

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**2002 - 2055**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.12.2000**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.12.1999**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/99204441**  
(33) Země priority: **EP**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.06.2003**  
(Věstník č. 6/2003)  
(86) PCT číslo: **PCT/EP00/12858**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/046189**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 D 471/04**  
**C 07 D 403/04**  
**C 07 D 403/14**  
**C 07 D 413/04**  
**A 61 K 31/55**  
**A 61 P 1/06**

/(C 07 D 471/04, C 07 D 221:00, C 07 D 235:00)

(71) Přihlašovatel:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., Beerse, BE;**

(72) Původce:

Janssens Frans Eduard, Beerse, BE;  
Guillemont Jérôme Emile Georges, Issy-les-Moulineaux, FR;  
Sommen François Maria, Beerse, BE;

(74) Zástupce:

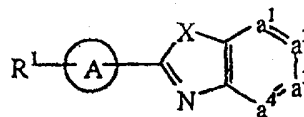
**Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Substituované homopiperidylové analogy  
benzimidazolu jako relaxancia fundu žaludku**

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká sloučenin vzorce I, jejich proléčiv, N-oxidů, adičních solí, kvartérních aminů a stereochemicky isomerních forem, kde dvojmocná skupina -A- reprezentuje nasycenou nebo nenasycenou homopiperidinylovou skupinu mající jednu dvojmocnou vazbu, a kde dvojmocná skupina -A- je substituovaná R<sup>2</sup>, který je atom vodíku, hydroxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, -a<sup>1</sup>=a<sup>2</sup>-a<sup>3</sup>=a<sup>4</sup>- reprezentuje volitelně substituovanou dvojmocnou skupinu, R<sup>1</sup> je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, X reprezentuje atom O, atom S nebo skupinu NR<sup>3</sup>, kde R<sup>3</sup> je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, které mají relaxační aktivitu na fundus žaludku. Jsou popsány způsoby přípravy produktů, formulace obsahující produkty a jejich použití jako léčivo, obzvláště pro léčení dyspeptických symptomů, syndromu dráždivého tračníku a dalších chorobných stavů se vztahem k omezené nebo zhoršené relaxaci fundu žaludku.



(I)

SUBSTITUOVANÉ HOMOPIPERIDYLOVÉ ANALOGY BENZIMIDAZOLU JAKO  
RELAXANCIA FUNDU ŽALUDKU

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových sloučenin vzorce (I), které mají relaxační účinek na fundus žaludku. Vynález se dále týká způsobů přípravy takových sloučenin, farmaceutických přípravků obsahujících tyto sloučeniny, a také použití sloučenin jako léčiva.

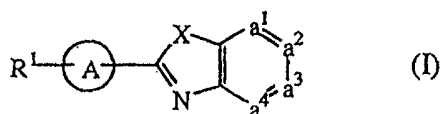
Dosavadní stav techniky

EP-A-0 079 545 popisuje benzimidazolové deriváty substituované piperazinem s účinkem jako antihistaminika.

Podstata vynálezu

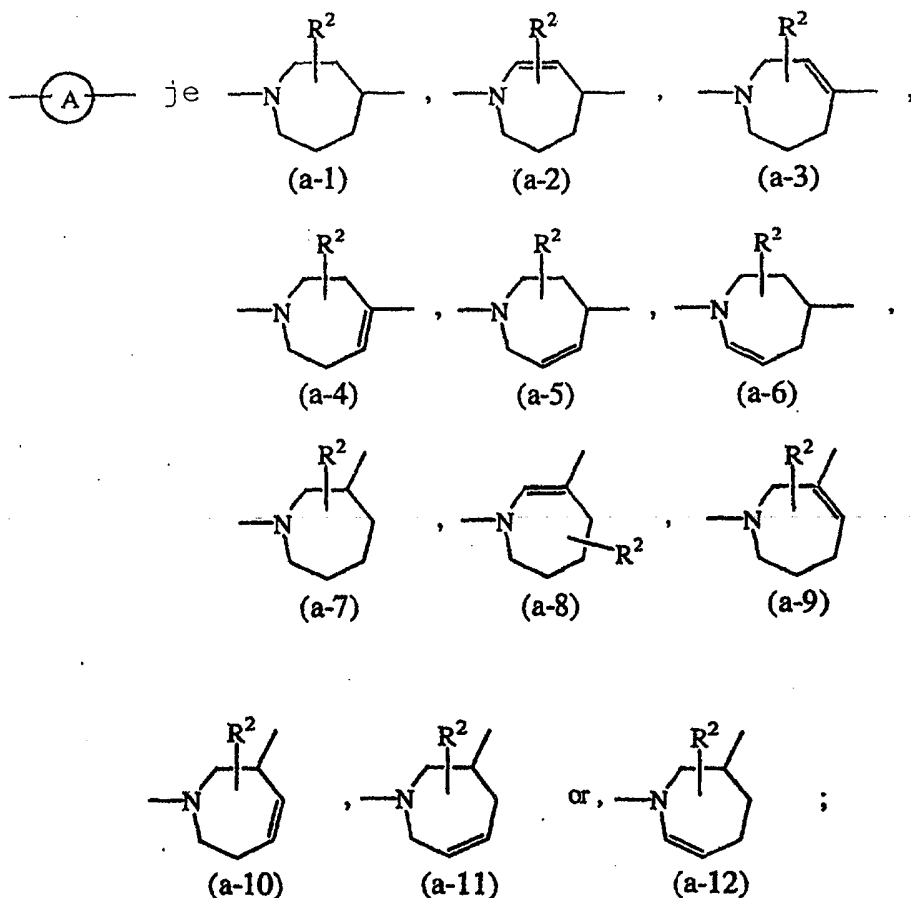
Neočekávaně bylo zjištěno, že předkládané nové sloučeniny vzorce (I) mají relaxační vlastnosti týkající se fundu žaludku a jsou proto použitelné pro zmírnění symptomů, které jsou důsledkem zhoršené relaxace fundu žaludku při přijímání potravy.

Předkládaný vynález se týká sloučenin vzorce (I)



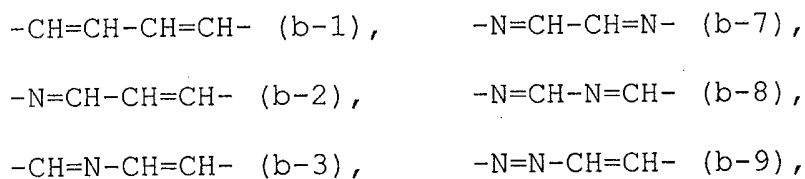
jejich předléčiv, N-oxidů, adičních solí, kvartérních aminů

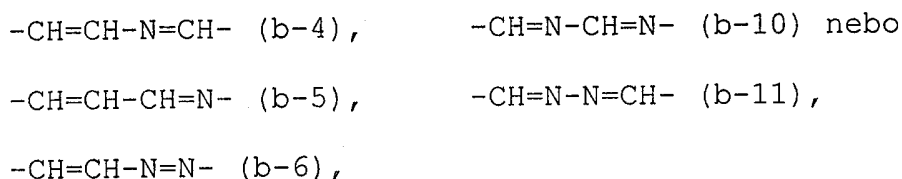
a jejich stereochemicky isomerních forem, kde



kde  $R^2$  je atom vodíku, hydroxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a když  $R^2$  je hydroxyskupina nebo alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, pak  $R^2$  je navázán v odlišné poloze než  $\alpha$ -poloze dusíku kruhu nebo když  $R^2$  je hydroxyskupina, pak  $R^2$  je navázán v odlišné poloze než vinylové poloze skupiny (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11) nebo (a-12),

$-a^1=a^2-a^3=a^4-$  reprezentuje dvojmocnou skupinu vzorce





kde každý atom vodíku ve skupinách (b-1) až (b-11) může být volitelně nahrazen: atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nitroskupina, aminoskupina, hydroxyskupina, alkyloxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, polyhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboxylová skupina, aminoalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, mono- nebo dialkylaminoalkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v první alkylové části a obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v druhé alkylové části, alkyloxykarbonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo, kde dva atomy vodíku na přilehlých atomech uhlíku ve skupinách (b-1) až (b-11) mohou být volitelně nahrazeny skupinou  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,

$\text{R}^1$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina aryl<sup>1</sup>, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku substituovaná skupinou aryl<sup>1</sup>, alkyloxykarbonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aryl<sup>1</sup>karbonylová skupina, aryl<sup>1</sup>alkylkarbonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, aryl<sup>1</sup>karbonylalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, aryl<sup>1</sup>oxykarbonylová skupina, aryl<sup>1</sup>alkyloxykarbonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkylkarbonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, trifluormethylová skupina, trifluormethylkarbonylová skupina, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aryl<sup>1</sup>sulfonylová skupina,


methansulfonylová skupina, benzensulfonylová skupina, trifluormethansulfonylová skupina nebo dimethylsulfamoylová skupina,

X reprezentuje atom O, atom S nebo skupinu  $NR^3$ , kde  $R^3$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, methansulfonylová skupina, benzensulfonylová skupina, trifluormethansulfonylová skupina, dimethylsulfamoylová skupina, aryl<sup>2</sup>karbonylalkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkyloxykarbonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná skupinou aryl<sup>2</sup> a volitelně hydroxyskupinou nebo alkyلكarbonylalkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části substituovaná skupinou aryl<sup>2</sup>,

aryl<sup>1</sup> je fenylová skupina, fenylová skupina substituovaná 1, 2 nebo 3 substituenty, každý substituent je nezávisle vybrán z: atom halogenu, hydroxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nitroskupina, aminoskupina, kyanoskupina a trifluormethylová skupina, pyridinylová skupina, pyridinylová skupina substituovaná 1, 2 nebo 3 substituenty, každý substituent je nezávisle vybrán z: atom halogenu, hydroxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aminoskupina a dialkylaminoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, naftylová skupina, chinolinylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina, furanylová skupina, thienylová skupina nebo benzofuranylová skupina a

aryl<sup>2</sup> je fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná 1, 2 nebo 3 substituenty, každý substituent je nezávisle vybrán z: atom halogenu, hydroxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1

až 6 atomů uhlíku, nitroskupina, aminoskupina, kyanoskupina a trifluormethylová skupina.

Ve všech sloučeninách vzorce (I) je substituent  $R^1$  navázán k atomu dusíku kruhu dvojmocné  skupiny.

### *proléčivo*

Termín *předléčivo*, jak se používá v tomto textu, znamená farmakologicky přijatelné deriváty, např. estery a amidy, takové, že výsledný produkt biotransformace derivátu je účinným lékem, jak bylo definováno pro sloučeniny vzorce (I). Práce autorů Goodman a Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8. vyd., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", s. 13-15) obecně popisující předléčiva je tímto zahrnuta formou odkazu.

Jak bylo použito v předcházejících definicích, atom halogenu se týká fluoru, chloru, bromu a jodu, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku definuje saturované uhlovodíkové skupiny s přímým a s rozvětveným řetězcem mající 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, 1-methylethylová skupina, 2-methylpropylová skupina apod., alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku zahrnuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a její vyšší homology mající 5 nebo 6 atomů uhlíku, jako je například 2-methylbutylová skupina, pentylová skupina, hexylová skupina apod. a polyhalogenalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku definuje polyhalogensubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku substituovanou jedním až šesti atomy halogenu, jako je například difluor- nebo trifluormethylová skupina. Termín hydroxyalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části se týká alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku substituované hydroxylovou skupinou. Termín aminoalkylová skupina obsahující

1 až 6 atomů uhlíku se týká alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku substituovaná aminoskupinou. Termín "sulfonylová skupina" označuje skupinu  $-SO_2-$  a "dimethylsulfamoylová skupina" označuje skupinu  $(CH_3)_2N-SO_2-$ .

Pro terapeutické použití jsou soli sloučeniny vzorce (I) ty soli, kde protiion (opačně nabitý ion) je farmaceuticky přijatelný ion. Nicméně, mohou také najít použití soli kyselin a bází, které nejsou farmaceuticky přijatelné, například při přípravě nebo purifikaci farmaceuticky přijatelné sloučeniny. Všechny soli, ať už farmaceuticky přijatelné nebo ne, jsou zahrnuty do oblasti předkládaného vynálezu.

Farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli zahrnují terapeuticky účinné netoxické kyselé adiční soli, které jsou schopny tvořit sloučeniny vzorce (I). Farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli mohou být příhodně získány ošetřením báze vhodnou kyselinou. Vhodné kyseliny zahrnují například anorganické kyseliny, jako je například halogenvodíková kyselina, např. chlorovodíková nebo bromovodíková kyselina, sírová, dusičná, fosforečná kyselina apod. nebo organické kyseliny, jako je například octová, propanová, hydroxyoctová, mléčná, pyrohroznová, oxalová (tj. ethandiová), malonová, jantarová (tj. butandiová kyselina), maleinová, fumarová, jablečná, vinná, citronová, methansulfonová, ethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, N-cyklohexylaminsulfonová, salicylová, p-aminosalicylová, pamoová kyselina apod.

Naopak formy solí mohou být konvertovány působením vhodné báze na formu volné báze.

Termín adiční sůl, jak se v tomto textu výše používá, také zahrnuje solváty, které jsou schopny tvořit sloučeniny vzorce (I), a také jejich soli. Tyto solváty jsou například hydráty, alkoholáty apod.

Termín kvartérní aminy sloučenin vzorce (I), jak se v tomto textu používá, definuje, že sloučeniny vzorce (I) jsou schopny tvořit reakci mezi bazickým dusíkem sloučeniny vzorce (I) a vhodným kvartérnizačním činidlem, jako je například volitelně substituovaný alkylhalogenid obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylmethylhalogenid, např. methyljodid nebo benzyljodid. Mohou také být použity další reaktanty s dobrými odstupujícími skupinami, jako jsou například alkyltrifluor-methansulfonáty, alkylmethansulfonáty a alkyl-p-toluen-sulfonáty. Kvartérní amin má pozitivně nabitý dusík. Farmaceuticky přijatelné proti ionty zahrnují chlor, brom, jod, trifluoracetát a acetát. Výběr proti iontů může být prováděn s použitím kolon s iontoměničovou pryskyřicí.

