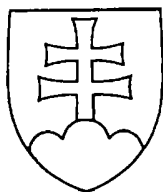


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 9. 7. 2001
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/217 965
60/241 614, 60/292 988
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 13. 7. 2000
19. 10. 2000, 23. 5. 2001
(33) Krajina alebo regionálna
organizácia priority: US, US, US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 3. 6. 2003
Vestník ÚPV SR č.: 6/2003
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: PCT/US01/16519
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO02/06276

(11), (21) Číslo dokumentu:

63-2003

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷ :

C07D409/12,
C07D401/12,
C07D413/12,
C07D213/82,
C07D405/12,
C07D407/12,
C07D409/14,
C07D417/12,
A61K 31/44
/(C07D409/12,
C07D333:00,
C07D213:00)
(C07D405/12,
C07D303:00,
C07D231:00)

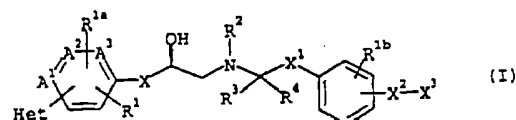
(71) Prihlasovateľ: ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US;

(72) Pôvodca: Evers Britta, Hamburg, DE;
Jesudason Cynthia Darshini, Indianapolis, IN, US;
Karanjawala Rushad Eruch, Zionsville, IN, US;
Remick David Michael, Fishers, IN, US;
Ruehter Gerd, Hamburg, DE;
Sall Daniel Jon, Greenwood, IN, US;
Schotten Theo, Hamburg, DE;
Siegel Miles Goodman, Indianapolis, IN, US;
Stenzel Wolfgang, Hamburg, DE;
Stucky Russell Dean, Indianapolis, IN, US;
Werner John Arnold, Greenwood, IN, US;

(74) Zástupca: Bezák Marián, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov: Agonisty adrenergného beta₃ receptora

(57) Anotácia:
Je opísaný agonista adrenergného beta₃-receptora všeobecného vzorca (I) alebo soľ uvedenej zlúčeniny. Uvedená zlúčenina umožňuje zvýšenie lipolýzy a výdaj energie v bunkách, a je preto vhodná na liečenie diabetes typu II a/alebo obezity. Tiež je opísané jej použitie na znižovanie hladín triglyceridov a hladín cholesterolu alebo na zvýšenie hladín lipoproteínu s vysokou hustotou, alebo k zníženiu motility čriev, na redukciu neurogénnych zápalov alebo ako antidepresívum, na liečenie diabetes a obezity. Tiež sú opísané kompozície s jej obsahom.



AGONISTY ADRENERGNÉHO β -3 RECEPTORU

Oblasť techniky

Predmet ochrany predloženej prihlášky zahrňuje prínosy obsiahnuté v U.S. prihláškach č. 60/217,695; 60/241,614 a 60/292,988.

Predložený vynález je z oblasti lekárstva, hlavne sa týka liečenia diabetes typu II a obezity. Špecifickejšie sa vynález vzťahuje na agonistov adrenergného β_3 -receptoru, ktoré sú vhodné na liečenie diabetes typu II a obezity.

Doterajší stav techniky

Výhodný spôsob liečenia diabetes typu II, t.j. inzulín non-dependentného diabetes a rovnako tak obezity zahrňuje diétu a cvičenie smerujúce k redukcii hmotnosti a zlepšenej citlivosti na inzulín. Kompliancia pacienta je však zvyčajne nízka. Uvedená problematika sa komplikuje skutočnosťou, že neexistujú overené liečivá na primeranú liečbu buď diabetes typu II alebo obezity.

Jedna z terapeutických možností, ktorá sa v súčasnosti vynašla, zahrňuje vzťah medzi stimuláciou adrenergného receptoru a antihyperglykemickými účinkami. Zistilo sa, že zlúčeniny, ktoré pôsobia ako agonisty β_3 -receptoru, majú v modeloch na zvieratách trpiacich diabetom typu II (insulin non-dependentným diabetes) významné účinky na lipolýzu, termogénzu a hladiny glukózy v sére.

