyl]-
karbamové



Kyselina 2-*tert*-butoxykarbonylamino-3-(4-*tert*-butoxy-fenyl)-propionová (0,74 g, 2,2 mmol) se rozpustila v dichlormethanu (60 ml) a reakční směs se ochladila na asi 0 °C. K reakční směsi se přidal NMM (0,30 g, 2,97 mmol) a poté izobutylchloroformát (0,39 g, 2,82 mmol, 0,37 ml) a roztok se ponechal stát při 0 °C asi 90 minut. K reakční směsi se poté přidal produkt připravený v Příkladu A.17 (2,82 mmol) jako roztok v dichlormetanu. Reakční směs se poté nechala ohřát na pokojovou teplotu a míchala se asi 16 hodin. Poté se reakční směs extrahovala postupně vodou, nasyceným roztokem NaHCO₃, 2N kyselinou octovou a nasyceným roztokem NaHCO₃, vysušila se nad MgSO₄, zfiltrovala se a zkoncentrovala za vzniku surového produktu. Tato látka se čistila preparativní HPLC za vzniku titulního produktu jako bělavé pěny.

Naměřené MW (MH⁺): 609.

Příprava finálních sloučenin

Příklad B.1

4-Methylmorfolin (0,003 mol) se přidal k meziproductu (5) (0,003 mol) rozpuštěnému v chloroformu (80 ml). Po ochlazení na 0 °C se přidal neředěný

meziprodukt (25) (0,003 mol) jako olej. Po 27 minutách se reakční směs promyla vodou, nasyceným roztokem NaHCO_3 a solankou, vysušila se, zfiltrovala a zkoncentrovala za vzniku [2S-[1(R*),2R*]]-1,1-dimethylethyl[1-[[2,3-dihydro-2-(4-propyl-1H-imidazol-2-yl)]-karbonyl]propyl]-karbamátu (sloučenina 14).

Příklad B.2

K meziproduktu (3) (0,047 mol) v methanolu (200 ml) se přidal octan draselný (0,199 mol). Směs se zahřívala pod zpětným chladičem pod argonem. Pomalu (45 minut) se přidával roztok chloridu 1-amino-2-pentanonu (0,094 mol) v methanolu (95 ml). Směs se ponechala míchat pod zpětným chladičem přes noc a zkoncentrovala se. Koncentrát se jímá DCM a promyl se nasyceným roztokem NaHCO_3 . Vodná vrstva se extrahovala DCM. Složené organické extrakty se vysušily a zkoncentrovaly na pevný zbytek. Ten se čistil rozetřením s diethyléterem a ACN a případně dále čistil chromatografií na koloně za vzniku 5,83 g (S)-1-acetyl-2,3-dihydro-2-(4-propyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indolu (sloučenina 8, b.t. 174-175 °C).

Příklad B.3

Meziprodukt (12) (0,00101 mol), 2,3-hexandion (0,004 mol) a octan amonný (0,025 mol) se smísily v kyselině octové (4 ml) a ihned se umístily na 15 minut do parní lázně. Po 2 hodinách při pokojové teplotě se reakční směs vlila do ledové vody (100 ml), zalkalizovala se 3N NaOH a extrahovala se diethyléterem (dvakrát). Organické fáze se sloučily, vysušily, zfiltrovaly a zkoncentrovaly. Zbytek se jímá v diethyléteru, zkoncentroval se a čistil se preparativní LC za vzniku 0,440 g 1,1-dimethylethyl-2,3-dihydro-2(5-methyl-4-propyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indol-1-karboxylátu (sloučenina 99).

Analogicky se připravila sloučenina (80) reakcí meziproduktu (12) s aldehydem 1,1,1-trifluor-3,3-dibromacetonu.

Příklad B.4

N-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-N-methyl-L-alanin (0,00181 mol) se rozpustil v DCM a ochladil se na 0 °C. Přidal se triethylamin (0,00181 mol) a poté izobutylchloroformát (0,00181 mol) a směs se míchala při 0 °C 70 minut. Přidal se meziprodukt (5) (0,00181 mol) v DCM (6 ml). Směs se ponechala ohřát na pokojovou teplotu a míchala se přes noc. Směs se extrahovala (vodou, nasyceným roztokem NaHCO₃), vysušila se, zfiltrovala se a zkoncentrovala. Zbytek se čistil HPLC. Čisté frakce se odebraly a rozpouštědlo se odpařilo za vzniku [2S-[1(R*),2R*]]-1,1-dimethylethyl[2-[2,3-dihydro-2-(4-propyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indol-1-yl]-1-methyl-2-oxoethyl]methyl]-karbamátu (sloučenina 63, b.t. 77-78 °C).

Příklad B.5

Sloučenina (14) (0,0073 mol) a kyselina trifluoroctová (5 ml), obě předchlazené v ledové lázni, se smíchaly a ponechaly se pomalu ohřát na pokojovou teplotu pod dusíkem. Po 1 hodině se směs zkoncentrovala. Koncentrát se rozpustil ve vodě a extrahoval se diethyléterem. Vodná vrstva se alkalizovala nasyceným roztokem NaHCO₃ a extrahovala dvakrát chloroformem. Sloučené organické extrakty se vysušily nad MgSO₄ a zkoncentrovaly se. Zbytek se rozpustil v éteru a zpracoval se 3 ml roztoku 1M HCl v éteru. Precipitát se zfiltroval a vysušil ve vakuu. Zbytek se rozdělil mezi nasycený roztok NaHCO₃ a chloroform. Organická vrstva se vysušila nad MgSO₄ a zkoncentrovala se. Koncentrát se čistil na koloně elucí 5% MeOH v chloroformu. Zbytek se rozpustil v éteru a zpracoval se ±2 ml 1M HCl v diethyléteru. Pevná látka se oddělila filtrací pod dusíkem a sušila se přes noc ve vakuu za vzniku [2S-[1(R*),2R*]]-α-ethyl-2,3-dihydro-β-oxo-2-(4-propyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indol-1-ethanaminu (sloučenina 15, b.t. 132-140 °C).

Příklad B.6

K suspenzi meziprojektu (13) (0,0102 mol) v n-butanolu (200 ml) se přidal hydrazid kyseliny butanové (0,0254 mol). Směs se míchala 10 minut a poté se zahřívala pod zpětným chladičem 10 dní. Reakční směs se ochladila, zkoncentrovala *in vacuo* a rozdělila se mezi DCM a destilovanou vodu. Zkoncentrovaná organická fáze se podrobila reverzní fázi preparativní chromatografie na koloně za vzniku 1-acetyl-2,3-dihydro-2-(5-propyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-indolu (sloučenina 91).

Příklad B.7

a) K roztoku sloučeniny 91 (0,42 g) v ethanolu (25 ml) se přidal vodný roztok NaOH (3 M, 25 ml) a reakční směs se zahřívala pod zpětným chladičem 24 hodin. Reakční směs se ochladila, zředila se ethylacetátem a zpracovala se destilovanou vodou. Vrstvy se oddělily a vodná frakce se extrahovala pětkrát ethylacetátem a sloučené organické frakce se vysušily, zkoncentrovaly a vyčistily preparativní chromatografií na koloně za vzniku 2,3-dihydro-2-(5-propyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-indolu.

b) K roztoku 2,3-dihydro-2-(5-propyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-indolu (0,00017 mol) v DCM (5 ml) se přidal N-ethyl-N-(1-methylethyl)-2-propanamin (0,00072 mol), poté methylester kyseliny (2-fluoro-2-oxoethyl)-9H-fluoren-yl-karbamové (0,00070 mol). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 15 hodin. Poté se zředila DCM, zpracovala se dvakrát nasyceným roztokem NaHCO₃, vysušila se nad Na₂SO₄ a zkoncentrovala se. Zbytek se podrobil reverzní fázi preparativní chromatografie za vzniku 0,02 g požadovaného mono-aduktu a 0,02 g bis-aduktu, který se zcela konvertoval na požadovaný mono-adukt při zpracování preparativní chromatografií s elučním činidlem 0,1% kyselinou trifluoroctovou ve směsi voda/acetonitril za vzniku 0,03 g 9H-fluoren-9-yl-methyl-[2-[2,3-dihydro-2-(5-propyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-H-indol-1-yl]-2-oxoethyl]-karbamátu.

c) K roztoku H-fluoren-9-yl-methyl-[2-[2,3-dihydro-2-(5-propyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-indol-1-yl]-2-oxoethyl]-karbamátu (0,00006 mol) v DCM (10 ml) se přidal piperidin (0,010 mol) a směs se míchala při pokojové teplotě 1 hodinu. Po skončení reakce se směs zkoncentrovala ve vakuu a podrobila se reverzní fázi preparativní chromatografie na koloně za vzniku 0,02 g trifluoracetátu 2,3-dihydro- β -oxo-2-(5-propyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-indol-ethanaminu (1:1) (sloučenina 92).

Příklad B.8

Směs meziprojektu (14) (0,00898 mol) a butanoylchloridu (0,0094 mol) v pyridinu (140 ml) se míchala při pokojové teplotě 40 hodin a poté se zahřívala pod zpětným chladičem. Po 21 hodinách se reakční směs ochladila a zkoncentrovala ve vakuu. Zbytek se extrahoval DCM a nasyceným roztokem NaHCO₃ a organická frakce se vysušila nad Na₂SO₄, zfiltrovala se a zkoncentrovala. Zbytek se podrobil bleskové chromatografii na koloně silikagelu (eluční činidlo 100% CH₂Cl₂ až 95/5 CH₂Cl₂/éter) za vzniku 1-acetyl-2,3-dihydro-2-(5-propyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indolu (sloučenina 89, b.t. 93-94 °C).

Příklad B.9

a) K roztoku sloučeniny 89 (0,0035 mol) v ethanolu (60 ml) se přidal vodný roztok NaOH (3 M, 60 ml) a reakční směs se zahřívala na 55-60 °C 5,5 hodiny. Reakční směs se rychle ochladila v ledové lázni, zředila se DCM a zpracovala se studenou destilovanou vodou. Vrstvy se oddělily a vodná frakce se extrahovala třikrát DCM a sloučené organické frakce se promyly jednou 1M NaOH, vysušily se nad Na₂SO₄ a zkoncentrovaly se ve vakuu. Zbytek se vyčistil preparativní chromatografií na koloně za vzniku 2,3-dihydro-2-(5-propyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indolu.

b) K roztoku 2,3-dihydro-2-(5-propyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indolu (0,00011 mol) v DCM (10 ml) se přidal N-methyl-N-(1-methylethyl)-2-propanamin (0,40 ml) a poté methylester kyseliny (2-fluoro-2-oxoethyl)-9H-

fluoren-yl-karbamové (0,67 g). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 40 hodin. Poté se přidala další dávka N-methyl-N-(1-methylethyl)-2-propanaminu a poté methylester kyseliny (2-fluoro-2-oxoethyl)-9H-fluoren-yl-karbamové a směs se míchala při pokojové teplotě další dva dny. Poté se zředila DCM, zpracovala se dvakrát nasyceným roztokem NaHCO₃, vysušila se nad Na₂SO₄ a zkoncentrovala se. Zbytek se podrobil reverzní fázi preparativní chromatografie za vzniku 0,35 g 9H-fluoren-9-yl-methyl-[2-[2,3-dihydro-2-(5-propyl-1H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indol-1-yl]-2-oxoethyl]-karbamátu.

c) K roztoku 9H-fluoren-9-yl-methyl-[2-[2,3-dihydro-2-(5-propyl-1H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indol-1-yl]-2-oxoethyl]-karbamátu (0,35 g) v DCM (40 ml) se přidal piperidin (0,50 ml) a směs se míchala při pokojové teplotě 18 hodin. Po skončení reakce se směs zkoncentrovala ve vakuu a podrobila se reverzní fázi preparativní chromatografie na koloně za vzniku 0,13 g trifluoracetátu 2,3-dihydro-β-oxo-2-(5-propyl-1H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1H-indol-ethanaminu (1:1) (sloučenina 90, b.t. 160-162 °C).