Formy N-oxidu sloučenin vzorce (I), které mohou být připraveny způsobem v oboru známým, zahrnují ty sloučeniny vzorce (I), kde atom dusíku je oxidován na N-oxid.

Termín "stereochemicky isomerní formy", jak se v tomto textu používá výše, definuje všechny možné isomerní formy, které mohou mít sloučeniny vzorce (I). Není-li uvedeno nebo ukázáno jinak, chemický název sloučenin označuje směs všech možných stereochemicky isomerních forem, směsi obsahují všechny diastereomery a enantiomery základní molekulární struktury. Konkrétněji, stereogenní centra mohou mít R- nebo S-konfiguraci, substituenty na dvojmocných cyklických (částečně) satureovaných skupinách mohou mít buď cis- nebo trans- konfiguraci. Není-li uvedeno nebo ukázáno jinak, chemický název sloučenin označuje směs všech možných stereoizomerních forem, směsi obsahují všechny diastereomery a enantiomery základní molekulární struktury. To stejné platí o meziproduktech, jak byly popsány v tomto textu, použitých pro přípravu konečných produktů vzorce (I).

Termíny cis a trans, jak se v tomto textu používají, jsou



v souladu s názvoslovím podle Chemical Abstracts a odkazují na polohu substituentů v kruhu, konkrétněji v homopiperidinovém kruhu sloučeniny vzorce (I).

Absolutní stereochemická konfigurace některých sloučenin vzorce (I) a meziproduktů použitých pro jejich přípravu, nebyla určována experimentálně. V těchto případech stereochemicky isomerní forma, která byla první izolována, je nazývána jako "A" a druhá jako "B", bez dalšího odkazu na skutečnou stereochemickou konfiguraci. Nicméně isomerní formy "A" a "B" mohou být jednoznačně charakterizovány například svou optickou rotací v případě, že "A" a "B" mají enantiomerní vztah. Odborník je schopný určit absolutní konfiguraci těchto sloučenin s použitím metod v oboru známých, např. rentgenovou difrakcí.

První skupina sloučenin jsou sloučeniny vzorce (I), kde

- $R^1$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aryl<sup>1</sup>, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku substituovaná skupinou aryl<sup>1</sup>, alkyloxykarbonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aryl<sup>1</sup>karbonylová skupina, aryl<sup>1</sup>alkylarbyonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé alkylové části, alkylkarbonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, trifluormethylová skupina, trifluormethylkarbonylová skupina, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aryl<sup>1</sup>sulfonylová skupina, methansulfonylová skupina, benzensulfonylová skupina, trifluormethansulfonylová skupina nebo dimethylsulfamoylová skupina,

- $R^3$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, methansulfonylová skupina, benzensulfonylová skupina, trifluormethansulfonylová skupina, dimethylsulfamoylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná skupinou aryl<sup>2</sup> a volitelně hydroxyskupinou,

alkylkarbonylalkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části substituovaná skupinou aryl<sup>2</sup> a

• aryl<sup>1</sup> je fenylová skupina, fenylová skupina substituovaná 1, 2 nebo 3 substituenty, každý substituent je nezávisle vybrán z: atom halogenu, hydroxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nitroskupina, aminoskupina, kyanoskupina nebo trifluormethylová skupina, pyridinylová skupina, pyridinylová skupina substituovaná 1, 2 nebo 3 substituenty, každý substituent je nezávisle vybrán z: atom halogenu, hydroxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aminoskupina, dialkylaminoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, naftylová skupina, chinolinylová skupina nebo 1,3-benzodioxolylová skupina.

Zajímavé sloučeniny jsou sloučeniny vzorce (I), kde X je skupina NR<sup>3</sup>, kde R<sup>3</sup> je atom vodíku, dimethylsulfamoylová skupina nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná skupinou aryl<sup>2</sup>.

Další zajímavé sloučeniny jsou sloučeniny vzorce (I), kde dvojmocná skupina ~~(A)~~ reprezentuje skupinu vzorce (a-1), (a-3) nebo (a-4), kde R<sup>2</sup> reprezentuje atom vodíku nebo hydroxyskupinu.

Konkrétní sloučeniny jsou sloučeniny vzorce (I), kde dvojmocná skupina -a<sup>1</sup>=a<sup>2</sup>-a<sup>3</sup>=a<sup>4</sup>- je vzorce (b-1), kde každý atom vodíku ve skupinách (b-1) může být volitelně nahrazen atomem halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina nebo alkyloxyskupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

Další konkrétní sloučeniny jsou sloučeniny vzorce (I), kde dvojmocná skupina -a<sup>1</sup>=a<sup>2</sup>-a<sup>3</sup>=a<sup>4</sup>- je vzorce (b-2), kde každý atom vodíku ve skupinách (b-2) může být volitelně nahrazen atomem

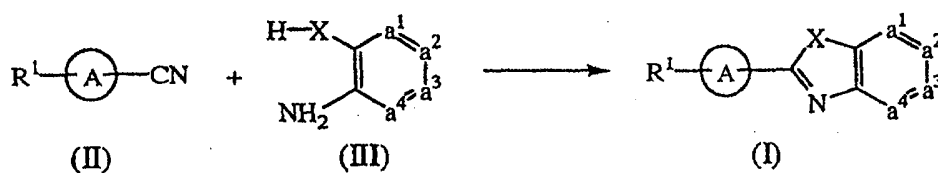
halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina nebo alkyloxyskupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

Ještě další konkrétní sloučeniny jsou sloučeniny vzorce (I), kde dvojmocná skupina  $-a^1=a^2-a^3=a^4-$  je vzorce (b-4), kde každý atom vodíku ve skupinách (b-4) může být volitelně nahrazen atomem halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina nebo alkyloxyskupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

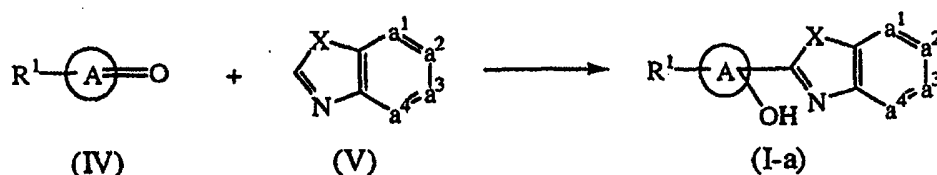
A ještě další konkrétní sloučeniny jsou sloučeniny vzorce (I), kde dvojmocná skupina  $-a^1=a^2-a^3=a^4-$  je vzorce (b-5), kde každý atom vodíku ve skupinách (b-5) může být volitelně nahrazen atomem halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina nebo alkyloxyskupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

Výhodné sloučeniny vzorce (I) jsou sloučeniny vzorce (I), kde skupina  $R^1$  reprezentuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylmetylovou skupinu nebo furanylmetylovou skupinu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou obecně být připraveny reakcí meziprojektu vzorce (II) nebo jeho funkčního derivátu, jako je například karboxylová kyselina, s meziprojektu vzorce (III) v přítomnosti polyfosforečné kyseliny (PPA) nebo oxychloridu fosforečného ( $POCl_3$ ), při teplotě v rozmezí od teploty místnosti k teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem, volitelně reakce může být prováděna v rozpouštědle inertním pro danou reakci.



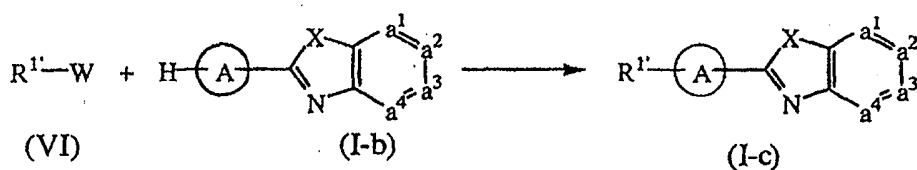
Sloučeniny vzorce (I-a), definované jako sloučeniny vzorce (I), kde  $R^2$  reprezentuje hydroxyskupinu, mohou být připraveny reakcí meziprojektu vzorce (IV) s meziprojektu vzorce (V). Meziprojekt vzorce (IV) je definován jako derivát meziprojektu vzorce  $R^1-\text{A}-\text{H}$ , kde dva geminální atomy vodíku jsou nahrazeny karbonylovou skupinou.



Sloučeniny vzorce (I) mohou také být konvertovány jedna na druhou prostřednictvím v oboru známých reakcí nebo transformacemi funkční skupiny.

Například sloučeniny vzorce (I), kde  $R^1$  reprezentuje fenylmethylovou skupinu mohou být konvertovány na sloučeniny vzorce (I), kde  $R^1$  reprezentuje atom vodíku, v oboru známými postupy debenzylace (odstranění benzenového jádra). Debenzylace může být prováděna v oboru známými postupy, jako je například katalytická hydrogenace s použitím vhodných katalyzátorů, jako je např. platina na uhlí, palladium na uhlí, ve vhodných rozpouštědlech, jako je například methanol, ethanol, 2-propanol, diethylether, tetrahydrofuran, apod.

Sloučeniny vzorce (I), kde  $R^1$  je jiný než atom vodíku,  $R^1$  je reprezentován  $R^{1'}$  a sloučeniny vzorce (I-c) mohou být připraveny v N-alkylaci sloučeniny vzorce (I), kde  $R^1$  je atom vodíku, sloučenina je reprezentována (I-b), přičemž alkylační činidlo je vzorce (VI).



Ve vzorci (VI) a uvedených pod v tomto textu reprezentuje W vhodnou odstupující skupinu, jako je například atom halogenu, např. chlor, brom apod. nebo sulfonyloxyskupina, jako je například methansulfonyloxyskupina, 4-methylbenzen-sulfonyloxyskupina apod.

N-alkylace může být příhodně prováděna v rozpouštědle inertním pro danou reakci, jako je například aromatický uhlovodík, např. benzen, methylbenzen, dimethylbenzen apod., alkanol, např. methanol, ethanol, 1-butanol apod., keton, např. 2-propanon, 4-methyl-2-pentanon apod., ether, např. tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,1'-oxybisethan apod., dipolární aprotické rozpouštědlo, např. N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, nitrobenzen, 1-methyl-2-pyrolidinon apod. nebo směs těchto rozpouštědel. Může být použito přidání vhodné báze, jako je například uhličitán alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, hydrouhličitán, alkoxid, hydrid, amid, hydroxid nebo oxid, např. uhličitán sodný, hydrouhličitán sodný, uhličitán draselný, metoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný, hydrid sodný, amid sodný, hydroxid sodný, uhličitán vápenatý, hydroxid vápenatý, oxid vápenatý apod. nebo organické báze, jako je například amin, např. N,N-diethylethanamin, N-(1-methylethyl)-2-propanamin, 4-ethylmorfolin, pyridin apod. pro vycytání kyseliny, která je uvolněna během reakce. V některých příkladech je vhodné přidání jodidu, výhodně jodidu alkalických kovů. Poněkud vyšší teplota a míchání mohou zvýšit rychlost reakce. Alternativně N-alkylace může být prováděna použitím v oboru známých podmínek pro katalyzační reakce s přechodem fází.

Kromě toho mohou být sloučeniny vzorce (I), kde  $R^1$  je atom vodíku, definovány jako sloučeniny vzorce (I-b), alkylovány s použitím v oboru známých postupů, jako je například

reduktivní N-alkylace vhodným aldehydem nebo ketonem nebo sloučeniny vzorce (I), kde  $R^1$  je atom vodíku, mohou reagovat s acylhalogenidem nebo anhydridem kyseliny.

Sloučeniny vzorce (I), kde X je skupina  $NR^3$  a kde  $R^3$  reprezentuje methansulfonylovou skupinu, benzensulfonylovou skupinu, trifluormethansulfonylovou skupinu, dimethylsulfamoylovou skupinu, mohou také být přeměněny na sloučeniny vzorce (I), kde X je skupina NH, v oboru známou hydrolyzou, např. ošetřením vodnou kyselinou, jako je například HCl.

Ty sloučeniny vzorce (I), kde  $R^2$  reprezentuje hydroxyskupinu, mohou být konvertovány na sloučeniny vzorce (I), kde  $R^2$  reprezentuje alkyloxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku s použitím vhodných alkylačních podmínek, jako je například působení hydridu sodného v tetrahydrofuranu a přidání alkylijodidu obsahujícího 1 až 6 atomů uhlíku.

Sloučeniny vzorce (I), kde dvojmocná skupina ~~(A)~~ reprezentuje skupinu vzorce (a-1) nebo (a-7), kde  $R^2$  reprezentuje hydroxyskupinu, mohou být konvertovány na sloučeniny vzorce (I), kde dvojmocná skupina ~~(A)~~ reprezentuje skupinu vzorce (a-3), (a-4), (a-8) nebo (a-9), kde  $R^2$  je atom vodíku s použitím v oboru známé dehydratace, jako je například působení methansulfonylchloridu v rozpouštědle inertním pro danou reakci, jako je například  $CH_2Cl_2$  nebo působení polyfosforečné kyseliny (PPA), při teplotě v rozmezí od teploty místnosti k teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem, volitelně reakce může být prováděna v rozpouštědle inertním pro danou reakci.

Naopak, sloučeniny vzorce (I), kde dvojmocná skupina ~~(A)~~ reprezentuje skupinu vzorce (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-b), (a-8) nebo (a-9), kde  $R^2$  je atom vodíku, mohou být konvertovány na sloučeniny vzorce (I), kde dvojmocná skupina ~~(A)~~

reprezentuje skupinu vzorce (a-1) nebo (a-7), kde  $R^2$  je atom vodíku, s použitím v oboru známých hydrogenačních postupů, jako je například působení kombinace plynného vodíku s vhodným katalyzátorem, jako je například palladium na uhlí, rhodium na uhlí nebo platina na uhlí.

Výchozí látky a některé meziprodukty jsou známé sloučeniny a jsou komerčně dostupné nebo mohou být připraveny podle obvyklých reakčních postupů v oboru obecně známých. Například hexahydro-4H-azepin-4-on je meziprodukt vzorce (IV), 1H-benzimidazol a 1H-imidazo[4.5-b]pyridin jsou meziprodukty vzorce (V) a jsou komerčně dostupné.

Sloučeniny vzorce (I), připraveny v tomto textu výše popsanými způsoby, mohou být syntetizovány ve formě racemických směsí enantiomerů, který mohou být od sebe odděleny následujícími v oboru známými rozlišovacími postupy. Racemické sloučeniny vzorce (I) mohou být konvertovány na odpovídající formy diastereomerní soli reakcí s vhodnou chirální kyselinou. Formy diastereomerní soli jsou následovně separovány například selektivní nebo frakční krystalizací a z nich jsou uvolňovány enantiomery alkáliemi. Alternativní způsob separace enantiomerních forem sloučenin vzorce (I) zahrnuje kapalinovou chromatografii s použitím chirální pevné fáze. Čisté stereochemicky isomerní formy mohou také pocházet z odpovídajících čistých stereochemicky isomerních forem vhodných výchozích látek, za předpokladu, že reakce nastává stereospecificky. Výhodně, jestliže je požadován specifický stereoizomer, sloučenina je syntetizována stereospecifickými metodami přípravy. Tyto metody výhodně používají enantiomericky čisté výchozí látky.

Vzhledem ke schopnosti sloučenin podle předkládaného vynálezu relaxovat fundus žaludku jsou předmětné sloučeniny

použitelné k léčbě chorobných stavů týkajících se omezené nebo zhoršené relaxace fundu žaludku, jako je například gastroesofageální reflux, pálení žáhy (včetně občasného pálení žáhy, nočního pálení žáhy a pálení žáhy vyvolaného jídlem), dyspepsie, časný pocit sytosti, nadýmání a anorexie.

Dyspepsie je popisovaná jako porucha motility. Symptomy mohou být způsobeny opožděným vyprazdňováním žaludku, zhoršenou relaxací fundu žaludku při přijímání potravy nebo hypersenzitivitou ke gastrické relaxaci. Dyspeptické symptomy jsou například nedostatek chutě k jídlu, pocit plnosti, časný pocit sytosti, nevolnost, zvracení, nadýmání a říhání.

Teplokrevní živočichové, včetně lidí, (v tomto textu obecně nazýváni pacienti) trpící dyspeptickými symptomy v důsledku opožděného vyprazdňování žaludku obvykle mají normální relaxaci fundu žaludku a jejich dyspeptické symptomy mohou být zmírněny podáváním prokinetického přípravku, jako je například cisaprid.

Pacienti mohou mít dyspeptické symptomy bez porušeného vyprazdňování žaludku. Jejich dyspeptické symptomy mohou vyplývat z hyperkontrakcí fundu žaludku v důsledku zmenšené poddajnosti a abnormalit v adaptivní relaxaci fundu žaludku. Dyspeptické symptomy mohou také vzniknout při přecitlivělosti fundu žaludku k relaxaci.

Hyperkontrakce fundu žaludku má za následek zmenšenou poddajnost žaludku. "Poddajnost žaludku" může být vyjádřena jako poměr objemu žaludku k tlaku vyvíjenému žaludeční stěnou. Poddajnost žaludku je ve vztahu k tonu žaludku, který je výsledkem tonické kontrakce svalových vláken proximální části žaludku. Tato proximální část žaludku využíváním regulované tonické kontrakce (gastrický tonus) zajišťuje funkci žaludku jako rezervoáru.



Pacienti trpící pocitem časně sytosti nemohou dokončit normální jídlo, protože se cítí nasyceni před dojedením normálního jídla. Normálně, když pacient začne jíst, žaludek provádí adaptivní relaxaci, tj. žaludek relaxuje, aby přijímal jídlo, které je požíváno. Tato adaptivní relaxace není možná, když je omezena poddajnost žaludku, což má za následek zhoršenou relaxaci fundu žaludku.

S ohledem na použitelnost sloučenin vzorce (I) je patrné, že předkládaný vynález také poskytuje způsob léčení teplokrevných živočichů, včetně lidí, (obecně nazývaných v tomto textu pacienty) trpících zhoršenou relaxací fundu žaludku při přijímání potravy. Následně je poskytnut způsob léčby pro úlevu pacientů trpících chorobnými stavy, jako je například gastroesofageální reflux, pálení žáhy (včetně občasného pálení žáhy, nočního pálení žáhy a pálení žáhy vyvolaného jídlem), dyspepsie, časný pocit sytosti, nadýmání a anorexie.

je tudíž poskytnuto použití sloučeniny vzorce (I) jako léčiva a obzvláště použití sloučeniny vzorce (I) pro výrobu léčiva pro léčení chorobných stavů týkajících se zhoršené relaxace fundu žaludku při přijímání potravy. Předpokládá se profylaktická i terapeutická léčba.

Symptomy zhoršené relaxace fundu žaludku mohou také nastat při příjmu chemických látek, jako jsou např. inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (Selective Serotonine Re-uptake Inhibitors - SSRI), jako je například fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin, citalopram, sertralin nebo erythromycin a makrolidová antibiotika podobná erythromycinu, jako je například EM-523, EM-574, ABT-229, GM-611, (8R)-4"-deoxy-6,9-epoxyerythromycin A, (8S)-4"-deoxy-6,9-epoxyerythromycin A, A-81648, A-173508, A-182061 a KC-11458.

Další funkční gastrointestinální porucha je syndrom

dráždivého tračníku, přičemž se má za to, že jeden z jeho charakteristických rysů se vztahuje k přecitlivělosti střeva na roztažení. Proto se předpokládá, že modulace přecitlivělosti sloučeninami podle předkládaného vynálezu, které mají relaxační vlastnosti na fundus žaludku, může mít za následek redukci symptomů u pacienta trpícího IBS. V souladu s tím je poskytnuto použití sloučeniny vzorce (I) pro výrobu léčiva pro léčení IBS (syndrom dráždivého tračníku). Kromě toho sloučeniny vzorce (I) jsou také schopné redukovat bolest spojenou s gastrointestinální přecitlivělostí.

Při přípravě farmaceutických přípravků podle tohoto vynálezu je účinné množství konkrétní sloučeniny, ve formě báze nebo kyselé adiční soli, jako účinné složky důkladně smícháno ve směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem, tento nosič může mít celou řadu forem v závislosti na požadované formě přípravku pro podávání. Tyto farmaceutické přípravky jsou vhodně v jednotkové lékové formě vhodné, výhodně, pro podávání perorálně, rektálně nebo parenterální injekcí. Například při přípravě přípravků v perorální lékové formě může být použito kterékoli obvyklé farmaceutické médium, jako je například voda, glykoly, oleje, alkoholy apod. v případě perorálních tekutých přípravků, jako jsou například suspenze, sirupy, elixíry a roztoky nebo pevné nosiče, jako jsou například škroby, sacharidy, kaolín, lubrikanty, pojiva, rozvolňovadla apod. v případě prášků, pilulek, tobolek a tablet. Kvůli snadnosti podávání představují tableta a tobolky nejvýhodnější perorální jednotkovou lékovou formu, ve tomto případě jsou zjevně použity pevné farmaceutické nosiče. Pro parenterální přípravky nosič obvykle zahrnuje sterilní vodu, alespoň do velké části, ačkoli mohou být zahrnuty další přísady, například napomáhající rozpustnosti. Mohou být připraveny například roztoky pro injekce, ve kterých nosič

zahrnuje fyziologický roztok, roztok glukózy nebo směs fyziologického roztoku a roztoku glukózy. Mohou také být připraveny suspenze pro injekci, v tomto případě mohou být použity vhodné tekuté nosiče, suspendující činidla apod. V přípravcích vhodných k perkutánnímu podávání nosič volitelně obsahuje činidlo zesilující penetraci a/nebo vhodné smáčedlo, volitelně smíchané s vhodnými aditivami kterékoliv povahy v menších podílech, přičemž tato aditiva nezpůsobují významné škodlivé účinky na kůži. Aditiva mohou usnadnit podávání na kůži a/nebo mohou být nápomocna pro přípravu požadovaných přípravků. Tyto přípravky mohou být podávány různými způsoby, např. jako transdermální náplast, jak „spot-on“ (přípravek pro topické podávání na jedno místo), jako mast. Kyselé adiční soli (I) jsou pro svou zvýšenou rozpustnost ve vodě oproti formě odpovídající báze zřejmě vhodnější pro přípravu vodných přípravků.

Je obzvláště výhodné formulovat výše uvedené farmaceutické přípravky v jednotkové lékové formě pro snadnost podávání a jednotnost dávky. Termín „jednotková léková forma“, jak se používá ve specifikaci a nárocích v tomto textu, se týká fyzicky jednotlivých jednotek vhodných jako jednotkové dávky, každá jednotka obsahuje předurčené množství účinné složky vypočtené tak, aby vyvolalo požadovaný terapeutický účinek, ve spojení s požadovaným farmaceutickým nosičem. Příklady takových jednotkových lékových forem jsou tablety (včetně dělených (scored) nebo potažených tablet), tobolky, pilulky, sáčky s práškem, oplatky, roztoky nebo suspenze pro injekci, čajové lžičky, polévkové lžice apod. a jejich samostatné násobky.

Pro perorální podávání mohou mít farmaceutické přípravky pevnou formu, například tablety (formy jak pro polykání, tak pro žvýkání), tobolky nebo želatinové tobolky, připravené

obvyklými prostředky s farmaceuticky přijatelnými excipienty, jako jsou například pojiva (např. pregelatinizovaný kukuřičný škrob, polyvinylpyrolidon nebo hydroxypropylmethylcelulóza), plnidla (např. laktóza, mikrokrytalická celulóza nebo fosfát vápenatý), lubrikanty, např. stearát hořečnatý, talek nebo oxid křemičitý), rozvolňovadla (např. bramborový škrob nebo sodná sůl glykolátu škrobu) nebo smáčedla (např. laurylsulfát sodný). Tablety mohou být potaženy metodami v oboru dobře známými.

Tekuté přípravky pro perorální podávání mohou mít formu například roztoků, sirupů nebo suspenzí nebo mohou být předloženy jako suchý produkt pro rekonstituci vodou nebo dalším vhodným vehikulem před použitím. Takové tekuté přípravky mohou být připraveny obvyklými prostředky, volitelně s farmaceuticky přijatelnými aditivy, jako jsou například suspendující činidla (např. sorbitol sirup, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza nebo hydrogenované jedlé tuky), emulgátory (např. lecitin nebo arabská guma), nevodná vehikula (např. mandlový olej, olejnaté estery nebo ethylalkohol) a konzervační činidla (např. methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoáty nebo kyselina sorbová).

Farmaceuticky přijatelná sladidla zahrnují výhodně alespoň jedno intenzivní sladidlo, jako je například sacharín, sacharín sodný nebo sacharín vápenatý, aspartam, acesulfam draselný, cyklamát sodný, alitam, sladidlo dihydrochalcon, monellin, steviosid nebo sukralóza (4,1',6'-trichlor-4,1',6'-trideoxygalaktosacharóza), výhodně sacharín, sacharín sodný nebo sacharín vápenatý a volitelně objemová sladidla, jako je například sorbitol, mannitol, fruktóza, sacharóza, maltóza, isomalt, glukóza, hydrogenovaný glukózový sirup, xylitol, karamel nebo med.

Intenzivní sladidla jsou výhodně použita v nízkých

koncentracích. Například v případě sacharínu sodného může mít koncentrace rozsah od 0,04% do 0,1% (hmotnost/objem) na základě celkového objemu konečné formulace a výhodně je koncentrace přibližně 0,06% ve formulacích s nízkou dávkou a přibližně 0,08% ve formulacích s vysokou dávkou. Objemné sladidlo může být účinně použito ve větších množstvích v rozmezí přibližně od 10% přibližně do 35%, výhodně přibližně od 10% do 15% (hmotnost/objem).

Farmaceuticky přijatelné příchutě, které mohou maskovat hořce chutnající složky ve formulacích s nízkou dávkou jsou výhodně ovocné příchutě, jako je například třešňová, malinová příchut', příchut' černého rybízu nebo jahodová příchut'. Kombinace dvou příchutí mohou poskytnout velmi dobré výsledky. Ve formulacích s vysokou dávkou mohou být vyžadován silnější příchutě, jako je například karamelová čokoládová příchut', mátová příchut', příchut' Fantazie a podobné farmaceuticky přijatelné silné příchutě. Každá příchut' může být přítomna v konečném přípravku v koncentraci v rozmezí od 0,05% do 1% (hmotnost/objem). Výhodně jsou použity kombinace silných příchutí. Výhodně je použita příchut', která neprochází žádnou změnou nebo ztrátou chutě a barvy v kyselých podmínkách formulace.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být formulovány pro parenterální podávání injekcí, výhodně intravenózní, intramuskulární nebo subkutánní injekce, například injekcí jako bolus nebo kontinuální intravenózní infúze. Formulace pro injekci mohou být předloženy v jednotkové lékové formě např. v ampulkách nebo v nádobkách s více dávkami, s přidaným konzervačním činidlem. Přípravky mohou mít formy například suspenzí, roztoků nebo emulzí v olejnatých nebo vodných vehikulech a mohou obsahovat formulační činidla, jako jsou například izotonizující (iontovou sílu upravující) činidla,

suspendující činidla, stabilizující a/nebo dispergační činidla. Alternativně účinná složka může být ve formě prášku pro rekonstituci vhodným vehikulem, např. sterilní vodou bez pyrogenů, před použitím.

Sloučeniny podle vynálezu mohou také být formulovány v rektálních přípravcích, jako jsou například čípky nebo retenční klystýry, např. obsahující obvyklé čípkové báze, jako je například kakaové máslo nebo další glyceridy.