Příklad B.10

2,3-dihydro-2-(4-propyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indol (0,0024 mol) a 1,3-izobenzofurandion (0,0026 mol) se zahřívaly na 100 °C ve 25 ml baňce ve tvaru hrušky pod argonem 2 hodiny. Směs se rozpustila v methanolu a zahřívala se pod zpětným chladičem 15 hodin. Reakční směs se zkoncentrovala a jímala se DCM, promyla se vodou a 3 N NaOH. Zásaditý vodný roztok se okyselil 6 N HCl a extrahoval se DCM. Organický extrakt se vysušil nad MgSO₄ a zkoncentroval se. Koncentrát se rozetřel s éterem a oddělil se. Dále se čistil spolu s kyselým vodným roztokem preparativní kapalnou chromatografií za vzniku 0,23 g trifluoracetátu kyseliny 2-[[2-(4-ethyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-karbonyl]-benzoové (1:1) (sloučenina 85, b.t. 98-103 °C).

Příklad B.11

1-Izokyanato-2-nitro-benzen (0,002 mol) se přidal k roztoku meziproduktu (15) (0,016 mol) v THF (10 ml). Směs se míchala při pokojové teplotě pod argonem 5 hodin. Směs se zředila hexanem, zfiltrovala se a ponechala se vyschnout za vzniku 0,34 g 2-(4-ethyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-N-(2-nitrofenyl)-1H-indol-1-karboxamidu (sloučenina 77, b.t. 2-8-209 °C).

Příklad B.12

Ke směsi sloučeniny 77 (0,0006 mol), Raneyova niklu (0,02 g; 50% kaše ve vodě) a methanolu (20 ml) se přidal hydrazin (0,003 mol). Výsledná směs se zahřívala pod zpětným chladičem 2 hodiny. Po ochlazení na pokojovou teplotu se směs opatrně přefiltrovala přes celit a filtrát se zkoncentroval. Zbytek se rozetřel s éterem a zfiltroval se. Dále se čistil preparativní kapalnou chromatografií za vzniku 0,24 g trifluoracetátu N-(2-aminofenyl)-2-(4-ethyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-karboxamidu (1:2) (sloučenina 79, b.t. 106-108 °C).

Příklad B.13

Směs sloučeniny 16 (0,00697 mol) v THF (70 ml) byla vystavena působení hydridu sodného (0,007 mol) v jedné dávce. Směs se míchala při teplotě okolí 16 hodin. V jedné dávce se přidal jodmethan (0,0071 mol). Po míchání po dobu 24 hodin při teplotě okolí se přidala další dávka hydridu sodného (0,007 mol) v atmosféře argonu. Po skončení šumění se baňka znovu zazátkovala a směs se míchala dalších 16 hodin. Po skončení reakce se reakční směs ochladila v ledové lázni, nalila se do DCM a zpracovala se studenou vodou. Vrstvy se oddělily a vodná vrstva se třikrát extrahovala DCM. Sloučené organické fáze se promyly NaHCO₃, vysušily se nad Na₂SO₄ a zkoncentrovaly se. Zbytek se podrobil bleskové chromatografii na koloně silikagelu (DCM ku éteru ku 9:1 éter/THF). Odpovídající frakce se sloučily. Zbytek se jímá éterem a umístil se v mrazícím boxu. Krystalizací vzniklo

0,55 g (29,3 %) 1-acetyl-2-(4-ethyl-1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indolu (sloučenina 132, b.t. 105-106 °C). Sloučila se i druhá sada frakcí. Zbytek se jímá éterem a umístil se v mrazícím boxu. Krystalizací vzniklo 0,38 g 1-acetyl-2-(4-ethyl-1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indolu (sloučenina 133, b.t. 135-137 °C).

Příklad B.14

Sloučenina 80 (0,001 mol) se suspenzovala v 1N NaOH (12 ml). Směs se intenzivně míchala a zahřívala na 88 °C pod dusíkem 1 hodinu. Po dalším tříhodinovém míchání při pokojové teplotě se směs ochladila na 0 °C, pomalu se neutralizovala 1M HCl tak, aby se vysrážela pevná látka. Ta se zfiltrovala a promyla ledovou vodou. Vodná fáze se dvakrát extrahovala, vysušila, zfiltrovala, zkoncentrovala a vysušila za vzniku 0,140 g 1,1-dimethylethyl-2-(4-karboxy-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-karboxylátu (sloučenina 117).

Příklad B.15

Hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (0,00036 mol), methylester glycinu (0,00047 mol), chlorid 4-methylmorfolinu (0,00055 mol) a chlorid N-(ethylkarboimidoyl)-N,N-deimethyl-1,3-propandiaminu (0,00047) se přidaly k sloučenině 117 (0,00036 mol) rozpuštěné v DCM (30 ml) při 0 °C. Směs se ponechala ohřát na pokojovou teplotu pod dusíkem a míchala se přes noc. Směs se extrahovala vodou, nasyceným roztokem NaHCO₃, 2N kyselinou citronovou a znovu nasyceným roztokem NaHCO₃, vysušila se, zfiltrovala a zkoncentrovala za vzniku 0,100 g (69 %) 1,1-dimethylethyl-2,3-dihydro-2-[4-[[[2-methoxy-2-oxoethyl)amino]karbonyl]-1H-imidazol-2-yl]-1H-indol-1-karboxylátu (sloučenina 118).

Příklad B.16

Ke sloučenině 61 (0,00028 mol) se přidal 3N NaOH (3 ml) a směs se míchala 20 minut při pokojové teplotě. K roztoku se poté přidaly 3 ml 3N HCl a směs se extrahovala chloroformem. Vodná vrstva se vyčistila preparativní kapalnou chromatografií za vzniku 0,12 g monohydrátu trifluoracetátu kyseliny 2-[1-(aminoacetyl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl]-1H-benzimidazol-karboxylové (1:2) (sloučenina 62, b.t. 208-211 °C).

Příklad B.17

Sloučenina 102 (0,00238 mol) se rozpustila ve 40 ml methanolu a smíchala se s 1N KOH (50 ml). Reakční směs se zahřívala na 40 °C pod argonem přes noc. Poté se zahřívala na 55-60 °C další noc. Směs se poté ochladila na pokojovou teplotu, zfiltrovala se a při 0 °C se pomalu neutralizovala 1N HCl, pětkrát se extrahovala DCM, sloučily se fáze a vysušily se nad Na₂SO₄. Tento organický roztok se zfiltroval a použil se při následujících syntézách bez dalšího čištění jako 1,1-dimethylethyl-2-(4-karboxy-5-propyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-karboxylát (sloučenina 105).

Příklad B.18

Hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (0,00318 mol) se přidal k roztoku sloučeniny 105 (0,00159 mol) v DCM (160 ml) při pokojové teplotě. Při pokojové teplotě se přidal neředěný N,N'-methan-tetrayl-biscyklohexanamin (0,00206 mol). Po 60 minutách se roztok probublával 5 minut plynným NH₃ a vysrážela se pevná látka. Směs se ponechala ustát přes víkend, zfiltrovala se a filtrát se extrahoval nasyceným roztokem NaHCO₃. Organická fáze se vysušila nad MgSO₄, zfiltrovala se a zkoncentrovala. Zbytek se čistil kapalnou chromatografií za vzniku 0,21 g 1,1-dimethylethyl-2-[4-(aminokarbonyl)-5-propyl-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-karboxylát (sloučenina 106).

Příklad B.19

Hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (0,00158 mol) se přidal k roztoku sloučeniny 105 (0,0079 mol) v DCM (80 ml). Dále se přidaly chlorid methylesteru glycinu (0,00103 mol), chlorid N'-(ethylkarboimidoyl)-N,N'-dimethyl-1,3-propandiaminu (0,00103 mol) a 4-methylmorfolin (0,00103 mol). Dále se přidal THF (25 ml). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 3 dny. Poté se extrahovala vodou, organická fáze se promyla nasyceným roztokem NaHCO₃, vysušila se nad MgSO₄, zfiltrovala se a zkoncentrovala za vzniku 0,20 g 1,1-dimethylethyl-2,3-dihydro-2-[4-[[2-methoxy-2-oxoethyl)amino]karbonyl]-5-propyl-1H-imidazol-2-yl]-1H-indol-1-karboxylát (sloučenina 109).

Příklad B.20

Sloučenina 81 (0,0005 mol) se suspendovala v 1N NaOH (6 ml) pod argonem. Směs se ihned zahřála na 80 °C a zahřívala se 60 minut. Při pokojové teplotě se přidal chloroform (6 ml), poté ester kyseliny (2-fluor-2-oxoethyl)-1,1-dimethylethyl karbamové (0,001 mol). Směs se míchala přes noc, oddělily se vrstvy a vodná fáze se ochladila, okyselila a extrahovala se dvakrát chloroformem. Organické fáze se sloučily, vysušily se, zfiltrovaly a zkoncentrovaly. Vzorek se čistil preparativní HPLC za vzniku 0,040 g kyseliny 2-[1-[[[(1,1-dimethyletoxy)karbonyl]-amino]acetyl]-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl]-1H-imidazol-4-karboxylové (sloučenina 138).

Příklad B.21

Ke sloučenině 145 (0,00097 mol) rozpuštěné v ethanolu (5 ml) se přidalo několik kapek 21% roztoku NaOEt v ethanolu. Směs se ponechala míchat při pokojové teplotě pod argonem. Po třiceti minutách se přidaly další 2 kapky 21% roztoku NaOEt v ethanolu. Další 2 kapky 21% roztoku NaOEt v ethanolu se přidaly po 16 hodinách. Po dalších 30 minutách se směs zkoncentrovala a rozdělila se mezi vodu a DCM. Vodná vrstva se promyla DCM. Sloučené organické fáze se promyly vodou, vysušily se a

zkonzentrovaly za vzniku [2S-[1(R*),2R*]]-2,3-dihydro- α -methyl- β -oxo-2-(4-propyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indol-1-ethanolu (sloučenina 146).

Analogicky se připravila sloučenina 148, kdy se vycházelo ze sloučeniny 147.