Odborníci v léčbě chorobných stavů se vztahem k omezené nebo zhoršené relaxaci fundu žaludku mohou snadno určit účinné denní množství z výsledků testů uvedených pod v tomto textu. Obecně se předpokládá, že terapeuticky účinná dávka je od 0,001 mg/kg do 5 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodněji od 0,01 mg/kg do 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti. Může být výhodné podávat terapeuticky účinnou dávku jako dvě, tři, čtyři nebo více rozdělených dávkách ve vhodných intervalech v průběhu dne. Rozdělené dávky mohou být formulovány jako jednotkové lékové formy obsahující například 0,1 mg až 350 mg a konkrétně 1 až 200 mg účinné složky na jednotkovou lékovou formu.

Přesná dávka a frekvence podávání závisí na konkrétní použité sloučenině vzorce (I), konkrétním léčeném chorobném stavu, závažnosti léčeného chorobného stavu, věku, hmotnosti a obecné fyzické kondici konkrétního pacienta, a také další léčbě, kterou pacient může užívat, jak je odborníkům známo. Kromě toho je zřejmé, že účinné denní množství může být sníženo nebo zvýšeno v závislosti na reakci léčeného pacienta a/nebo v závislosti na hodnocení lékaře předepisujícího sloučeniny podle předkládaného vynálezu. Rozsahy účinného denního množství uvedené v tomto textu výše jsou proto pouze vodítka.

### Příklady provedení vynálezu

V postupech popsaných dále v tomto textu byly použity následující zkratky: "ACN" označuje acetonitril, "THF" označuje tetrahydrofuran, "DCM" označuje dichlormethan, "DIPE" označuje diisopropylether a "DMF" znamená N,N-dimethylformamid.

Pro některé chemikálie byly použity chemické vzorce, např. H<sub>2</sub> pro vodík, N<sub>2</sub> pro dusík, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pro dichlormethan, CH<sub>3</sub>OH pro methanol, NH<sub>3</sub> pro čpavek, HCl pro kyselinu chlorovodíkovou a NaOH pro hydroxid sodný.

V těchto případech stereochemicky isomerní forma, která byla izolována první, je nazývána jako "A" a druhá jako "B", bez dalšího odkazu na skutečnou stereochemickou konfiguraci.

#### A. Příprava meziproductů

##### **Příklad A.1**

Směs 0,2 mol hexahydro-1-(fenylmethyl)-4H-azepin-4-onu a 0,25 mol 4-toluensulfonylmethylisokyanidu ve 200 ml DMF byla míchána v 0°C. Po kapkách byl přidáván roztok 0,4 mol terc-butoxidu draselného ve směsi 200 ml 2-methyl-2-propanolu a 200 ml 1,2-dimethoxyethanu v 0°C. Směs byla ponechána dosáhnout teploty místnosti a míchání pokračovalo po dobu 1 hodiny. Směs byla míchána ve vodě a tato směs byla extrahována DCM. Oddělená organická vrstva byla usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku 48 g (±)-hexahydro-1-(fenylmethyl)-1H-azepin-4-karbonitrilu (meziproduct 1).

**Příklad A.2**

0,39 mol dimethylsulfamoylchloridu bylo přidáno ke směsi 0,26 mol 1H-imidazo[4.5-b]pyridinu a 0,65 mol triethylaminu v 500 ml toluenu. Směs byla míchána ve 100°C po dobu 24 hodin. Rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl nabrán do DCM. Organický roztok byl promyt vodou a  $K_2CO_3$  (10%), usušen, filtrován a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku 45,4 g (77 %) směsi N,N-dimethyl-1H-imidazo[4.5-b]pyridin-1-sulfonamidu (meziprodukt 2) a N,N-dimethyl-3H-imidazo[4.5-b]pyridin-3-sulfonamidu (meziprodukt 3).

**Příklad A.3**

a) směs 0,585 mol ethylhexahydro-4-oxoazepin-1-karboxylátu, 0,585 mol 1,2-ethandiolu a 0,0058 mol p-toluensulfonové kyseliny v 800 ml toluenu byla míchána a zahřívána přes noc k varu pod zpětným chladičem s použitím odstředivky bylo odděleno 10,5 ml vody. Rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku 142,5 g ethyl-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.6]undekan-8-karboxylátu (meziprodukt 4).

b) směs 0,585 mol meziproduktu (4) a 5,85 mol KOH v 1200 ml 2-propanolu byla míchána a zahřívána přes noc k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl míchán ve vodě a tato směs byla extrahována DCM. Oddělená organická vrstva byla usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku 57,7 g 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.6]undekanu (meziprodukt 5).

c) směs 0,114 mol meziproduktu (5), 0,172 mol 1-(2-bromethyl)-4-methoxybenzenu a 0,219 mol  $K_2CO_3$  ve 200 ml ACN byla míchána



v 80°C po dobu 2 hodin. Byla přidána voda a směs byla extrahována DCM. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně se silikagelem (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0,2). Čisté frakce byly sebrány a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku 28,5 g 8-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.6]undekanu (meziprodukt 6).

d) směs 0,098 mol meziproduktu (6) ve 300 ml 3N HCl a 300 ml THF byla míchána v 60°C po dobu 1 hodiny. Směs byla alkalizována pevným K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku 22,6 g hexahydro-1-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-4H-azepin-4-onu (meziprodukt 7).

#### **Příklad A.4**

a) 0,134 mol 5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)chinolinonu bylo přidáno po částech v 5°C k 200 ml sírové kyseliny. Pak bylo po částech přidáno 0,235 mol HNO<sub>3</sub> při udržování teploty pod 10°C. Směs byla míchána v 5°C po dobu 1 hodiny, nalita opatrně do malého množství ledové vody a míchána v 0°C po dobu 10 minut. Precipitát byl odfiltrován a usušen za vzniku 14,2 g (55%) 5,6,7,8-tetrahydro-3-nitro-2(1H)chinolinonu (meziprodukt 8)

b) roztok 0,072 mol meziproduktu (8) a 0,0362 mol BTEAC ve 150 ml ACN byl míchán při teplotě místnosti. Po kapkách bylo přidáváno 0,222 mol chloridu fosforitého. Směs byla míchána a zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 8 hodin. Rozpouštědlo bylo evaporováno do sucha. Zbytek byl nalit do vody a NH<sub>4</sub>OH. Směs byla extrahována DCM. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno

za vzniku 15 g 2-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-3-nitrochinolinu (meziprodukt 9).

c) směs 0,0658 mol meziproduktu (9) v 60 ml  $\text{NH}_3/7\text{N CH}_3\text{OH}$  byla míchána ve  $120^\circ\text{C}$  po dobu 12 hodin v autoklávu. Rozpouštědlo bylo evaporováno do sucha. Zbytek byl nabrán do 2-propanonu. Precipitát byl odfiltrován a usušen za vzniku 8,6 g 5,6,7,8-tetrahydro-3-nitro-2-chinolinaminu (meziprodukt 10).

d) směs 0,031 mol meziproduktu (10) ve 100 ml methanolu byla při teplotě místnosti sycena vodíkem při tlaku  $3,10^5$  Pa (3 bar) po dobu 30 minut v Parrově přístroji. Po vychytání vodíku (3 ekvivalenty) byl katalyzátor filtrován přes celit, promyt methanolem a filtrát byl evaporován do sucha. Produkt byl použit s další purifikací za vzniku 5,07 g 5,6,7,8-tetrahydro-2,3-chinolindiaminu (meziprodukt 11).

## B. Příprava konečné sloučeniny

### Příklad B.1

100 g polyfosforečné kyseliny (PPA) bylo zahříváno na  $160^\circ\text{C}$ . Bylo přidáno 0,0467 mol meziproduktu (1) a 0,0513 mol 2,3-diaminopyridinu. Směs byla míchána ve  $180^\circ\text{C}$  po dobu 1 hodiny, nalita na směs pevného  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a ledu, promyta 10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a extrahována DCM. Vodná vrstva byla promyta DCM. Organická vrstva byla usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno. Tato frakce byla purifikována chromatografií na koloně se silikagelem (eluent:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  94/6/0,5). Čisté frakce byly sebrány a rozpouštědlo bylo evaporováno. 6g část této frakce byla krystalizována z DIPE a 2-propanonu. Precipitát byl odfiltrován a usušen za vzniku 3,168 ( $\pm$ )-2-

[hexahydro-1-(fenylmethyl)-1H-azepin-4-yl]-1H-imidazo[4.5-b]-pyridinu (sloučenina 69).

Analogicky byla připravena sloučenina (207) reakcí meziprojektu (1) s 2-aminobenzenthiolem.

### Příklad B.2

0,0653 mol sloučeniny (69) bylo rozštěpeno na své enantiomery chromatografií na chirální koloně (eluent: hexan/ethanol/Et<sub>3</sub>N 95/5/0,1, kolona: CHIRALPAK AD 20 μm). Rozštěpené frakce byly sebrány, jejich rozpouštědla byla evaporována, a krystalizace z DIPE nebo 2-propanonu poskytla 4,64 g (23 %) (-)-2-[hexahydro-1-(fenylmethyl)-1H-azepin-4-yl]-1H-imidazo[4.5-b]pyridinu (sloučenina 80),  $[\alpha]_D^{20} = -15,08^\circ$  (c = 8,49 mg/ml v CH<sub>3</sub>OH), a 6,19 g (31 %) (+)-2-[hexahydro-1-(fenylmethyl)-1H-azepin-4-yl]-1H-imidazo[4.5-b]pyridinu (sloučenina 81),  $[\alpha]_D^{20} = +15,52^\circ$  (c = 8,70 mg/5 ml v CH<sub>3</sub>OH).

### Příklad B.3

0,164 mol 1,6M n-butyllithia v hexanu bylo po kapkách přidáváno v -30°C v dusíkové atmosféře ke směsi 0,164 mol N-(1-methylethyl)-2-propanaminu v 70 ml THF. Směs byla ochlazená na -70°C. Po kapkách byla přidávána směs 0,0751 mol 1-methyl-1H-imidazo[4.5-b]pyridinu v 70 ml THF. Směs byla míchána po dobu 1 hodiny. Byla přidána směs 0,0787 mol hexahydro-1-(fenylmethyl)-4H-azepin-4-onu v 60 ml THF v -70°C. Směs byla míchána v -70°C po dobu 2 hodin, přivedena na teplotu 0°C, nalita do vody a NH<sub>4</sub>Cl a extrahována DCM a malým množstvím methanolu. Organická vrstva byla oddělena, usušena,

filtrována a evaporována do sucha. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně se silikagelem (eluent  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  97/3/0,5). Požadované frakce byly sebrány a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku 8,8 g ( $\pm$ )-hexahydro-4-(1-methyl-1H-imidazo[4.5-b]pyridin-2-yl)-1-(fenylmethyl)-1H-azepin-4-olu (sloučenina 152).

#### **Příklad B.4**

Směs 0,0068 mol sloučeniny (81) ve 20 ml methanolu byla sycena vodíkem ve  $40^\circ\text{C}$  při tlaku  $3,10^5$  Pa (3 bar) s 1 g palladia na uhlí jako katalyzátorem. Po vychytání vodíku (1 ekvivalent) byl katalyzátor filtrován přes celit a filtrát byl evaporován. Zbytek byl krystalizován z ACN. Precipitát byl odfiltrován a usušen za vzniku 0,95 g (A)-2-(hexahydro-1H-azepin-4-yl)-1H-imidazo[4.5-b]pyridinu (sloučenina 102).

#### **Příklad B.5**

0,011 mol  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a pak 0,011 mol 1-(chlormethyl)-4-methoxybenzenu byly přidány ke směsi 0,011 mol sloučeniny (87) v 80 ml ACN. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo evaporováno do sucha. Zbytek byl nabrán do DCM a vody. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně se silikagelem (eluent:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  93/7/0,5). Čisté frakce byly sebrány a rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl krystalizován z ACN. Precipitát byl odfiltrován, usušen za vzniku 1,2 g ( $\pm$ )-2-[hexahydro-1-[(4-methoxyfenyl)methyl]-1H-azepin-4-yl]-1H-

imidazo[4.5-b]pyridinu (sloučenina 101).

#### Příklad B.6

10 g polyfosforečné kyseliny (PPA) bylo zahříváno na 160°C. Bylo přidáno 0,0043 mol sloučeniny (155). Směs byla míchána po dobu 20 minut, ochlazená, nalita do ledové vody, satureována s práškovým K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a extrahována směsí CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CH<sub>3</sub>OH (95/5). Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno do sucha. Zbytek byl nabrán do CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>3</sub>CN. Precipitát byl odfiltrován, promyt a usušen za vzniku 1,55 g (20,9 %) 2-(2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl)-1H-imidazo[4.5-b]pyridinu (sloučenina 116). Matečná vrstva byla evaporována do sucha za vzniku 5,5 g směsi sloučeniny (116) a 2-(2,5,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl)-1H-imidazo[4.5-b]pyridinu (sloučenina 115).

#### Příklad B.7

Směs 0,0276 mol sloučeniny (136) v 80 ml DCM byla ochlazená na 5°C. Bylo přidáno 0,044 mol 3-chlorperoxybenzoové kyseliny. Směs byla udržována v 5°C po dobu 1 hodiny, a pak přivedena přes noc na teplotu místnosti. Bylo přidáno 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Směs byla satureována práškovým K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a extrahována CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno do sucha. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně se silikagelem (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 92/8/0,5). čisté frakce byly sebrány a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku 6,5 g (74,7 %) (±)-1-(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)-4-(1H-imidazo[4.5-b]pyridin-

2-yl)-1H-azepin-N<sub>4</sub>-oxidu, (sloučenina 161).

#### Příklad B.8

0,0157 mol 3-chlorperoxybenzoové kyseliny bylo po částech přidáno při teplotě místnosti ke směsi 0,013 mol sloučeniny (69) v 80 ml DCM. Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Byl přidán saturovaný roztok NaHCO<sub>3</sub>. Směs byla extrahována DCM, saturována K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a znovu extrahována směsí CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 2-propanolu. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno při teplotě pod 40°C. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně se silikagelem (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 88/12/1). Dvě čisté frakce byly sebrány a jejich rozpouštědla byla evaporována za vzniku 2,3 g (A)-2-[hexahydro-1-(fenylmethyl)-1H-azepin-4-yl]-1H-imidazo[4.5-b]pyridin-N-oxidu, (sloučenina 113) a 1,6 g (B)-2-[hexahydro-1-(fenylmethyl)-1H-azepin-4-yl]-1H-imidazo[4.5-b]pyridin-N-oxidu, (sloučenina 114).

#### Příklad B.9

0,0195 mol 80% NaH bylo po částech přidáváno v 5°C ke směsi 0,0195 mol sloučeniny (±)-2-[hexahydro-1-(fenylmethyl)-1H-azepin-4-yl]-1H-imidazo[4.5-b]pyridinu ve 100 ml DMF. Směs byla míchána po dobu 15 minut. Bylo přidáno 0,0214 mol 2-brom-1-fenylethanonu. Směs byla míchána po dobu 30 minut. Byla přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně se silikagelem (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0,1). Tři čisté

frakce byly sebrány, jejich rozpouštědla byla evaporována, frakce byly konvertovány na sůl kyseliny chlorovodíkové (1:2) HCl/2-propanolem a krystalizovány z 2-propanolu za vzniku 3,3 g hydrochloridu ( $\pm$ )-2-[2-[hexahydro-1-(fenylmethyl)-1H-azepin-4-yl]-3H-imidazo[4.5-b]pyridin-3-yl]-1-fenylethanonu (1:2) (sloučenina 76).

#### **Příklad B.10**

Roztok 0,00838 mol sloučeniny (143) v 35 ml 3N HCl a 35 ml THF byl míchán přes noc při teplotě místnosti, neutralizován pevným  $K_2CO_3$  a extrahován ethylacetátem. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně se silikagelem (eluent  $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$  90/10/0,5). čisté frakce byly sebrány a rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl krystalizován z 2-propanonu. Precipitát byl odfiltrován a usušen za vzniku 1,54 g ( $\pm$ )-hexahydro-4-(1H-imidazo[4.5-b]pyridin-2-yl)-1-(fenylmethyl)-1H-azepin-4-olu (sloučenina 149).

#### **Příklad B.11**

Směs sloučeniny (54) a sloučeniny (55) v 50 ml methanolu byla sycena ve  $40^\circ C$  vodíkem při tlaku  $5 \times 10^5$  Pa (5 bar) po dobu 8 hodin s 0,45 g palladia na uhlí jako katalyzátorem. Po vychytání vodíku (1 ekvivalent) byl katalyzátor filtrován přes celit, promyt methanolem a filtrát byl evaporován. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně se silikagelem (eluent:  $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$  90/10/1). čisté frakce byly sebrány a rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl krystalizován

z diethyletheru. Precipitát byl odfiltrován a usušen za vzniku 1,8 g sloučeniny (14).

#### **Příklad B.12**

Směs 0,0059 mol sloučeniny (27) ve 100 ml methanolu byla míchána v 5°C. V dusíkové atmosféře bylo po částech přidáno 0,0059 mol borohydridu sodného. Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin a hydrolyzována vodou. Methanol byl evaporován. Zbytek byl nabrán do DCM a směs byla extrahována. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl konvertován na sůl kyseliny ethandiové (1:2). Směs byla krystalizována z 2-propanonu. Precipitát byl odfiltrován a usušen za vzniku 2,37 g sloučeniny (29).

#### **Příklad B.13**

Směs 0,00659 mol sloučeniny (31) a 0,00923 mol methyljodidu v 80 ml 2-propanonu byla míchána při teplotě místnosti po dobu 12 hodin. Precipitát byl odfiltrován, promyt 2-propanonem a usušen za vzniku 2,45 g sloučeniny (154).

#### **Příklad B.14**

Směs sloučeniny (161) v 50 ml 12N HCl byla míchána a zahřívána k varu pod zpětným chladičem přes noc. Rozpouštědlo bylo evaporováno do sucha. Zbytek byl nabrán do 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a saturován práškovým K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Směs byla extrahována směsí CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a



CH<sub>3</sub>OH 90/10. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno do sucha. Zbytek byl krystalizován z CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>3</sub>CN/DIPE. Precipitát byl odfiltrován a usušen za vzniku 1,2 g sloučeniny (162).

#### **Příklad B.15**

Směs 0,00594 mol sloučeniny (126) ve 48% HBr v 60 ml vody byla míchána v 90°C po dobu 12 hodin. Rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl promyt roztokem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a extrahován ethylacetátem a DCM. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl nabrán do ethylacetátu. Směs byla ponechána krystalizovat. Precipitát byl odfiltrován a usušen za vzniku 0,8 g sloučeniny (127).

#### **Příklad B.16**

Směs 0,006 mol sloučeniny (92) ve 20 ml methanolu byla sycena vodíkem při teplotě místnosti při tlaku 3,10<sup>5</sup> Pa (3 bar) po dobu 2 hodin s 2 g Raneyova niklu jako katalyzátorem. Po vychytání vodíku (3 ekvivalenty) byl katalyzátor filtrován přes celit a filtrát byl evaporován za vzniku 2,1 g sloučeniny (105).

#### **Příklad B.17**

Směs 0,0139 mol sloučeniny (87) ve 2,9 ml triethylaminu a 30 ml DCM byla míchána při teplotě místnosti po dobu 15 minut. Bylo přidáno 0,0209 mol 3-pyridinkarboxylové kyseliny. Bylo

přidáno 0,0209 mol směsi 1-hydroxy-1H-benzotriazolu ve 30 ml DCM v 5°C v dusíkové atmosféře. Po kapkách byla přidávána směs 0,0209 mol N,N-methantetraylbiscyklohexanaminu ve 30 ml DCM. Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 6 hodin. Precipitát byl odfiltrován. Filtrát byl promyt vodou. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně se silikagelem (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 92/8/0,5). Dvě frakce byly sebrány a jejich rozpouštědla byla evaporována. Obě frakce byly smíchány a krystalizovány z DCM a DIPE za vzniku 2,3 g sloučeniny (118).

#### **Příklad B.18**

0,0111 mol triethylaminu bylo přidáno ke směsi sloučenin (115) a (116), jak připraveno v příkladu B.6, ve 40 ml DMF. Směs byla ochlazena v ledové lázni. Bylo přidáno 0,01 mol methansulfonylchloridu. Směs byla míchána v 5°C po dobu 1 hodiny, a pak byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo evaporováno do sucha. Zbytek byl nabrán do směsi DCM a vody. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno do sucha. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0,1) přes silikagel a krystalizován z 2-propanonu a DIPE. Precipitát byl odfiltrován a usušen za vzniku 1,25 g sloučeniny (180) (tt >260°C).

#### **Příklad B.19**

0,0168 mol triethylaminu bylo přidáno ke směsi sloučeniny

0,007 mol (115) a 0,007 mol (116), jak připraveno v příkladu B.6, v 60 ml DMF. Směs byla chlazená v 5°C a bylo přidáno 0,0154 mol 2-fenylacetylchloridu. Směs byla míchána v 5°C po dobu 1 hodiny, a pak přes noc při teplotě místnosti, evaporována do sucha a nabrána do směsi DCM a vody. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno do sucha. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně se silikagelem (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0,2). Dvě frakce byly sebrány a rozpouštědlo bylo evaporováno. Jedna frakce byla krystalizována z CH<sub>3</sub>CN/DIPE. Precipitát byl odfiltrován a usušen za vzniku 0,25 g sloučeniny (182) (tt 169°C). Druhá frakce byla krystalizována z CH<sub>3</sub>CN/DIPE. Precipitát byl odfiltrován a usušen za vzniku 1,55 g sloučeniny (183) (tt 157°C).

#### **Příklad B.20**

0,037 mol triethylaminu, a pak 0,074 mol ethylchloroformiátu bylo při teplotě místnosti po kapkách přidáno ke směsi 0,0185 mol sloučeniny (87) v 60 ml toluenu. Směs byla míchána v 95°C po dobu 2 hodin, nalita do ledové vody a extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně se silikagelem (eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0,5). Jedna frakce byla sebrána a rozpouštědlo bylo evaporováno za vzniku 3,7 g sloučeniny (187).

**Příklad B.21**

Směs 0,0083 mol sloučeniny (187) a 0,053 mol hydroxidu draselného ve 30 ml 2-propanolu byla míchána a zahřívána přes noc k varu pod zpětným chladičem, nalita do ledové vody, extrahována DCM a promyta vodou. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno do sucha. Směs byla nabrána do směsi diethyletheru a DIPE. Precipitát byl filtrován, promyt a usušen za vzniku 1,45 g sloučeniny (188) (tt 141°C).

**Příklad B.22**

Směs 0,0104 mol methyl-5,6-diaminonikotinátu a 0,0087 mol hexahydro-1-(fenylmethyl)-1H-azepin-4-karboxylové kyseliny v 50 ml oxychloridu fosforečného byla míchána ve 110°C po dobu 8 hodin. Rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl alkalizován směsí  $K_2CO_3$  a  $H_2O$ . Směs byla saturována  $K_2CO_3$  a extrahována směsí ethylacetátu a isopropanolu. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně se silikagelem (eluent:  $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ , 95/5/0,5) a krystalizován z  $CH_3CN/DIPE$  za vzniku 1,02 g sloučeniny (217) (tt 150°C).

**Příklad B.23**

a) směs 0,018 mol 3-amino-2-pyridinolu ve 40 ml DCM byla ochlazená na 5°C. Bylo přidáno 0,0216 mol triethylaminu. Byla přidána směs 0,018 mol chloridu hexahydro-1-(fenylmethyl)-1H-azepin-4-karboxylové kyseliny ve 40 ml ACN. Směs byla míchána

v 5°C po dobu 1 hodiny, a pak míchána přes noc při teplotě místnosti a nalita do vody. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno do sucha. Zbytek byl použit bez další purifikace za vzniku meziprojektu (12).

b) směs 0,018 mol meziprojektu (12) v 80 ml oxychloridu fosforečného byla míchána a zahřívána přes noc k varu pod zpětným chladičem. Oxychlorid fosforečný byl evaporován do sucha. Zbytek byl nabrán do 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a extrahován DCM. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno do sucha. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně se silikagelem (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90/10/0,1), krystalizován z ACN a konvertován na sůl kyseliny ethandiové za vzniku 0,8 g sloučeniny (213) (tt 102°C).

#### **Příklad B.24**

Směs 0,0151 mol N-(2-amino-3-pyridinyl)hexahydro-1-(fenylmethyl)-1H-azepin-3-karboxamidu a 0,1 g APTS ve 150 ml xylenu byla míchána a zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin, evaporována a nabrána do 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně se silikagelem (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 96/4/0,5 až 90/10/0,5). čistá frakce byla sebrána a krystalizována z CH<sub>3</sub>CN/DIPE za vzniku 2,57 g sloučeniny (195) (tt 139°C).

**Příklad B.25**

Směs 0,096 mol N-(2-chlor-3-pyridinyl)hexahydro-1-(fenylmethyl)-1H-azepin-4-karboxamidu, 0,0096 mol Lawessonova činidla ve 33 ml HMPT, byla přes noc míchána ve 150°C. Směs byla nalita do směsi K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a ledu a extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně se silikagelem (eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 97,5/2,5/0,1). Čisté frakce byly sebrány a rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl rozpuštěn ve 2-propanonu a konvertován na sůl kyseliny ethandiové. Precipitát byl odfiltrován a usušen za vzniku 0,52 g sloučeniny (218) (tt 163°C).

**Příklad B.26**

Směs 0,0188 mol 1-chlorethylchloroformiátu ve 20 ml 1,2-dichlorethanu byla po kapkách přidávána v 0°C ke směsi 0,0172 mol sloučeniny (206) ve 100 ml 1,2-dichlorethanu. Směs byla přivedena na teplotu místnosti, a pak míchána v 80°C po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo bylo evaporováno do sucha. Bylo přidáno 60 ml methanolu. Směs byla udržována při teplotě místnosti po dobu 12 hodin, a pak míchána a zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut. Rozpouštědlo bylo evaporováno. Bylo přidáno 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl krystalizován z ACN za vzniku 0,9 g sloučeniny (220).

**Příklad B.27**

Směs 0,015 mol sloučeniny (171) ve 30 ml THF byla ochlazená na 0°C. Po částech bylo přidáno 0,015 mol hydridu sodného (60% v oleji). Po kapkách bylo přidáváno 0,0165 mol dimethylsulfátu. Směs byla po dobu 4 hodin míchána od 0°C do teploty místnosti, nalita do vody a extrahována DCM. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně se silikagelem (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 95/5/0,1) za vzniku 4,5 g sloučeniny (175).

**Příklad B.28**

Směs 0,00876 mol 4-[[[hexahydro-1-(fenylmethyl)-1H-azepin-4-yl]karbonyl]amino]-3-pyridinyldiethylesteru dithiokarbamové kyseliny v 50 ml kyseliny mravenčí byla míchána ve 100°C po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl nalit na ledy, alkalizován práškovým K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a extrahován ethylacetátem. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno. Zbytek byl rozpuštěn ve 2-propanonu a konvertován na sůl chlorovodíkové kyseliny. Precipitát byl odfiltrován a usušen za vzniku 1,16 g sloučeniny (215) (tt 184°C).

**Příklad B.29**

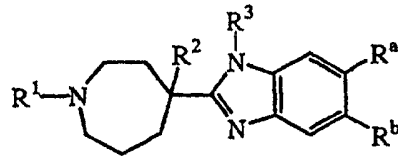
0,00915 mol 2-benzofurankarboxaldehydu, a pak 0,001 mol NaBH<sub>3</sub>CN bylo při teplotě místnosti přidáno ke směsi 0,0083 mol sloučeniny (87) ve 100 ml ACN. Bylo přidáno 1,8 ml octové

kyseliny při teplotě místnosti. Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, nalita do 10%  $K_2CO_3$  a extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno do sucha. Zbytek byl nabrán do methanolu v 10 ml směsi 2-propanolu a 5N HCl. Směs byla míchána a zahřívána přes noc k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo bylo evaporováno do sucha. Zbytek byl nabrán do 10%  $K_2CO_3$ . Směs byla extrahována DCM. Organická vrstva byla oddělena, usušena, filtrována a rozpouštědlo bylo evaporováno do sucha. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně se silikagelem (eluent  $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ , 95/5/0,2, 2-propanon/ $CH_3CN$ ). Precipitát byl odfiltrován a usušen za vzniku 0,9 g sloučeniny (236) (tt 125°C).