Příklad B.22

K suspenzi sloučeniny 58 (0,0019 mol) v acetonitrilu (15 ml) se přidal anhydrid kyseliny octové (0,074 mol). Směs se míchala při pokojové teplotě pod argonem 4 hodiny. Přidal se další anhydrid kyseliny octové (1,0 ml) a reakční směs se míchala přes noc. Po dalších 6 hodinách míchání byla reakce kompletní. Směs se zkonzentrovala a zbytek se rozdělil mezi nasycený roztok NaHCO₃ a chloroform. Organická vrstva se vysušila a zkonzentrovala. Zbytek se čistil chromatografií na koloně. Požadované frakce se sloučily, rozetřely se v éteru a jímaly za vzniku 0,37 g 1-[[1-[(4-chlorfenyl)acetyl]-4-(3-methoxyfenyl)-4-piperidinyl]methyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-onu (sloučenina 149).

Příklad B.23

Roztok sloučeniny 149 (0,0012 mol) v THF (200 ml) se umístil do fotochemického reaktoru a ozařoval se UV světlem 14 hodin. Směs se poté ponechala ustálit při pokojové teplotě pod dusíkem 2 dny a zkonzentrovala se. Koncentrát se čistil na koloně Biotage elučním činidlem 1:9 THF v DCM za vzniku 1-[2-(1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl)-5-propyl-1H-imidazol-4-yl]-ethanonu (sloučenina 150).

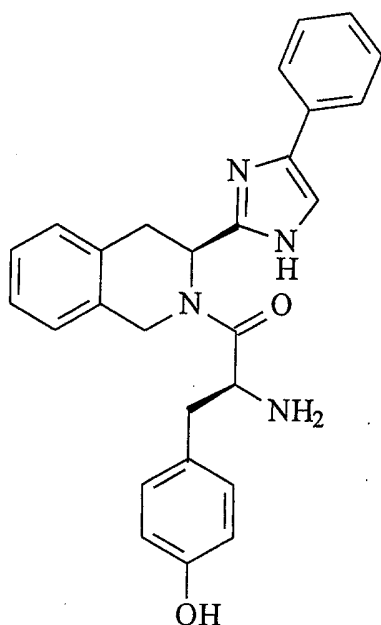
Příklad B.24

Na sloučeninu 13 (0,00106 mol) rozpuštěnou v 10 ml THF se působilo při pokojové teplotě BH₃.THF (19 ml), což byl roztok v THF. Roztok se poté umístil na olejovou lázeň a zahříván se na 60 °C přes noc. Po ochlazení na 0 °C se opatrně přidalo 15 ml 3N HCl. Reakční směs se poté ohřála na

pokožovou teplotu a míchala se 4 hodiny. Poté se znovu ochladila na 0 °C, alkalizovala se 12 ml 3N NaOH a alkalizace se dokončila pevným Na₂CO₃. Oddělily se vrstvy a vodná vrstva se promyla chloroformem. Organické vrstvy se sloučily, malé množství vodné vrstvy se oddělilo a organická vrstva se vysušila nad Na₂SO₄. Směs se zfiltrovala a filtrát se zkoncentroval za sníženého tlaku. Zbytek se podrobil preparativní kapalinové chromatografii za vzniku 0,33 g trifluoracetátu [2S-[1(R*),2R*]]-2-(4-ethyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro- α -methyl-1H-indol-1-ethanaminu (sloučenina 127).

Příklad B.25

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

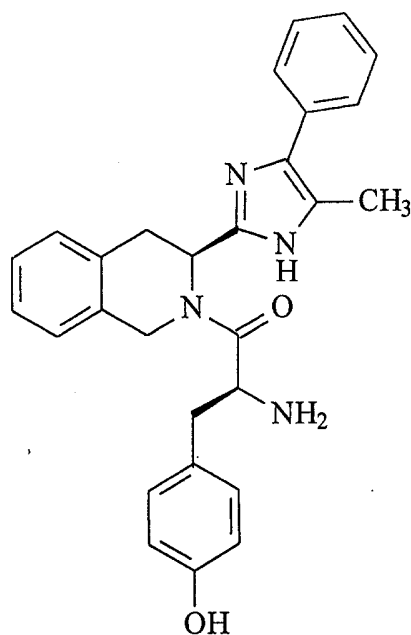


TFA (4 ml) se ochladilo na asi 0 °C a přidal se produkt připravený v Příkladu A.15 (1,10 g, 1,85 mmol). Reakční směs se ponechala ustálit asi 0,5 hodiny. Nadbytek TFA se poté odstranil pod proudem N₂ za vzniku hnědého oleje. Olej se čistil preparativní HPLC za vzniku titulní sloučeniny jako bílé pevné látky.

Naměřené MW (MH⁺): 439.

Příklad B.26

2-amino-3-(4-hydroxy-benzyl)-1-[3-(5-methyl-4-fenyl-imidazol-2-yl)-3,4-dihydro-1H-izochinolin-2-yl]-propan-1-on (sloučenina 153)

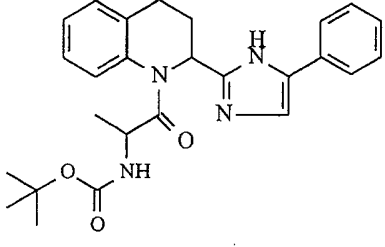
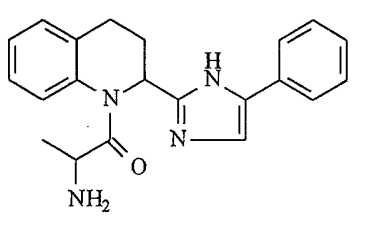
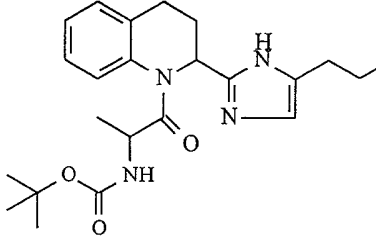
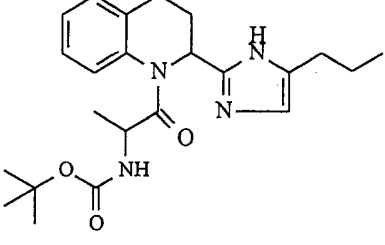
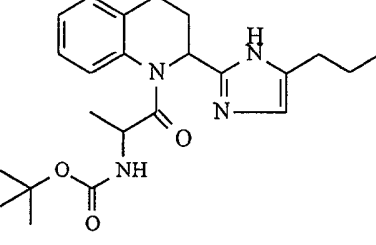
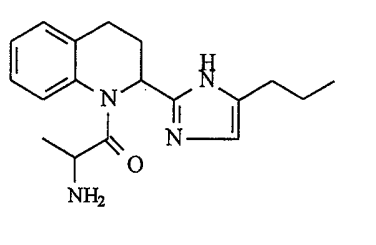
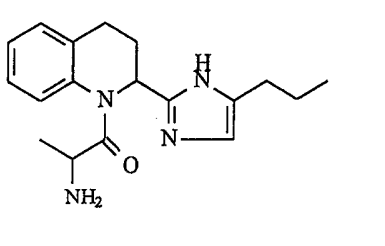
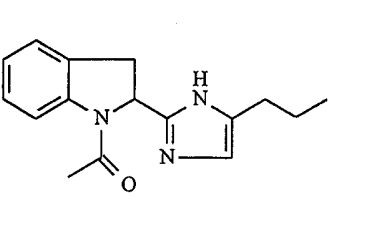
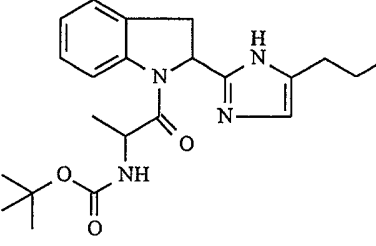
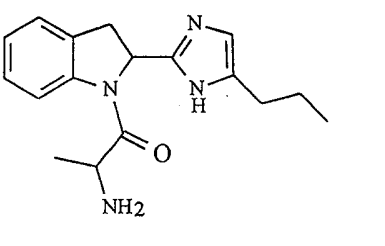
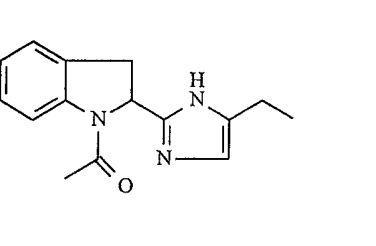
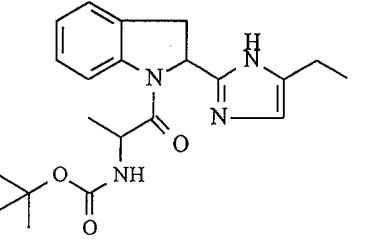


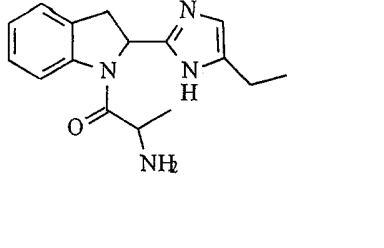
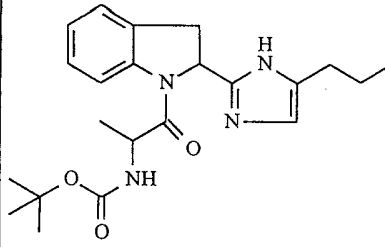
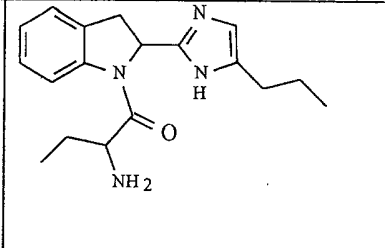
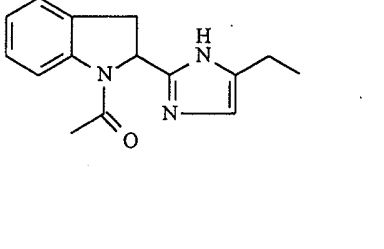
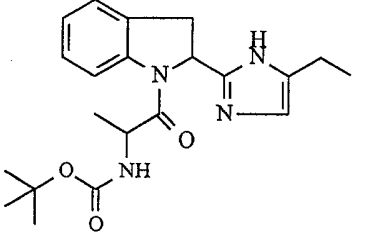
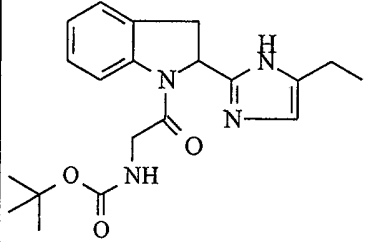
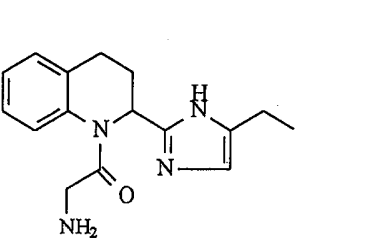
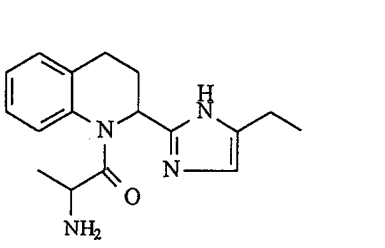
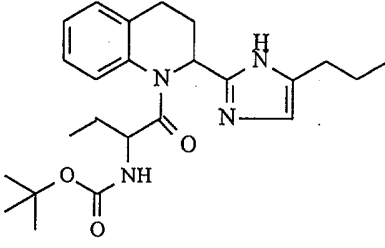
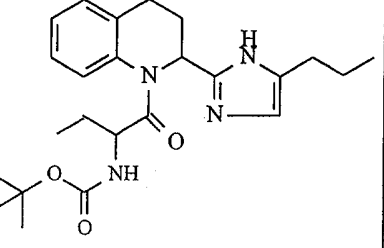
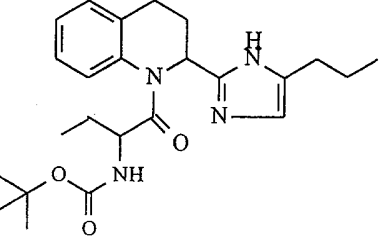
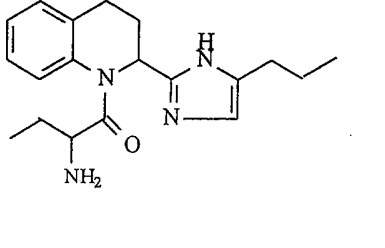
K roztoku TFA (4 ml) ochlazenému na asi 0 °C se přidala sloučenina připravená v Příkladu A.18 (0,24 g, 0,4 mmol) a reakční směs se míchala asi 20 minut. Poté se vyjmula z ledové lázně a ponechala se ohřát na pokojovou teplotu. Nadbytek TFA se poté odstranil pod proudem N₂ za vzniku surového produktu. Ten se čistil preparativní HPLC za vzniku titulní sloučeniny jako bílé pevné látky.