Tabulky F-1 až F-6 uvádějí seznam sloučenin, které byly připraveny podle jednoho z výše uvedených příkladů. V tabulkách byla použita následující zkratka:  $\cdot C_2H_2O_4$  označuje ethandioát.



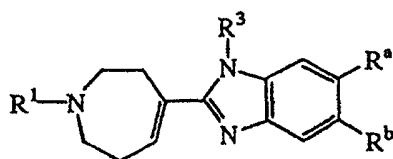
Tabulka 1



Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	Fyzikální data
1	B.3	fenylmethyl	OH	4-fluorfenylmethyl	H	H	-
2	B.4	H	OH	4-fluorfenylmethyl	H	H	.H <sub>2</sub> O (2:1), tt 160,3 °C
3	B.4	H	H	4-fluorfenylmethyl	H	H	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:2), tt 129,7 °C
4	B.4	CH <sub>3</sub>	OH	4-fluorfenylmethyl	H	H	tt 127,2 °C
5	B.5	4-methoxyfenylethyl	OH	4-fluorfenylmethyl	H	H	.(E)-2-butendioát (1:1), tt 232,2 °C
6	B.3	fenylmethyl	OH	H	H	H	tt 150,5 °C
7	B.3	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCO-	OH	H	H	H	tt 228,1 °C
8	B.4	H	H	H	H	H	tt 252,3 °C
9	B.5	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO-CO-	H	H	H	H	tt 215,5 °C
10	B.3	4-methoxyfenylethyl	OH	H	H	H	tt 176 °C
11	B.3	CH <sub>3</sub>	OH	H	H	H	tt 216 °C
12	B.11	fenylmethyl	H	H	H	H	tt 220 °C
13	B.11	4-methoxyfenylethyl	H	H	H	H	tt 163 °C
14	B.11	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	tt > 260 °C
15	B.3	fenylmethyl	OH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-
16	B.3	fenylmethyl	OH	H	Cl	Cl	-
17	B.3	fenylmethyl	OH	H	Cl	Cl	HCl(1:2), tt 152 °C
18	B.3	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCO-	OH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-
19	B.3	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCO-	OH	H	Cl	Cl	-
20	B.3	3-chlorfenylmethyl	OH	H	H	H	-

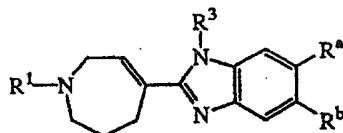
Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	Fyzikální data
21	B.3	fenylmethyl	OH	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	-
22	B.3	4-chlor-fenylmethyl	OH	H	H	H	-
22	B.3	4-chlor-fenylmethyl	OH	H	H	H	-
23	B.3	2-chlor-fenylmethyl	OH	H	H	H	-
24	B.3	fenylethyl	OH	H	H	H	-
25	B.3	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCO-	OH	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	-
26	B.1	fenylmethyl	H	CH <sub>3</sub>	H	H	.HCl(1:2).H <sub>2</sub> O(1:1), tt 170 °C
27	B.9	fenylmethyl	H	fenylCO-CH <sub>2</sub>	H	H	tt 138 °C
28	B.9	fenylmethyl	H	fenylmethyl	H	H	.HCl(1:2).H <sub>2</sub> O(1:1), tt 190 °C
29	B.12	fenylmethyl	H	fenyl-CH(OH)- CH <sub>2</sub>	H	H	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:2), tt 115 °C
171	B.1	fenylmethyl	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	tt 114 °C
172	B.4	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	tt 138 °C
173	B.1	fenylmethyl	H	H	CH <sub>3</sub>	H	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (2:3), tt 114 °C
174	B.4	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	tt 206 °C
175	B.27	fenylmethyl	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-
176	B.4	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl(1:2).H <sub>2</sub> O (1:1), tt 248 °C

Tabulka 2



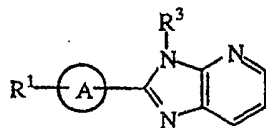
Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	Fyzikální data
30	B.6	fenylmethyl	4-fluorfenylmethyl	H	H	-
31	B.6	fenylmethyl	H	H	H	tt 221,9 °C
32	B.6	4-methoxy-fenylethyl	H	H	H	tt 152 °C
33	B.6	CH <sub>3</sub>	H	H	H	tt 208 °C
34	B.6	H	H	H	H	.HCl (1:2), tt 260 °C
35	B.6	fenylmethyl	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	tt 222 °C
36	B.6	fenylmethyl	H	Cl	Cl	tt 197 °C
37	B.6	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	.HCl (1:2) .H <sub>2</sub> O (1:1)
38	B.6	H	H	Cl	Cl	tt 196 °C
39	B.6	3-chlor-fenylmethyl	H	H	H	tt 202 °C
40	B.6	4-chlor-fenylmethyl	H	H	H	tt 217 °C
41	B.6	2-chlor-fenylmethyl	H	H	H	tt 195 °C
42	B.6	fenylethyl	H	H	H	tt 158 °C
43	B.6	fenylmethyl	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	tt 186 °C
44	B.14	H	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:2), tt >250 °C
45	B.6	H	H	H	H	-
46	B.5	benzoyl	H	H	H	tt 191 °C
47	B.9	fenylmethyl	fenylmethyl	H	H	tt 100 °C
48	B.9	fenylmethyl	fenyl-CO-CH <sub>2</sub>	H	H	tt 166 °C
49	B.9	fenylmethyl	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:2), tt 172 °C
50	B.9	fenylmethyl	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	tt 92 °C

Tabulka 3

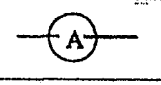
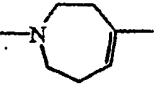
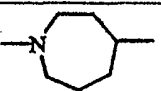
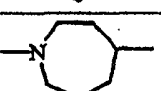
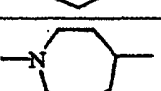
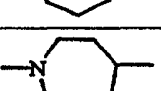
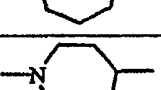
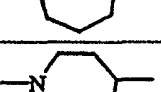


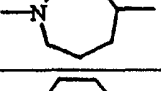
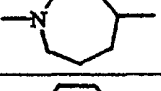
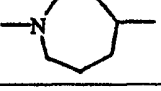
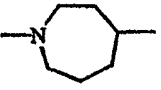
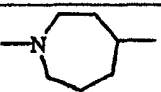
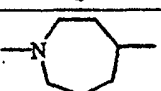



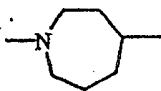
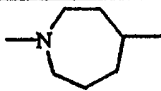
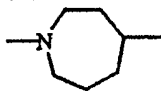
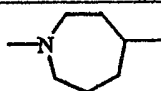
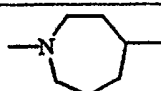
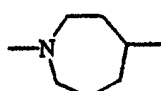
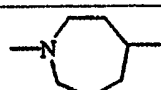
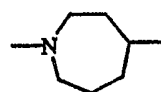
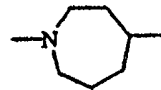
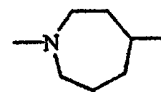
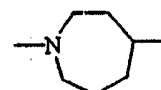
Sl. č.	Př. č.	R <sub>1</sub>	R <sup>3</sup>	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	Fyzikální data
51	B.6	fenylmethyl	4-fluor-fenylmethyl	H	H	-
52	B.6	fenylmethyl	H	H	H	tt 176,4 °C
53	B.6	4-methoxy-fenylethyl	H	H	H	tt 144 °C
54	B.6	CH <sub>3</sub>	H	H	H	tt 196 °C
55	B.6	H	H	H	H	tt 218 °C
56	B.6	fenylmethyl	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	tt 178 °C
57	B.6	fenylmethyl	H	Cl	Cl	tt 158 °C
58	B.6	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	.HCl (1:2) .H <sub>2</sub> O (1:1)
59	B.6	H	H	Cl	Cl	tt 234 °C
60	B.6	3-chlor-fenylmethyl	H	H	H	tt 160 °C
61	B.6	4-chlor-fenylmethyl	H	H	H	tt 148 °C
62	B.6	2-chlor-fenylmethyl	H	H	H	tt 60 °C
63	B.6	fenylethyl	H	H	H	tt 166 °C
64	B.6	fenylmethyl	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:2) tt 220 °C
65	B.6	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCO-	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	-
66	B.14	H	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:2) .H <sub>2</sub> O (1:1), tt 95 °C
67	B.9	fenylmethyl	fenylmethyl	H	H	tt 80 °C
68	B.9	fenylmethyl	fenyl-CO-CH <sub>2</sub>	H	H	tt 130 °C






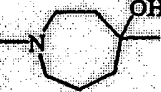
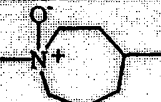
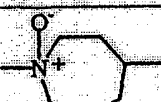
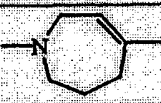






Tabulka 4

















Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>		R <sup>3</sup>	Fyzikální data
69	B.1	fenylmethyl		H	tt 138 °C
71	B.4	H		H	.HCl (1:2), tt 238 °C
72	B.3	fenylmethyl		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-
73	B.1	fenylmethyl		H	tt 150 °C
74	B.1	fenylmethyl		CH <sub>3</sub>	.HCl (1:2), tt 202 °C
75	B.9	fenylmethyl		fenylmethyl	.HCl(1:2).H <sub>2</sub> O(1:1), tt 130 °C
76	B.9	fenylmethyl		fenylCOCH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	.HCl(1:2), tt 150 °C
77	B.1	fenylmethyl		CH <sub>3</sub>	-
78	B.4	H		CH <sub>3</sub>	.HCl(1:2).H <sub>2</sub> O(1:1), tt 192 °C
79	B.4	H		H	.HCl(1:2), tt 190 °C
80	B.2	fenylmethyl		H	(A), [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -15,08° (c = 8,49 mg/1 ml v methanolu), tt 140 °C
81	B.2	fenylmethyl		H	(B), [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = 15,52° (c = 8,70 mg/1 ml v methanolu), tt 138 °C


















Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>		R <sup>3</sup>	Fyzikální data
82	B.9	fenylmethyl		fenylmethyl	-C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:1), tt 197 °C
83	B.1	2-chlor-fenylmethyl		H	-C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:1), tt 212 °C
84	B.5	fenyl-karbonyl		H	.HCl(1:2), tt 94 °C
85	B.1	3-chlor-fenylmethyl		H	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (2:3), tt 228 °C
86	B.1	4-pyridinyl-methyl		H	.HCl(1:3), tt 272 °C
87	B.4	H		H	-
88	B.5	4-fluor-fenylmethyl		H	tt 118 °C
89	B.5	3,4-dichlor-fenylmethyl		H	tt 120 °C
90	B.5	4-methyl-fenylmethyl		H	tt 144 °C
91	B.5	CH <sub>3</sub> -CO-		H	.HCl(1:1), tt 199 °C
92	B.5	4-nitro-fenylmethyl		H	tt 154 °C
93	B.5	2-pyridinyl-methyl		H	tt 115 °C
94	B.5	fenyl-SO <sub>2</sub> -		H	tt 202 °C
95	B.5	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -		H	tt 220 °C
96	B.5	CF <sub>3</sub> -CO-		H	(A) [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = 29,38° (c = 8,51 mg/1 ml v methanolu), tt 165 °C


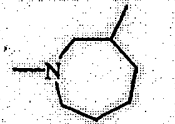

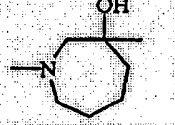








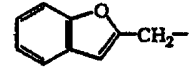

Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>		R <sup>3</sup>	Fyzikální data
97	B.5	CF <sub>3</sub> -CO-		H	(B), [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = 28,37 (c = 9,13 mg/1 ml v methanolu), tt 165 °C
98	B.5	2-naftalenyl-methyl		H	tt 101 °C
99	B.5	3,4-dimethyl-methyl		H	tt 112 °C
100	B.5	2-chinolinyl-methyl		H	tt 131 °C
101	B.5	4-methoxy-fenylmethyl		H	tt 136 °C
102	B.4	H		H	(A), [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = 19,16° (c = 11,17 mg/2 ml v 1N HCl), tt 164 °C
103	B.1	fenylmethyl		H	.(Z)-2-butendioát (1:2)
104	B.1	fenylmethyl		H	.2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylát (1:1).H <sub>2</sub> O(1:1), tt 100 °C
105	B.16	4-aminofenyl-methyl		H	-
106	B.2	fenylmethyl		H	.(Z)-2-butendioát (1:1), (B), [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = 18,02° (c=10,43 mg/2 ml v methanolu), tt 149 °C
107	B.4	H		H	(B), [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -17,77° (c = 9,68 mg/2 ml v 1N HCl), tt 163 °C

Sl. č.	Př.č.	R <sup>1</sup>		R <sup>3</sup>	Fyzikální data
108	B.2	fenylmethyl		H	(B), $[\alpha]_D^{20} = 18,83^\circ$ (c=11,47 mg/2 ml v methanolu), 2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylát (1:1), H <sub>2</sub> O(1:1)
109	B.1	fenylmethyl		H	.(E)-2-butendioát (1:1), tt 190 °C
110	B.1	fenylmethyl		H	.HBr (1:2).H <sub>2</sub> O (1:1), tt 240 °C
111	B.3	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCO-		(CH <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -	-
112	B.10	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCO-		H	tt 212 °C
113	B.8	fenylmethyl		H	(A), tt 206 °C
114	B.8	fenylmethyl		H	(B), tt 181 °C
115	B.6	H		H	-
116	B.6	H		H	tt 238 °C
117	B.5	4-methyl-fenylmethyl		H	tt 184 °C
118	B.17	3-pyridinyl-karbonyl		H	.H <sub>2</sub> O(1:1), tt 100 °C
119	B.5	CH <sub>3</sub> CO-		H	tt 209 °C
120	B.5	4-fluorfenyl-methyl		H	tt 143 °C
121	B.6	4-fluorfenyl-methyl		H	tt 208 °C