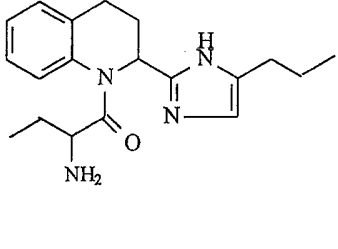
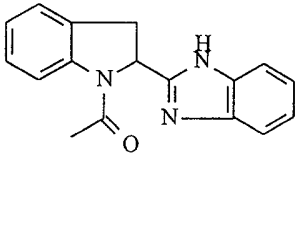
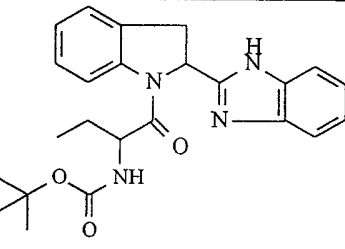
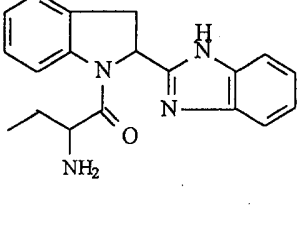
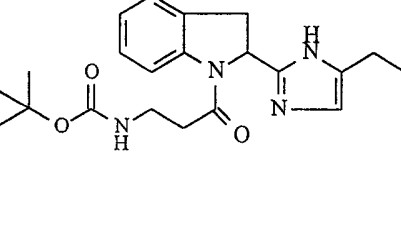
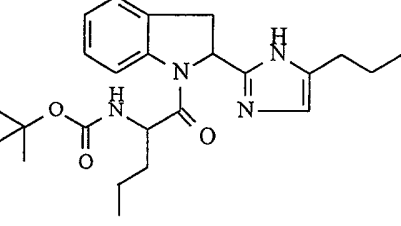
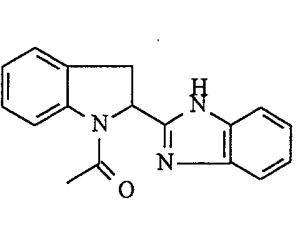
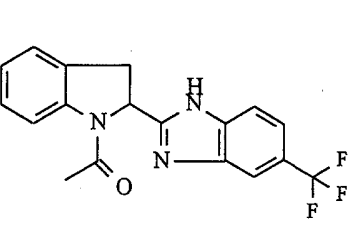
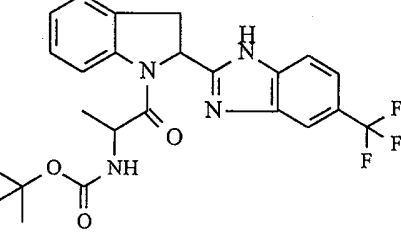
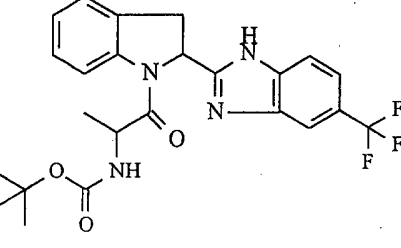
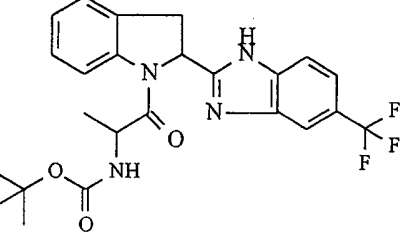
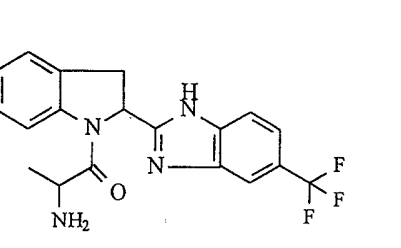
Naměřené MW (MH⁺): 453.

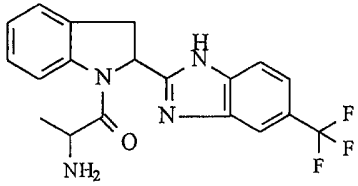
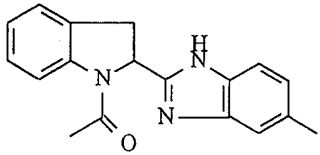
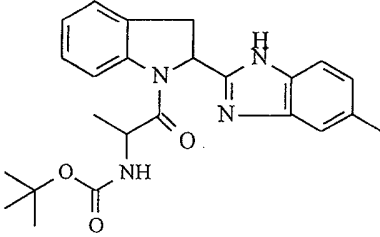
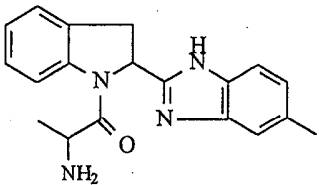
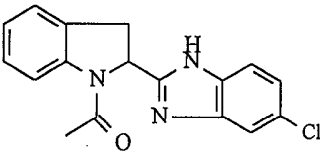
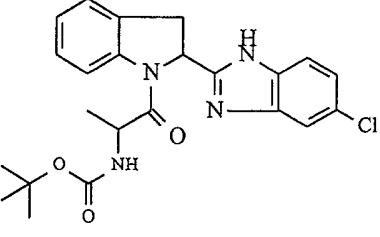
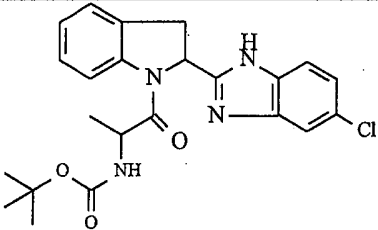
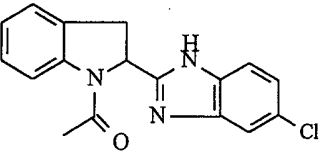
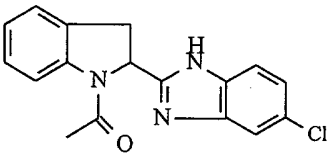
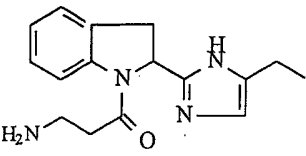
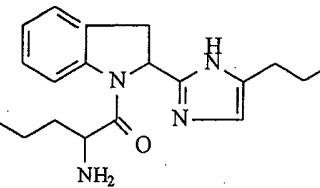
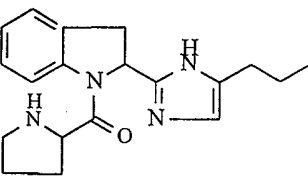
V tabulce F-1 je seznam sloučenin připravených podle výše uvedených Příkladů. V tabulce se používají následující zkratky: .C₂HF₃O₂ znamená trifluoracetát, .C₂H₂O₄ znamená ethandioát a C₁₀H₈O₃S znamená 2-naftalensulfonát. V tabulce F-1 je seznam struktur sloučenin, čísel příkladů ve kterých byly sloučeniny připraveny, forma soli, stereochemické označení a bod tání (pokud se měřil).

Tabulka F-1

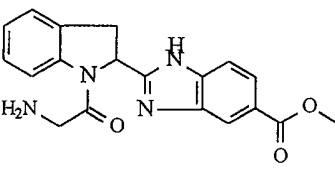
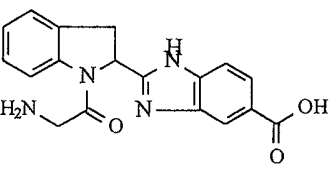
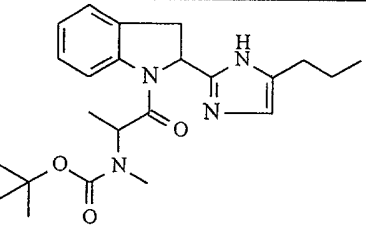
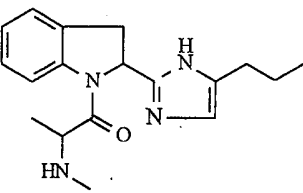
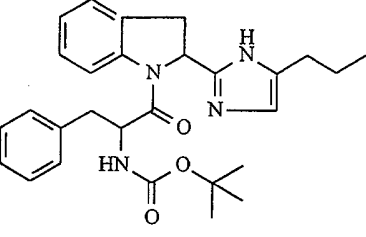
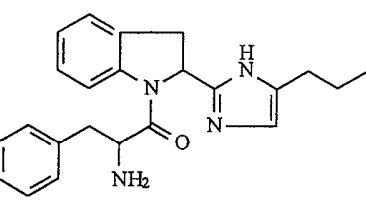
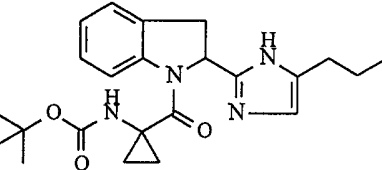
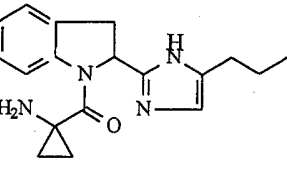
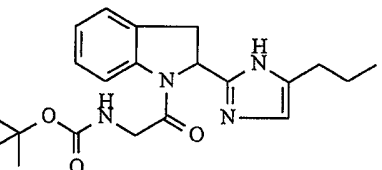
		
Sl. č.1; Př. B.1	Sl. č.2; Př. B.5	Sl. č.3; Př. B.1 [2R-[1(S [*]),2R [*]]]+ [2S-[1(R [*]),2R [*]]]
		
Sl. č.4; Př. B.1 [1(S),2A]	Sl. č.5; Př. B.1 [1(S),2B]	Sl. č.6; Př. B.5; [1(S),2A]
		
Sl. č.7; Př. B.5 [1(S),2B]	Sl. č.8; Př. B.2; (S) b.t. 174-175 °C	Sl. č.9; Př. B.1; [2S-[1(R [*]),2R [*]]]
		
Sl. Č.10;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

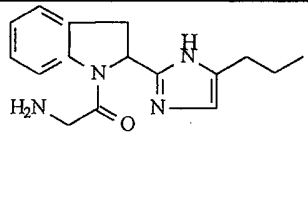
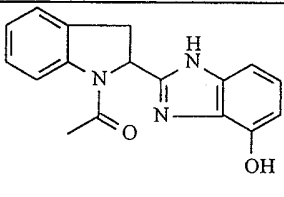
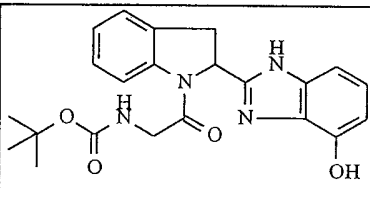
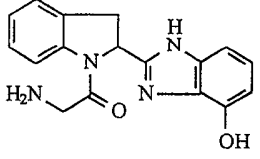
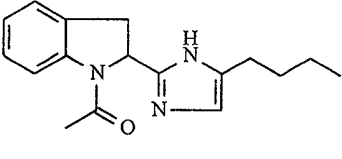
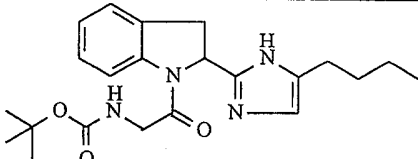
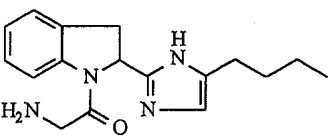
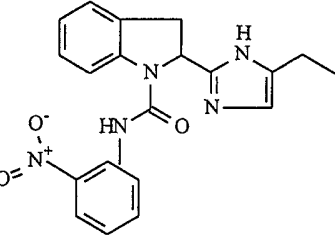
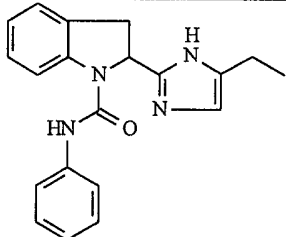
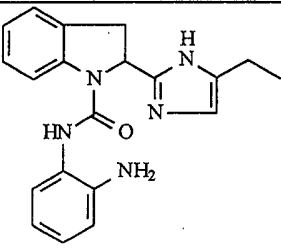
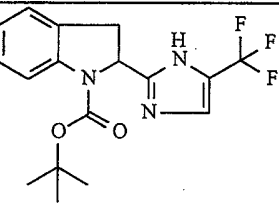
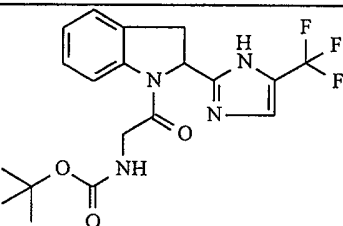
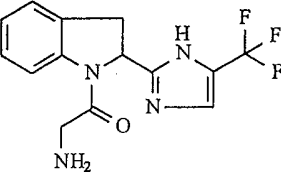
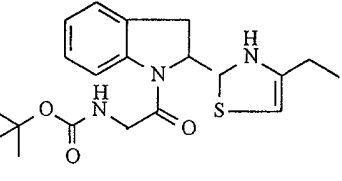
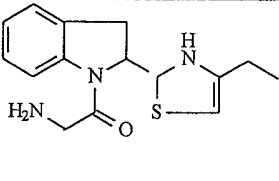
		
<p>Sl. Č.13; Př. B.5 [2S-[1(R*),2R*]] b.t. 116-118 °C</p>	<p>Sl. č.14; Př. B.1; [2S-[1(R*),2R*]]</p>	<p>Sl. č.15; Př. B.5; .2HCl.2H₂O [2S-[1(R*),2R*]]; b.t. 132-140 °C</p>
		
<p>Sl. Č.16; Př. B.2</p>	<p>Sl. č.17; Př. B.1; [2R-[1(S*),2R*]] b.t. 76-79 °C</p>	<p>Sl. č.18; Př. B.1; b.t. 198-199 °C</p>
	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

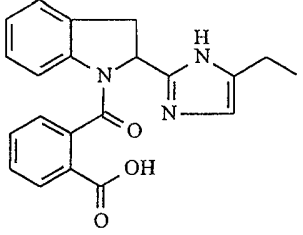
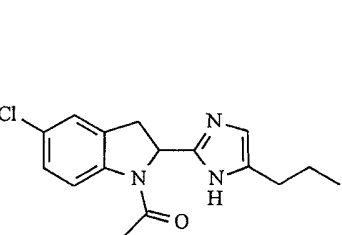
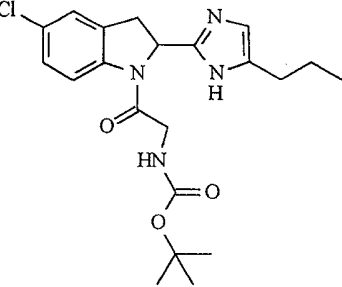
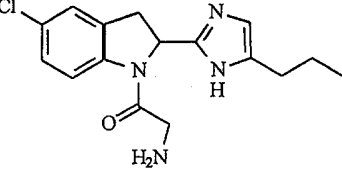
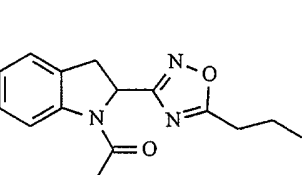
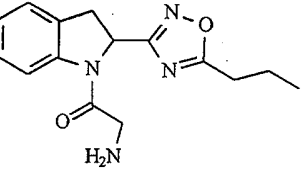
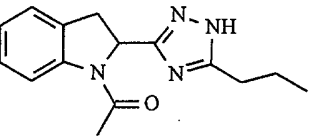
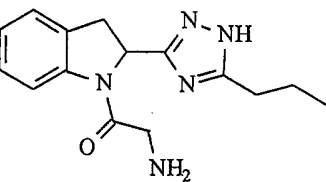
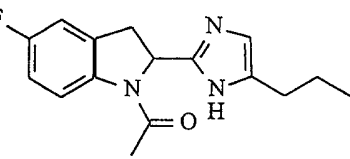
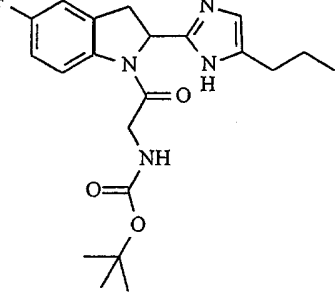
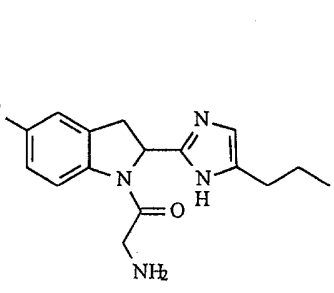
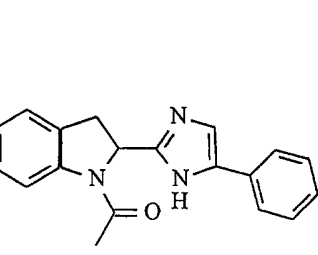
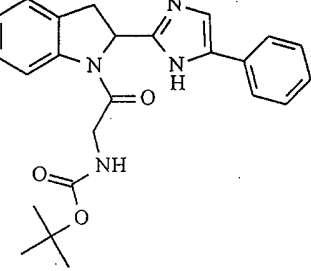
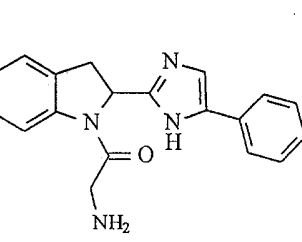
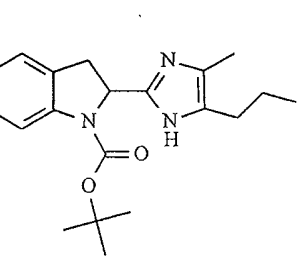
		
<p>Sl. č.25; Př. B.5 .2HCl.2H₂O; [1(S),2B]; b.t. >100 °C</p>	<p>Sl. č.26; Př. B.2;(S) b.t. 208-210 °C</p>	<p>Sl. č.27; Př. B.4; [S-[1(R*),R*]]; b.t. 107-109 °C</p>
		
<p>Sl. č.28; Př.B.5;.3HCl; [S-[1(R*),R*]]; b.t. 240-242 °C</p>	<p>Sl. č.29; Př. B.4; b.t. 170-171 °C</p>	<p>Sl. č.30; Př. B.4; .C₂HF₃O₂; [S-(R*,R*)]; b.t. 173-175 °C</p>
		
<p>Sl. č.31; Př.B.2; b.t. 261-262 °C</p>	<p>Sl. č.32; Př. B.2; b.t. 256-257 °C</p>	<p>Sl. č.33; Př. B.1; .C₂HF₃O₂; [R-(R*,S*)]</p>
		
<p>Sl. č.34; Př.B.2; b.t. 261-262 °C</p>	<p>Sl. č.35; Př. B.2; b.t. 256-257 °C</p>	<p>Sl. č.36; Př. B.5; .C₂HF₃O₂; [S-(R*,R*)]</p>

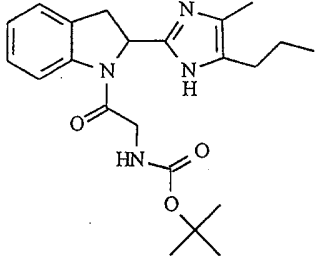
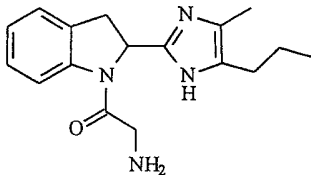
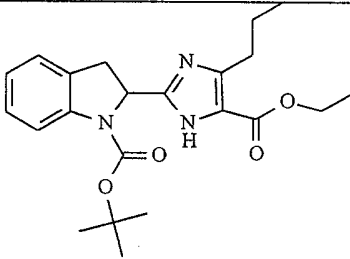
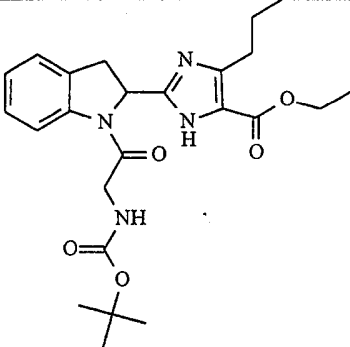
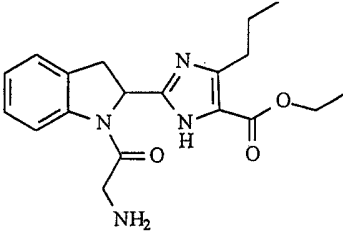
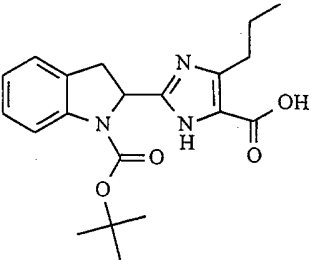
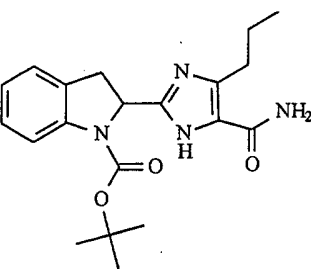
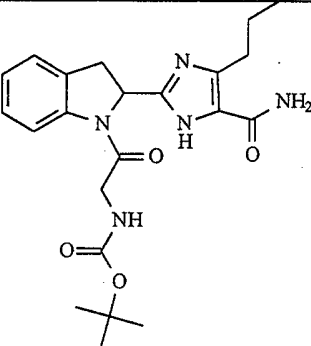
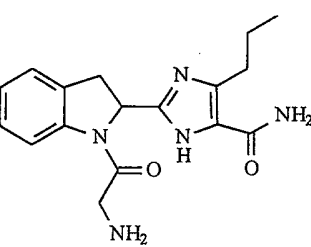
		