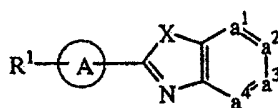








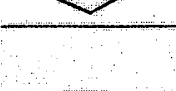




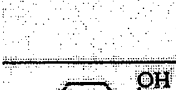

Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>		R <sup>3</sup>	Fyzikální data
122	B.6	4-fluorfenylmethyl		H	tt 206 °C
123	B.3	4-fluorfenylmethyl		CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -	-
124	B.5	4-methoxyfenylmethyl		H	tt 185 °C
125	B.5	4-methoxyfenylmethyl		H	tt 176 °C
130	B.5	fenyl-SO <sub>2</sub> -		H	tt 243 °C
135	B.5	2-naftalenylmethyl		H	tt 229 °C
136	B.5	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-CO-		H	tt 153 °C
137	B.2	fenylmethyl		H	(B), [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> =25,29° (c=11,39 mg/2 ml v methanolu), .HBr (1:2).H <sub>2</sub> O(1:1), tt 214 °C
138	B.2	fenylmethyl		H	(A), [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> =-21,85° (c=11,35 mg/2 ml v methanolu), .HBr (1:3).H <sub>2</sub> O(1:1), tt 170 °C
139	B.5	1,3-benzodioxylmethyl		H	tt 60 °C
140	B.5	fenylmethylkarbonyl		H	tt 55 °C
177	B.5	fenylethyl-		H	tt 111 °C
178	B.5	2,3-dimethylfenylmethyl		H	tt 161 °C

Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>		R <sup>3</sup>	Fyzikální data
179	B.5	3,4-dimethyl-fenylmethyl		H	tt 187 °C
180	B.18	CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub>		H	tt >260 °C
181	B.5	2- pyridinyl-methyl-		H	tt 175 °C
182	B.19	fenylmethyl-karbonyl		H	tt 169 °C
183	B.19	fenylmethyl-karbonyl		H	tt 157 °C
184	B.1	fenyl		H	tt 175 °C
185	B.17	2-pyridinyl-karbonyl		H	tt 171 °C
186	B.17	3- pyridinyl-karbonyl		H	tt 182 °C
187	B.20	ethoxy-karbonyl		ethoxy-karbonyl	-
188	B.21	ethoxy-karbonyl		H	tt 141 °C
189	B.5	3-methoxy-fenylmethyl		H	tt 111 °C
190	B.3	fenyl		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -	-
191	B.10	fenyl		H	-
192	B.6	fenyl		H	tt 228 °C
193	B.5	3,4-dichlor-fenylmethyl		3,4-dichlor-fenylmethyl	tt 99 °C
194	B.5	3,4-dichlor-fenylmethyl		H	tt 184 °C





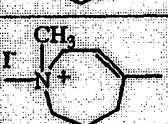
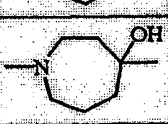
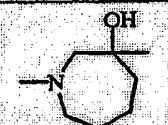



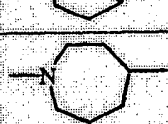
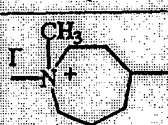
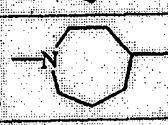
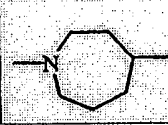
Sl. č.	Př.č.	R <sup>1</sup>		R <sup>3</sup>	Fyzikální data
195	B.24	fenylmethyl		H	tt 139 °C
196	B.5	3-pyridinylmethyl		H	tt 203 °C, .HCl (1:3).H <sub>2</sub> O (1:1)
197	B.3	fenylmethyl		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-
198	B.5	4-kyanofenylmethyl		H	tt 155 °C
199	B.5	3-kyanofenylmethyl		H	tt 219 °C
200	B.5	2-kyanofenylmethyl		H	tt 172 °C, .C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:2)
201	B.5	4-kyanofenylmethyl		H	tt 241 °C
232	B.5	2-furanyl		H	tt 128 °C
233	B.5	2-furanyl		H	tt 169 °C
234	B.19	fenyloxykarbonyl		H	tt 136 °C
235	B.19	fenylmethyl-oxykarbonyl		H	tt 124 °C
236	B.29			H	tt 125 °C


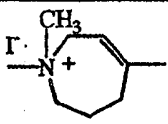
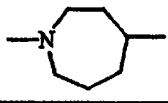
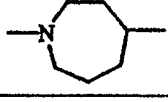
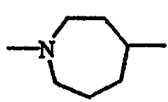
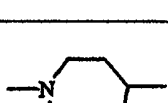
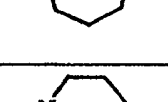
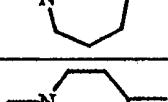
Tabulka 5



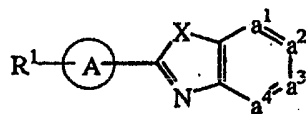
Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>		X	-a <sup>1</sup> =a <sup>2</sup> -a <sup>3</sup> =a <sup>4</sup> -	Fyzikální data
141	B.1	fenylmethyl		O	-CH=CH-CH=CH-	tt 176 °C
142	B.1	fenylmethyl		N-H	-CH=CH-N=CH-	tt 114 °C
143	B.3	fenylmethyl		N-SO <sub>2</sub> - N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH=CH-CH=N-	-
144	B.6	fenylmethyl		N-H	-CH=CH-CH=N-	tt 170 °C
145	B.6	fenylmethyl		N-H	-CH=CH-CH=N-	tt 174 °C
146	B.1	fenylmethyl		O	-N=CH-N=C(NH <sub>2</sub> )-	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:2) .H <sub>2</sub> O (1:1), tt 105 °C
147	B.1	fenylmethyl		N-H	-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH=N-	tt 100 °C
148	B.1	fenylmethyl		N-H	-N=CH-N=C(OH)-	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:1), .H <sub>2</sub> O (1:2), tt 150 °C
149	B.10	fenylmethyl		N-H	-CH=CH-CH=N-	tt 159 °C
150	B.1	fenylmethyl		O	-CH=CH-CH=N-	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:1), tt 80 °C
151	B.1	fenylmethyl		N-H	-CH=C(Br)-CH=N-	tt 167 °C
152	B.3	fenylmethyl		N-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-CH=N-	-

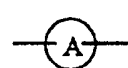
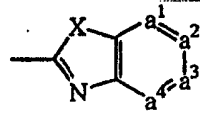
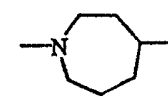
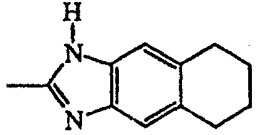
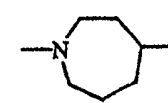
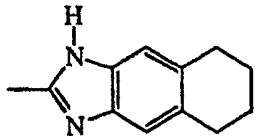
Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>		X	-a <sup>1</sup> =a <sup>2</sup> -a <sup>3</sup> =a <sup>4</sup> -	Fyzikální data
153	B.6	fenylmethyl		N-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-CH=N-	.HCl (1:3)
154	B.13	fenylmethyl		N-H	-CH=CH-CH=CH-	tt 168 °C
155	B.4	H		N-H	-CH=CH-CH=N-	tt 254 °C
156	B.5	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -		N-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH=CH-CH=N-	tt 207 °C
157	B.3	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O (CO) -		NSO <sub>2</sub> - (N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	-CH=CH-CH=N-	-
158	B.3	4-fluoro-fenylmethyl		NSO <sub>2</sub> (N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	-CH=CH-CH=N-	-
159	B.3	fenylmethyl		NSO <sub>2</sub> N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH=C (Br) -CH=N-	-
160	B.1	fenylmethyl		N-H	-N=CH-CH=N-	tt 198 °C
161	B.7	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C (CO) -		N-H	$\begin{matrix} \text{O}^- \\   \\ -\text{N}^+=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}- \end{matrix}$	tt >260 °C
162	B.14	H		NH	$\begin{matrix} \text{O}^- \\   \\ -\text{N}^+=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}- \end{matrix}$	.H <sub>2</sub> O (1:2)
163	B.5	fenylmethyl		N-H	$\begin{matrix} \text{O}^- \\   \\ -\text{N}^+=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}- \end{matrix}$	tt 149 C
202	B.6	fenylmethyl		NH	-C (CH <sub>3</sub> ) =CH-CH=N-	220 °C
203	B.3	fenylmethyl		NSO <sub>2</sub> N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH=C (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) - C (CH <sub>3</sub> ) =N-	-
204	B.15	fenylmethyl		N-H	-C (OH) =CH-CH=N-	tt >260 °C
205	B.5	fenylethyl		N-H	-CH=CH-CH=N-	tt 195 °C

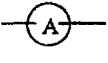
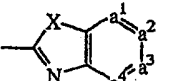
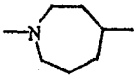
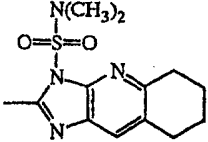
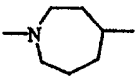
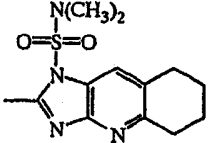
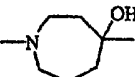
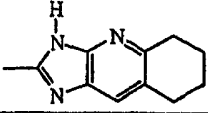
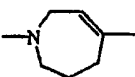
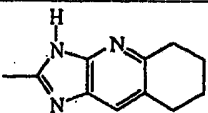
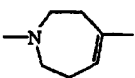
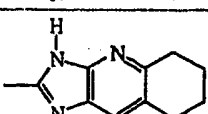
Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>		X	-a <sup>1</sup> =a <sup>2</sup> -a <sup>3</sup> =a <sup>4</sup> -	Fyzikální data
206	B.15	4-hydroxy-fenyl		N-H	-CH=CH-CH=N-	tt 118 °C
207	B.1	fenylmethyl		S	-CH=CH-CH=CH-	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:1), tt 141 °C
208	B.3	fenyl		NSO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH=CH-CH=N-	-
209	B.13	fenylmethyl		N-H	-CH=CH-CH=CH-	tt 172 °C
210	B.3	fenylmethyl		S	-CH=CH-CH=CH-	tt 90 °C
211	B.10	fenylmethyl		N-H	-CH=CH-CH=N-	-
212	B.6	fenylmethyl		N-H	-CH=CH-CH=N-	tt 191 °C
213	B.23	fenylmethyl		O	-N=CH-CH=CH-	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:1), tt 102 °C
214	B.6	fenylmethyl		S	-CH=CH-CH=CH-	tt 84 °C
215	B.28	fenylmethyl		S	-CH=N-CH=CH-	.HCl(1:2), tt 184 °C
216	B.13	fenylmethyl		S	-CH=CH-CH=CH-	.H <sub>2</sub> O (1:1), tt 161 °C
217	B.22	fenylmethyl		N-H	-CH=C(COOCH <sub>3</sub> )CH=N-	tt 150 °C
218	B.25	fenylmethyl		S	-N=CH-CH=CH-	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:1), tt 163 °C

Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>			-a <sup>1</sup> =a <sup>2</sup> -a <sup>3</sup> =a <sup>4</sup> -	Fyzikální data
219	B.13	fenylmethyl		N-H	-CH=CH-CH=N-	tt >260 °C
220	B.26	H		S	-CH=CH-CH=CH-	-
221	B.5	1,3-benzodioxylmethyl		S	-CH=CH-CH=CH-	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:1)
222	B.1	fenylmethyl		N-H	-C(CH <sub>3</sub> )=CH- C(CH <sub>3</sub> )=CH-	.C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (1:2), tt 224 °C
223	B.4	H		N-H	-C(CH <sub>3</sub> )=CH- C(CH <sub>3</sub> )=CH-	.HCl (1:2) .H <sub>2</sub> O (1:1), tt 228 °C
224	B.4	H		N-H	-C(OH)=CH-CH=N-	.HCl (1:2), tt 200 °C
225	B.26	H		S	-CH=CH-CH=CH-	.HCl (1:1), tt 210 °C

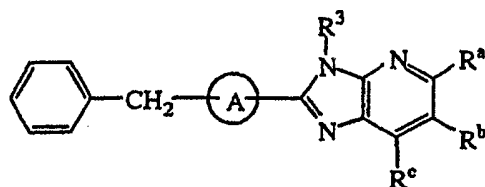
Tabulka 6







Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>			Fyzikální data
164	B.1	fenylmethyl			tt 162 °C
165	B.4	H			tt 230 °C

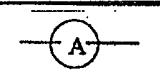
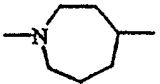
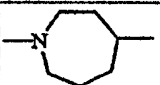
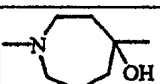
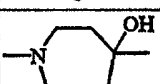
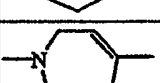

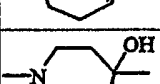
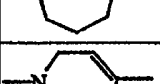

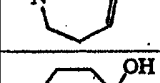
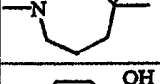
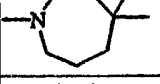
Sl. č.	Př. č.	R <sup>1</sup>			Fyzikální data
166	B.3	fenylmethyl			-
167	B.3	fenylmethyl			-
168	B.10	fenylmethyl			-
169	B.6	fenylmethyl			-
170	B.6	fenylmethyl			-

Tabulka 7



Sl. č.	Př. č.		R <sup>3</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>	Fyzikální data
70	B.1		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	.HCl (1:2) .H <sub>2</sub> O (1:1),
126	B.1		H	CH <sub>3</sub> O	H	H	tt 126 °C
127	B.15		H	OH	H	H	tt 118 °C



Sl. č.	Př. č.		R <sup>3</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>	Fyzikální data
128	B.15		H	H	OH	H	tt 226 °C
129	B.1		H	H	OCH <sub>3</sub>	H	tt 173 °C
131	B.3		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -	H	Br	H	-
132	B.10		H	H	Br	H	tt 183 °C
133	B.6		H	H	Br	H	-
134	B.6		H	H	Br	H	tt 233 °C
226	B.3		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -	H	H	CH <sub>3</sub>	-
227	B.6		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	tt 173 °C
228	B.6		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	tt 161 °C
229	B.3		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	-
230	B.10		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	tt 144 °C
231	B.22		H	H	H	CH <sub>3</sub> O-	tt 124 °C

### C. Farmakologické příklady

#### Příklad C.1.

Tonus žaludku měřený elektronickým barostatem u psů při vědomí

Tonus žaludku nemůže být měřen manometrickými metodami. Proto byl použit elektronický barostat. To umožňuje studovat fyziologický charakter a regulaci tonu žaludku u psů při vědomí a vliv testovaných sloučenin na tento tonus.