Sl. č.37; Př.B.5; $.C_2HF_3O_2$; $[R-(R^*,S^*)]+[S-(R^*,R^*)]$	Sl. č.38; Př. B.2; b.t. 214-216 °C	Sl. č.39; Př. B.1;[1(S)]; b.t. 137-138 °C
		
Sl. č.40; Př.B.5; [1(S)]; b.t. 198-203 °C	Sl. č.41; Př. B.2; b.t. 221-222 °C	Sl. č.42; Př. B.1; $.2C_2HF_3O_2$; $[R-(R^*,S^*)]$
		
Sl. č.43; Př. B.1; $.C_2HF_3O_2$; $[R-(R^*,R^*)]$	Sl. č.44; Př. B.5; $.3C_2HF_3O_2$; $[S-(R^*,R^*)]$	Sl. č.45; Př.B.5; $.2C_2HF_3O_2$; $[R-(R^*,S^*)]+[S-(R^*,R^*)]$
		
Sl. č.46; Př. B.5; b.t. 158-160 °C	Sl. č.47; Př. B.5; $.2C_2H_2O_4$; $[S-(R^*,R^*)]$ b.t. 135-137 °C	Sl. č.48; Př.B.5; $.2HCl.3H_2O$; $[S-(R^*,R^*)]$ b.t. 85-87 °C

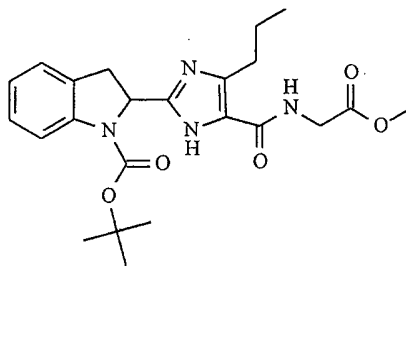
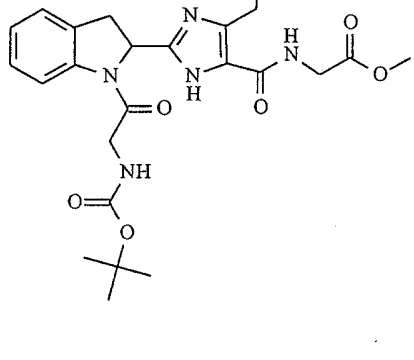
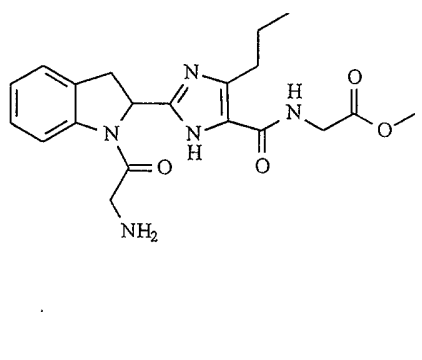
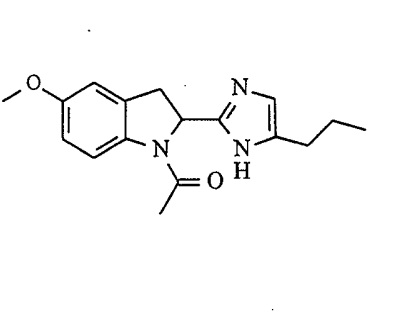
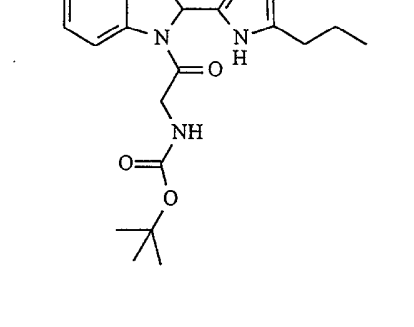
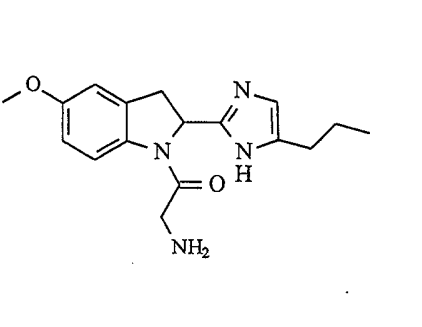
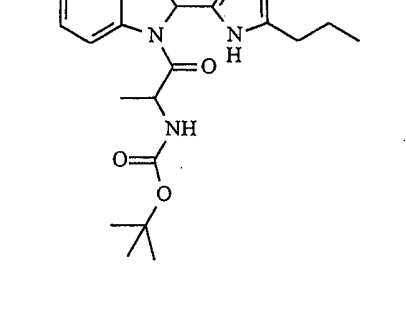
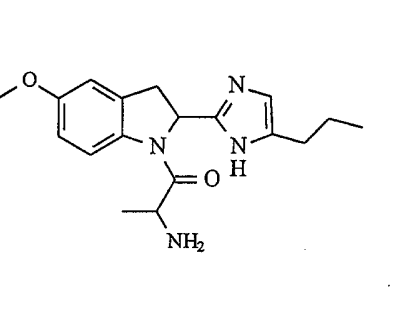
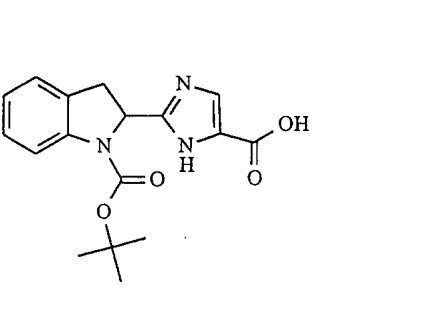
Sl. č.49; Př. B.4; .H ₂ O.C ₂ HF ₃ O ₂ ;	Sl. č.50; Př. B.5; b.t. 116-118 °C	Sl. č.51; Př. B.1; .C ₂ HF ₃ O ₂ ; [R-(R*,S*)]+[S-(R*,R*)]
Sl. č.52; Př. B.5; .2C ₂ HF ₃ O ₂ ; [R-(R*,S*)]	Sl. č.53; Př. B.5; .H ₂ O.2C ₂ HF ₃ O ₂ ; [R-(R*,S*)]	Sl. č.54; Př. B.4; .C ₂ HF ₃ O ₂ ; [S-(R*,R*)] b.t. 66-68 °C
Sl. č.55; Př. B.5; .C ₁₀ H ₈ O ₃ S.H ₂ O.; [S-(R*,R*)]; b.t. 195-197 °C	Sl. č.56; Př. B.1; [S-(R*,R*)]; b.t. 76-78 °C	Sl. č.57; Př. B.5; [S-(R*,R*)]; b.t. 141-143 °C
Sl. č.58; Př. B.2; b.t. 173-174 °C	Sl. č.59; Př. B.2; b.t. 220-222 °C	Sl. č.60; Př. B.1; .H ₂ O b.t. 183 °C

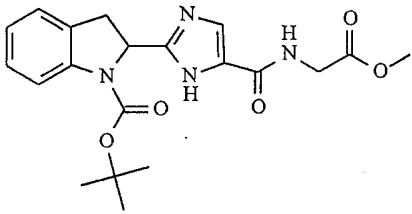
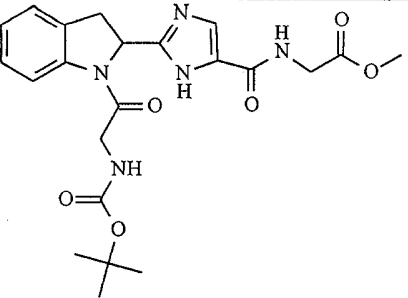
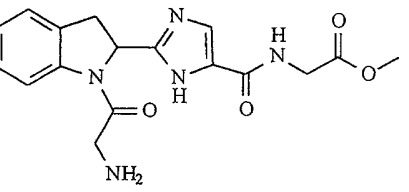
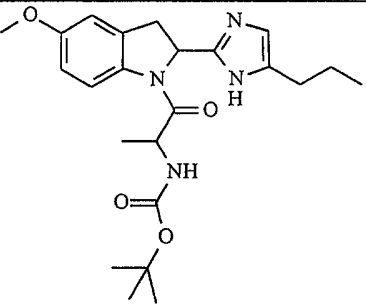
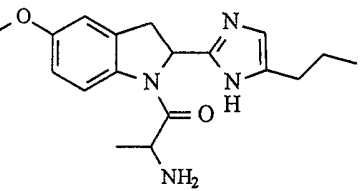
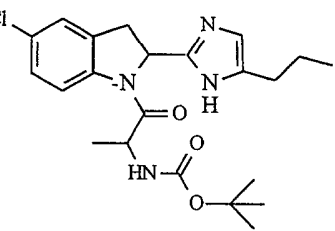
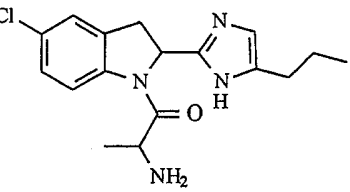
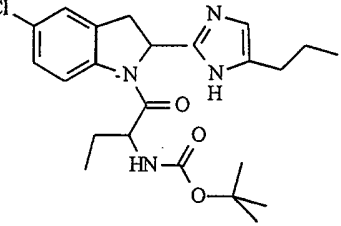
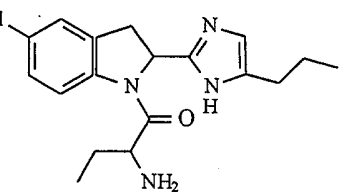
		
<p>Sl. č.61; Př. B.5; b.t. 122 °C</p>	<p>Sl. č.62; Př. B.16; .2H₂O.2C₂HF₃O₂;</p>	<p>Sl. č.63; Př. B.4; [S-(R*,R*)]; b.t. 77-80 °C</p>
		
<p>Sl. č.64; Př. B.5; [S-(R*,R*)]; b.t. 137-138 °C</p>	<p>Sl. č.65; Př. B.1; [2S-[1R*,2R*]]</p>	<p>Sl. č.66; Př. B.5; [2S-[1R*,2R*]]; b.t. 153-156 °C</p>
		
<p>Sl.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

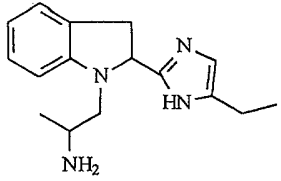
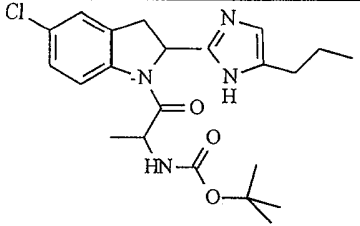
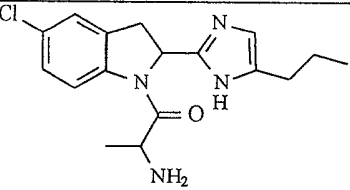
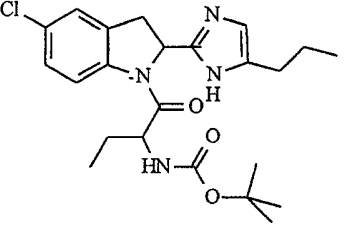
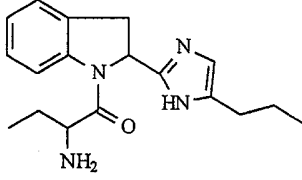
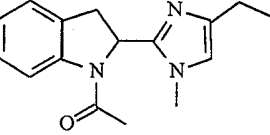
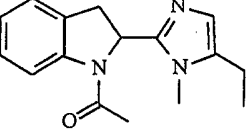
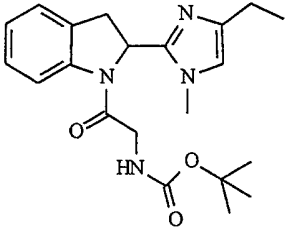
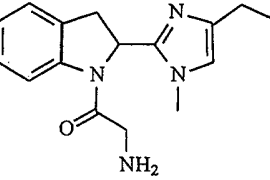
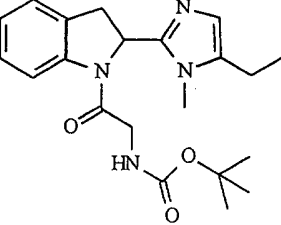
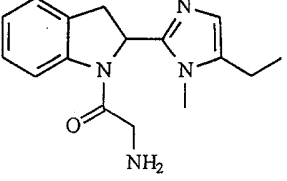
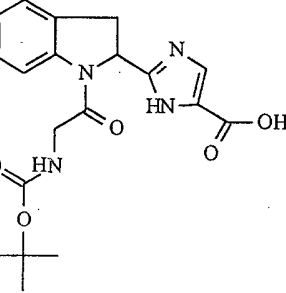
		
Sl. č.70; Př. B.5; .H ₂ O b.t. 167-170 °C	Sl. č.71; Př. B.2; .2KCl; b.t. 189-191 °C	Sl. č.72; Př. B.1; b.t. 168 °C
		
Sl. č.73; Př. B.5; .H ₂ O.2C ₂ HF ₃ O ₂ ; b.t. >300 °C	Sl. č.74; Př. B.2; b.t. 191-192 °C	Sl. č.75; Př. B.1; b.t. 214-216 °C
		
Sl. č.76; Př. B.5; b.t. 158-160 °C	Sl. č.77; Př. B.11	Sl.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

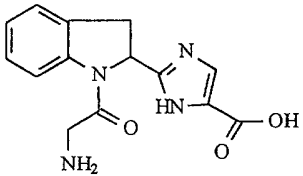
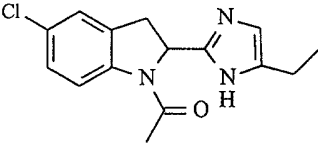
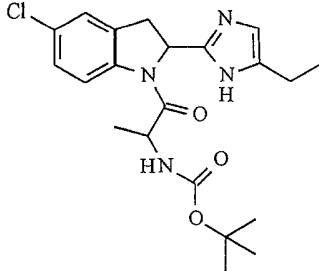
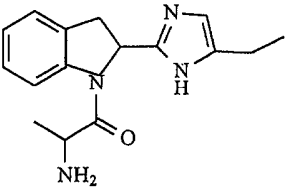
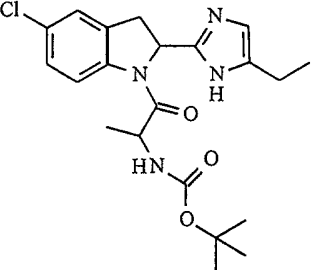
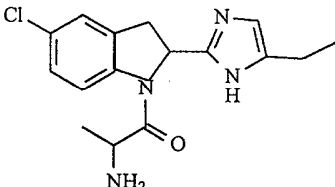
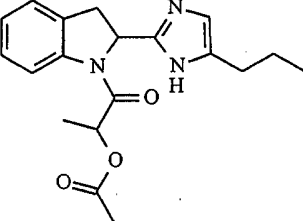
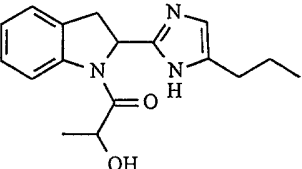
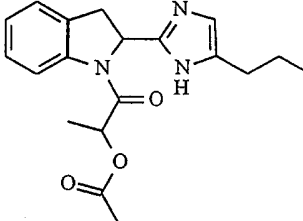
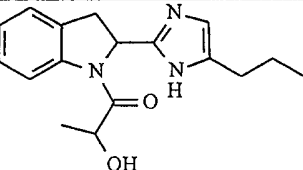
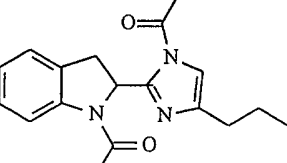
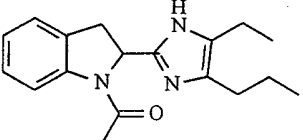
		
<p>Sl. č.85; Př. B.10; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Sl. č.86; Př. B.2; b.t. 225-226 °C</p>	<p>Sl. č.87; Př. B.4</p>
		
<p>Sl. č.88; Př. B.5; b.t. 193-195 °C</p>	<p>Sl. č.89; Př. B.8</p>	<p>Sl. č.90; Př. B.9; .C₂HF₃O₂</p>
		
<p>Sl. č.91; Př. B.6</p>	<p>Sl. č.92; Př. B.7; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Sl. č.93; Př. B.2</p>
		
<p>Sl. č.94; Př. B.1; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Sl. č.95; Př. B.5; .C₂HF₃O₂</p>	<p>Sl. č.96; Př. B.2</p>
		

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

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

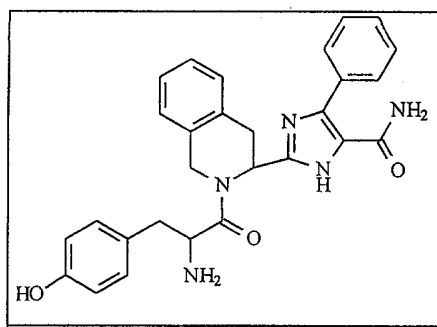
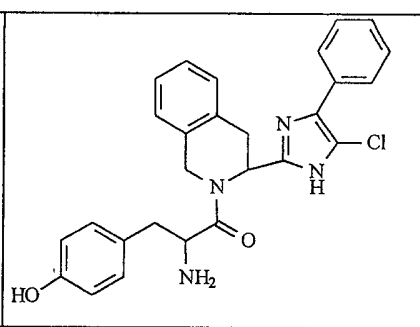
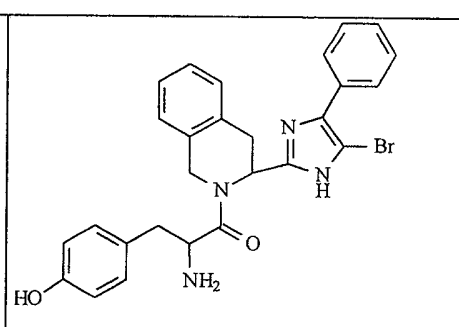

		
Sl. č.118; Př. B.15	Sl. č.119; Př. B.1;	Sl. č.120; Př. B.5 .C ₂ HF ₃ O ₂
		
Sl. č.121; Př. B.1; .C ₂ HF ₃ O ₂ [2S-[1R*,2R*]]	Sl. č.122; Př. B.5; .C ₂ HF ₃ O ₂ [2S-[1R*,2R*]]	Sl. č.123; Př. B.1; .C ₂ HF ₃ O ₂ [2S-[1R*,2R*]]
		
Sl. č.124; Př. B.5; .C ₂ HF ₃ O ₂ [2R-[1S*,2R*]]	Sl. č.125; Př. B.4; .C ₂ HF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

		
<p>Sl. č.127; Př. B.24; .C₂HF₃O₂ [2S-[1R*,2R*]]</p>	<p>Sl. č.128; Př. B.1; .C₂HF₃O₂ [2S-[1R*,2R*]]</p>	<p>Sl. č.129; Př. B.5; .C₂HF₃O₂ [2S-[1R*,2R*]]</p>
		
<p>Sl. č.130; Př. B.4; .C₂HF₃O₂ [2S-[1R*,2R*]]</p>	<p>Sl. č.131; Př. B.5; [2S-[1R*,2R*]]; b.t. 235-240 °C</p>	<p>Sl. č.132; Př. B.13</p>
		
<p>Sl. č.133; Př. B.13</p>	<p>Sl. č.134; Př. B.1</p>	<p>Sl. č.135; Př. B.5; b.t. 115-117 °C</p>
		
<p>Sl. č.136; Př. B.1;</p>	<p>Sl. č.137; Př. B.5; b.t. 107-109 °C</p>	<p>Sl. č.138; Př. B.20;</p>

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

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

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

		
Sl. č.178; Př. B.26	Sl. č.179; Př. B.26	Sl. č.180; Př. B.26
		
Sl. č.181; Př. B.26		



C. Farmakologické příklady

C.1. Inhibice tripeptidylpeptidázy II (TPP II)

Inhibice TPP II se měřila s použitím postupu popsaneho C. Rosem a kol. v Nature, 380, 403-409 (1996).

Aktivita TPPII se vyhodnocovala s využitím 15 μ M AAF-AMC jako substrátu v 50 mM pufru fosforečnanu draselného o pH 7,5 s 1 mM DTT a 1 mM EGTA. Sloučeniny se přidávaly až do výsledné koncentrace DMSO 1 %. Fluorescence se měřila při 405 nm. Účinnost sloučenin o vzorci (I) se vyjadřovala hodnotou IC_{50} , tj. koncentrací potřebnou k 50% inhibici. Sloučeniny 6, 10, 13, 15, 19, 22, 24, 28, 30, 44, 47, 48, 54, 55, 57, 61, 62, 66, 68, 70, 73, 76, 82, 84, 88, 90, 92, 95, 101, 104, 108, 111, 114, 116, 120, 122, 124, 126, 129, 131, 135, 142 a 144 mají hodnoty IC_{50} nižší nebo rovné $1 \cdot 10^{-5}$ M.