Barostat se skládá ze systém vzduchového injektoru, který je připojen pomocí polyvinylové zkumavky (14-French) s dvojitým lumen k ultratenkému měkkému polyethylenovému vaku (maximální objem:  $\pm$  700 ml. Změny tonu žaludku byly měřeny zaznamenáváním změn objemu vzduchu v intragastrickém vaku, udržovaném na stálém tlaku. Barostat udržuje stálý tlak (předem určený) v měkkém vzduchem naplněném vaku zavedeném do žaludku, přičemž mění objem vzduchu ve vaku elektronickým systémem zpětné vazby.

Barostat tedy měří motorickou aktivitu žaludku (kontrakce nebo relaxace) jako změny intragastrického objemu (pokles nebo zvýšení, resp.) při konstantním intragastrickém tlaku. Barostat se skládá z extenzometru spojeného elektronickým relé se systémem vzduchové injekce-aspirace. Extenzometr a injektorový systém jsou připojeny prostřednictvím polyvinylové zkumavky s dvojitým lumen k ultratenkému polyethylenovému vaku. Řídící kotouč barostatu umožňuje vybrat stupeň tlaku, který bude udržován v intragastrickém vaku.

Samice psů beagle, o hmotnosti 7 až 17 kg, byly trénovány, aby stály klidně v Pavlovových rámech. V celkové anestézii a aseptických podmínkách jim byla zavedena žaludeční kanyla. Po

laparotomií ve střední čáře byla provedena incize stěny žaludku v podélném směru mezi velkou a malou kurvaturou, 2 cm nad Latarjetovými nervy. Kanyla byla připevněna ke stěně žaludku dvojitým tabákovým stehem a vyvedena ven rankou v levém kvadrantu hypochondria. Psi byli ponecháni zotavit se po dobu dvou týdnů.

Na začátku experimentu byla kanyla otevřena, aby se odstranila veškerá žaludeční šťáva nebo zbytky potravin. Jestliže bylo nutné, žaludek byl propláchnut 40 až 50 ml vlažné vody. Ultratenký vak barostatu byl umístěn do fundu žaludku gastrickou kanylou. Aby se zajistilo snadné rozvinutí intragastrického vaku během experimentu, byl do vaku injikován objem 150 až 200 ml velmi krátkým zvýšením tlaku na maximálně 1,87 kPa (přibližně 14 mm Hg). Tento postup byl dvakrát opakován.

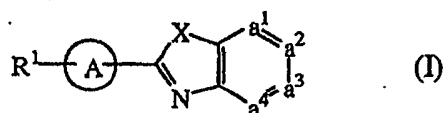
Po stabilizačním období 60 minut při intragastrickém tlaku 0,81 kPa (přibližně 6 mm Hg) byla podávána testovaná sloučenina subkutánně nebo intraduodenálně při tlaku 0,27 kPa (2 mmHg). Byl prováděn screening testovaných sloučenin v koncentraci 0,63 mg/kg s.c., tj. byly měřeny změny gastrického objemu. Další dávky a způsoby podání byly testovány, jestliže se během screeningu ukázalo, že testovaná sloučenina byla účinná. Tabulka C-1 shrnuje průměrné maximální změny objemu (v ml) na relaxaci fundu žaludku 1 hodinu po s.c. podávání testované sloučeniny v koncentraci 0,63 mg/kg.

Tabulka C-1:

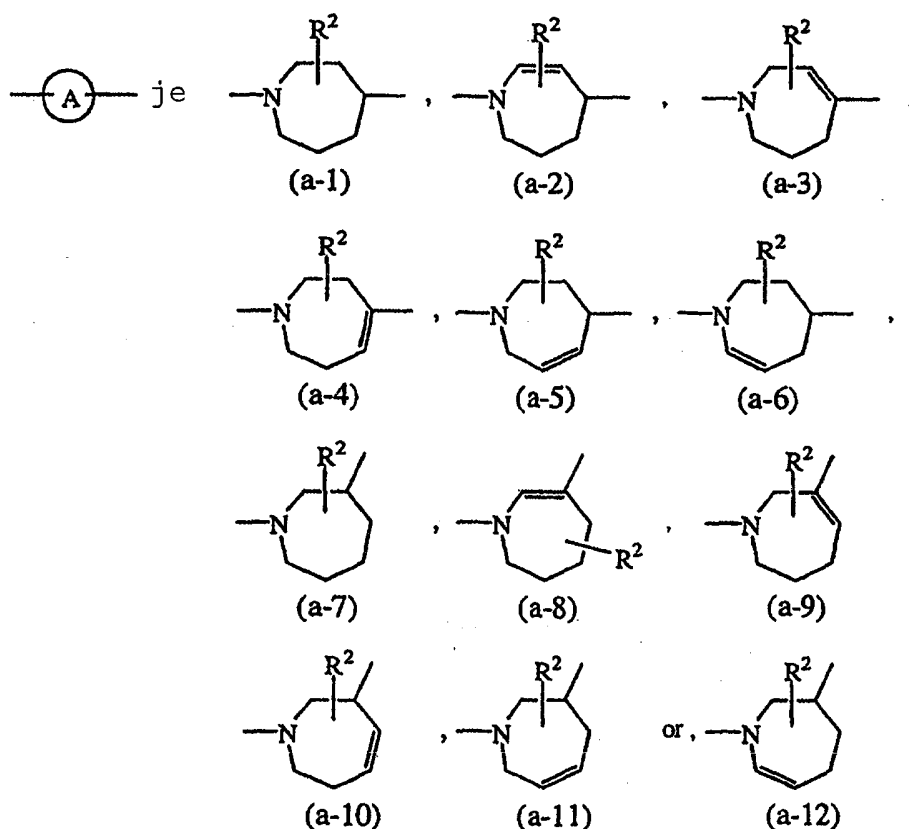
Slouč. č.	Maximální změna objemu (průměr)	Slouč. č.	Maximální změna objemu (průměr)
35	272	130	35
69	87	133	61
80	55	145	160
81	183	154	54
122	138	169	53
124	49	170	31
125	222		

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

## 1. Sloučenina vzorce (I)



její předléčiva, N-oxidy, adiční soli, kvartérní aminy a její stereochemicky isomerní formy, kde



$R^2$  je atom vodíku, hydroxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, a když  $R^2$  je hydroxyskupina nebo alkyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, pak  $R^2$  je navázán v odlišné poloze než  $\alpha$ -poloze dusíku kruhu, nebo když  $R^2$  je hydroxyskupina, pak  $R^2$  je navázán v odlišné poloze než vinylové poloze skupiny (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-8),

(a-9), (a-10), (a-11) nebo (a-12),

$-a^1=a^2-a^3=a^4-$  reprezentuje dvojmocnou skupinu vzorce

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  (b-1),  $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$  (b-7),

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  (b-2),  $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$  (b-8),

$-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$  (b-3),  $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$  (b-9),

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$  (b-4),  $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$  (b-10) nebo

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$  (b-5),  $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$  (b-11),

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{N}-$  (b-6),

kde každý atom vodíku ve skupinách (b-1) až (b-11) může být volitelně nahrazen atomem halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nitroskupinou, aminoskupinou, hydroxyskupinou, alkyloxyskupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, polyhalogenalkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karboxylovou skupinou, aminoalkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, hydroxyalkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, mono- nebo dialkylaminoalkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v první alkylové části a obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v druhé alkylové části, alkyloxykarbonylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo kde dva atomy vodíku na přilehlých atomech uhlíku ve skupinách (b-1) až (b-11) mohou být volitelně nahrazeny skupinou  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,

$\text{R}^1$  je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aryl<sup>1</sup>, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku substituovaná skupinou aryl<sup>1</sup>, alkyloxykarbonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aryl<sup>1</sup>karbonylová skupina, aryl<sup>1</sup>alkylkarbonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, aryl<sup>1</sup>karbonylalkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, aryl<sup>1</sup>oxykarbonylová skupina,

aryl<sup>1</sup>alkyloxykarbonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkylníkarbonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, trifluormethylová skupina, trifluormethylkarbonylová skupina, alkylsulfonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aryl<sup>1</sup>sulfonylová skupina, methansulfonylová skupina, benzensulfonylová skupina, trifluormethansulfonylová skupina nebo dimethylsulfamoylová skupina,

X reprezentuje atom O, atom S nebo skupinu NR<sup>3</sup>, kde R<sup>3</sup> je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, methansulfonylová skupina, benzensulfonylová skupina, trifluormethansulfonylová skupina, dimethylsulfamoylová skupina, aryl<sup>2</sup>karbonylalkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkyloxykarbonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná skupinou aryl<sup>2</sup> a volitelně hydroxyskupinou nebo alkylníkarbonylalkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části substituovaná skupinou aryl<sup>2</sup>,

aryl<sup>1</sup> je fenylová skupina, fenylová skupina substituovaná 1, 2 nebo 3 substituenty, každý substituent je nezávisle vybrán z: atom halogenu, hydroxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nitroskupina, aminoskupina, kyanoskupina a trifluormethylová skupina, pyridinylová skupina, pyridinylová skupina substituovaná 1, 2 nebo 3 substituenty, každý substituent je nezávisle vybrán z: atom halogenu, hydroxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aminoskupina a dialkylaminoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, naftylová skupina, chinolinylová skupina, 1,3-benzodioxolylová skupina, furanylová skupina, thienylová skupina nebo benzofuranylová

skupina a

aryl<sup>2</sup> je fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná 1, 2 nebo 3 substituenty, každý substituent je nezávisle vybrán z: atom halogenu, hydroxyskupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nitroskupina, aminoskupina, kyanoskupina a trifluormethylová skupina.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde dvojmocná skupina ~~⊖A~~ reprezentuje skupinu vzorce (a-1), (a-3) nebo (a-4), kde R<sup>2</sup> reprezentuje atom vodíku nebo hydroxyskupinu.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde dvojmocná skupina -a<sup>1</sup>=a<sup>2</sup>-a<sup>3</sup>=a<sup>4</sup>- je vzorce (b-1), přičemž každý atom vodíku ve skupinách (b-1) může být volitelně nahrazen atomem halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupinou nebo alkyloxyskupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde dvojmocná skupina -a<sup>1</sup>=a<sup>2</sup>-a<sup>3</sup>=a<sup>4</sup>- je vzorce (b-2), přičemž každý atom vodíku ve skupinách (b-2) může být volitelně nahrazen atomem halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupinou nebo alkyloxyskupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

5. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kde R<sup>1</sup> reprezentuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylmethylovou skupinu nebo furanylmethylovou skupinu.



6. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, kde X je skupina  $\text{NR}^3$ , kde  $\text{R}^3$  je atom vodíku, dimethylsulfamoylová skupina nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná skupinou aryl<sup>2</sup>.

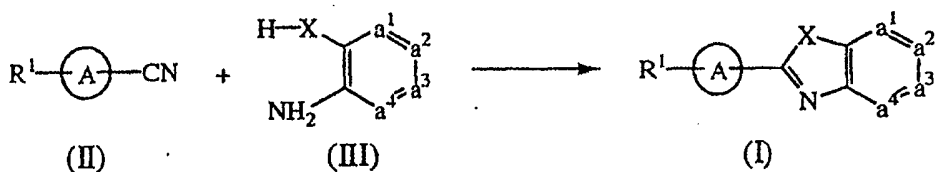
7. Farmaceutický přípravek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič a terapeuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6.

8. Způsob přípravy farmaceutického přípravku podle nároku 7 v y z n a č u j í c í s e t í m, že terapeuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 se důkladně smíchá s farmaceuticky přijatelným nosičem.

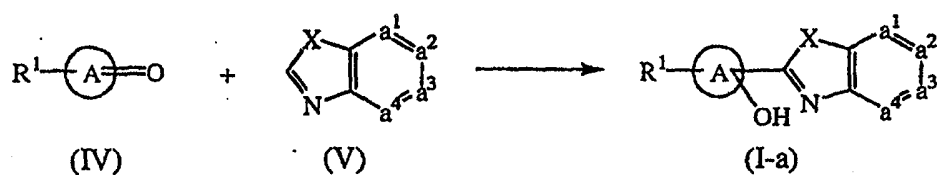
9. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 pro použití jako léčivo.

10. Způsob přípravy sloučeniny vzorce (I) v y z n a č u j í c í s e t í m, že

a) meziproduct vzorce (II) nebo jeho funkční derivát se reaguje s meziproductem vzorce (III) v přítomnosti polyfosforečné kyseliny (PPA) nebo oxychloridu fosforečného ( $\text{POCl}_3$ ), při teplotě reakční směsi v rozmezí od teploty místnosti k teplotě varu pod zpětným chladičem, volitelně reakce může být prováděna v rozpouštědle inertním pro danou reakci,



b) meziprodukt vzorce (IV), definovaný jako derivát meziprojektu vzorce  $R^1-\text{A}-\text{H}$ , kde dva geminální atomy vodíku jsou nahrazeny karbonylovou skupinou, se reaguje s meziprojektom vzorce (V), a tím jsou poskytnuty sloučeniny vzorce (I-a), definované jako sloučeniny vzorce (I), kde  $R^2$  reprezentuje hydroxyskupinu,



c) nebo sloučeniny vzorce (I) jsou konvertovány jedna na druhou podle v oboru známých reakcí, nebo je-li žádoucí, sloučenina vzorce (I) je konvertována na kyselou adiční sůl nebo naopak, kyselá adiční sůl sloučeniny vzorce (I) je konvertována na formu volné báze působením alkálií, a, je-li žádoucí, připraví se její stereochemicky isomerní formy.