C.2 Test Vazby na Receptor Mozku Krys jako δ -Opiát

Samci krys Wistar (150-250 g, VAF, Charles River, Kingston, NY) byli usmrceni cervikální dislokací a jejich mozky se vyjmuly a ihned umístily do ledového pufru Tris HCl (50 mM, pH 7,4). Přední mozky se oddělily od zbytku mozku koronární transekcí, počínající dorzálně od pahrbků a pokračující ventrálně po rozhraní středního mozku. Po oddělení se přední mozky homogenizovaly v pufru Tris v homogenizéru Teflon[®]-glass. Poté se zředily na koncentraci 1 g tkáně předního mozku na 100 ml pufru Tris a odstředovaly se při 39 000-násobném přetížení 10 minut. Pelety se opět homogenizovaly ve stejném objemu pufru Tris několika krátkými pulzy homogenizéru Polytron. Tato speciální příprava se použila pro testy vazby δ -opiátů. Následovala inkubace δ -selektivním peptidovým ligandem [³H]DPDPE při 25 °C, obsah zkumavek se zfiltraval přes filtry Whatman GF/B na Brandelově přístroji. Zkumavky a filtry se třikrát promyly 4 ml 10 mM

HEPES (pH 7,4) a radioaktivita filtrů se určila pomocí scintilační kapaliny Formula 989 (New England Nuclear, Boston, MA) na scintilačním počítači.

Data se používají buď k výpočtu % inhibice v porovnání s kontrolním vzorkem (pokud se vyhodnocuje pouze jedna koncentrace testované sloučeniny) nebo k výpočtu hodnoty K_i (pokud se testují koncentrace v určitém rozmezí).

% Inhibice se počítá takto:

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

Hodnota K_i se počítá s použitím programu LIGAND (Munson P.J. a Rodbard D., Anal. Biochem. 107: 220-239, 1980) analyzujícího data.

C.3 Test Vazby na Receptor Mozku Krys jako μ -Opiát

Samci krys Wistar (150-250 g, VAF, Charles River, Kingston, NY) byli usmrceni cervikální dislokací a jejich mozky se vyjmuly a ihned umístily do ledového pufru Tris HCl (50 mM, pH 7,4). Přední mozky se oddělily od zbytku mozku koronární transekcí, počínající dorzálně od pahrbků a pokračující ventrálně po rozhraní středního mozku. Po oddělení se přední mozky homogenizovaly v pufru Tris v homogenizéru Teflon[®]-glass. Poté se zředily na koncentraci 1 g tkáně předního mozku na 100 ml pufru Tris a odstředovaly se při 39 000-násobném přetížení 10 minut. Pelety se opět homogenizovaly ve stejném objemu pufru Tris několika krátkými pulzy homogenizéru Polytron. Tato speciální příprava se použila pro testy vazby μ -opiátů. Následovala inkubace μ -selektivním peptidovým ligandem [³H]DAMGO při 25 °C, obsah zkumavek se zfiltraval přes filtry Whatman GF/B na Brandelově přístroji. Zkumavky a filtry se třikrát promyly 4 ml 10 mM HEPES (pH 7,4) a radioaktivita filtrů se určila pomocí scintilační

kapaliny Formula 989 (New England Nuclear, Boston, MA) na scintilačním počítači.

Data se používají buď k výpočtu % inhibice v porovnání s kontrolním vzorkem (pokud se vyhodnocuje pouze jedna koncentrace testované sloučeniny) nebo k výpočtu hodnoty K_i (pokud se testují koncentrace v určitém rozmezí).

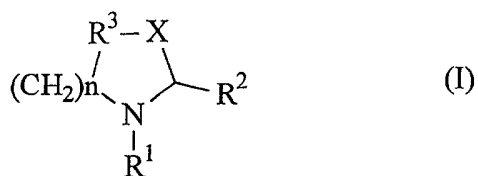
% Inhibice se počítá takto:

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

Hodnota K_i se počítá s použitím programu LIGAND (Munson P.J. a Rodbard D., Anal. Biochem. 107: 220-239, 1980) analyzujícího data.

Patentové nároky

1. Sloučenina o vzorci (I)



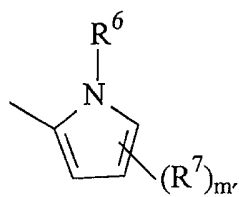
její stereochemické izomerní formy nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli,
vyznačující se tím, že

n je 0 nebo 1;

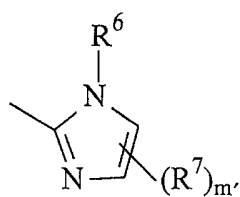
X představuje O, S nebo $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$, kde m je 0 nebo 1, R^4 a R^5 jsou nezávisle na sobě vodík nebo C_{1-4} alkyl;

R^1 je C_{1-6} alkylkarbonyl volitelně substituovaný hydroxylem, C_{1-6} alkyloxykarbonylem, amino C_{1-6} alkylkarbonylem, ve kterém skupina C_{1-6} alkyl je volitelně substituována C_{3-6} cykloalkylem, mono a di(C_{1-4} alkyl) amino C_{1-6} alkylkarbonylem, aminokarbonylem substituovaným arylem, C_{1-6} alkylkarbonyloxy C_{1-6} alkylkarbonylem, C_{1-6} alkyloxykarbonylamino C_{1-6} alkylkarbonylem, ve kterém je aminoskupina volitelně substituována C_{1-4} alkylem, aminokyselinovým zbytkem navázaným na karbonylovou skupinu, C_{1-6} alkylem substituovaným aminoskupinou nebo arylkarbonylem;

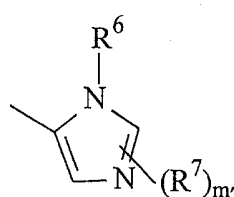
R^2 je 5-členný heterocyklus volený z



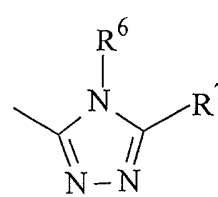
(a-1)



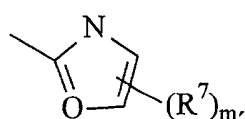
(a-2)



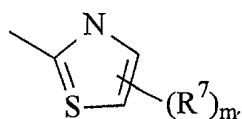
(a-3)



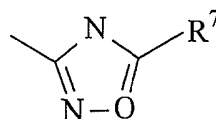
(a-4)



(a-5)



(a-6)



(a-7)

kde m' je 1 nebo 2;

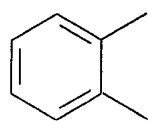
R^6 je vodík nebo C_{1-4} alkyl;

R^7 je nezávisle na sobě vodík, halogen, amino, hydroxyl (-OH), trifluormethyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkyl substituovaný skupinou hydroxy, hydroxykarbonyl, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, aminokarbonyl, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminokarbonyl, amino nebo mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)amino, fenyl, aminokarbonyl, hydroxykarbonyl, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, C_{1-4} alkylkarbonyl, nebo C_{1-4} alkyloxykarbonyl C_{1-4} alkyaminokarbonyl;

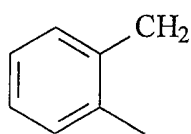
nebo R^2 je benzimidazol, nebo benzimidazol substituovaný jedním nebo dvěma nezávislými substituenty vybranými ze skupiny halogen, trifluormethyl, C_{1-4} alkyl, hydroxyl, hydroxykarbonyl nebo C_{1-4} alkyloxykarbonyl;

R^3 je dvojbazný radikál $-CH_2CH_2-$ volitelně substituovaný halogenem nebo fenylmethylem;

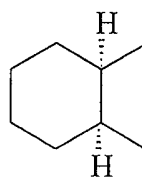
nebo R^3 je dvojbazný radikál o vzorci



(b-1)



(b-2)



(b-3)



kde (b-1), (b-2) nebo (b-3) mohou být volitelně substituovány jedním, dvěma nebo třemi na sobě nezávislými substituenty vybranými ze skupiny halogen, hydroxyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, nitro, amino, kyano, trifluormethyl, fenyl nebo fenyl substituovaný jedním nebo dvěma na sobě nezávislými substituenty vybranými ze skupiny halogen, hydroxyl, kyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, nitro, kyano a trifluormethyl;

aryl je fenyl nebo fenyl substituovaný amino skupinou, nitro skupinou nebo hydroxykarbonylem.

2. Sloučenina podle nároku 1 *vyznačující se tím, že* n je 0 a R³ je radikál o vzorci (b-1) libovolně substituovaný halogenem nebo skupinou methoxy.

3. Sloučenina podle nároku 1 *vyznačující se tím, že* n je 0, R³ je radikál o vzorci (b-1) libovolně substituovaný halogenem nebo skupinou methoxy a X je -CH₂ nebo -CH₂CH₂-.

4. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků *vyznačující se tím, že* (a-2), (a-4), (a-6) nebo (a-7).

5. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků *vyznačující se tím, že* R¹ je C₁₋₆alkylkarbonyl, aminoC₁₋₆alkylkarbonyl nebo aminokyselina.

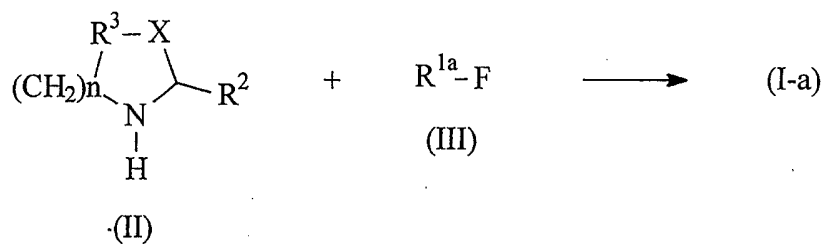
6. Farmaceutická směs obsahující farmaceuticky přijatelný nosič a terapeuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5.

7. Způsob přípravy farmaceutické směsi podle nároku 6 *vyznačující se tím, že* terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároků 1 až 5 se smísí s farmaceuticky přijatelným nosičem.

8. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 použitá jako lék.

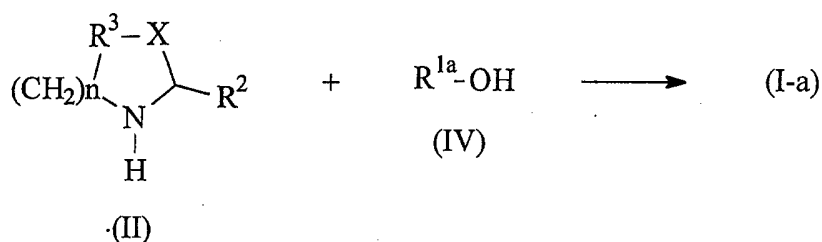
9. Způsob přípravy sloučeniny o vzorci (I) *vyznačující se tím, že*

a) meziprodukt o vzorci (II) reaguje s meziproduktem o vzorci (III) v inertním rozpouštědle a volitelně v přítomnosti vhodné báze za vzniku sloučenin o vzorci (I-a), definovaných jako sloučeniny o vzorci (I), ve kterých R^{1a} představuje všechny R^1 substituenty kromě C_{1-4} alkylů substituovaných aminoskupinou



nebo

b) meziprodukt o vzorci (II) reaguje s meziproduktem o vzorci (IV) za vzniku sloučeniny o vzorci (I-a)



kdy radikály R^1 , R^2 , R^3 a číslo n v předchozím schématu jsou definovány stejně jako v nároku 1

nebo

c) sloučeniny o vzorci (I) se konvertují mezi sebou v oboru známými transformačními reakcemi nebo, pokud je to žádoucí, převede se sloučenina o vzorci (I) v sůl vzniklou adicí kyseliny nebo naopak se tato sůl sloučeniny o vzorci (I) převede na volnou bázi přidáním alkálie a pokud je to požadováno připraví se stereochemické izomerní formy sloučenin o vzorci (I).