β_3 -receptor, ktorý sa vyskytuje v niekoľkých typoch ľudských tkanív vrátane ľudského tukového tkaniva, je približne z 50 % homológny so subtypmi receptoru β_1 a β_2 , avšak vyskytuje sa významne menej. Stimulácia β_1 - a β_2 -receptorov môže vyvolať nežiaduce účinky ako je tachykardia, arytmia alebo trasenie. Agonista, ktorý má selektívny účinok na β_3 -receptor v porovnaní s receptormi β_1 a β_2 , je teda na liečenie diabetes typu II alebo obezity oveľa

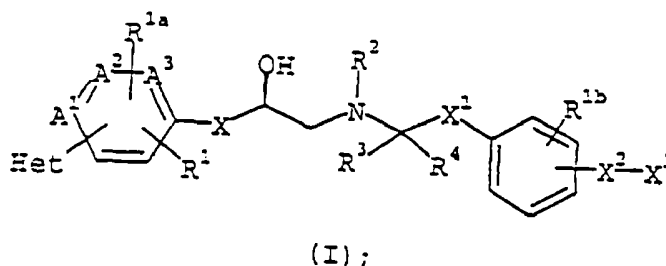
viac žiaduci ako neselektívny agonista.

Avšak podľa súčasných štúdií sa predpokladá existencia atypického β -receptoru spojeného s atriálnou tachykardiou u krýs (Br. J. of Pharmacol., 118, 2085 - 2098, 1996). Inak povedané, zlúčeniny, ktoré nie sú agonisty β_1 a β_2 receptorov, môžu stále ešte stimulovať tachykardiu prostredníctvom doteraz len predpokladaného β_4 alebo niektorým iným doteraz neznámym mechanizmom.

V posledných rokoch bolo publikovaných viacero prác uvádzajúcich úspešný objav prostriedkov stimulujúcich β_3 -receptor. Napriek tomuto úspešnému vývoju stále pretrváva potreba vyvinúť selektívneho agonistu β_3 -receptoru, ktorý by mal minimálnu agonistickú aktivitu na receptory β_1 a β_2 .

Podstata vynálezu

Vynález sa vzťahuje na zlúčeninu všeobecného vzorca (I):



kde:

A^1 , A^2 a A^3 znamenajú uhlík alebo dusík s výhradou, že len jeden z A^1 , A^2 a A^3 môže znamenať dusík,

Het znamená prípadne substituovaný, prípadne benzo-kondenzovaný 5- alebo 6-členný heterocyklický kruh,

R^1 , R^{1a} a R^{1b} každý nezávisle znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_4 halogénalkyl alebo $SO_2(C_1$ - C_6)alkyl,

R^2 znamená H alebo C_1 - C_6 alkylovú skupinu,

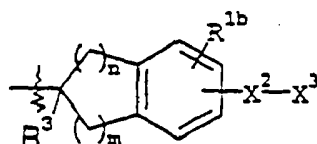
R^3 znamená H alebo C_1 - C_6 alkylovú skupinu,

R^4 znamená H alebo C_1 - C_6 alkylovú skupinu,

alebo R^3 a R^4 sú spojené a s atómom uhlíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria C_3 - C_6 cyklický kruh,

alebo R^4 a X^1 sú spojené a s atómom uhlíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria C_3 - C_8 cyklický kruh,

alebo R^4 sa spojí s X^1 a s atómom uhlíka, ku ktorému sú oba pripojené a s fenylovou skupinou, ku ktorej je pripojený X^1 , tvoria:



kde:

n a m každý nezávisle znamená 0, 1, 2 alebo 3 s výhradou, že súčet $n + m$ je ≤ 4 a R^3 znamená H,

X znamená OCH_2 , SCH_2 alebo väzbu,

X^1 znamená väzbu alebo C_1 - C_5 divalentnú uhľovodíkovú skupinu,

X^2 znamená O, S, NH, $NHSO_2$, SO_2NH , CH_2 alebo väzbu, a

X^3 znamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu alebo prípadne substituovaný 5- alebo 6-členný heterocyklický kruh,

alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ.

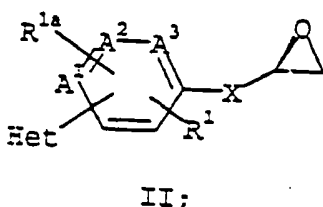
Vynález sa rovnako vzťahuje na spôsoby prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a rovnako na nové liečivé prípravky obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca (I). V ďalšom vyhotovení možno liečivé prípravky podľa vynálezu prispôbiť k použitiu v liečbe diabetes typu II a obezity vo forme prostriedkov agonizujúcich β_3 -receptor.

Vynález sa rovnako vzťahuje na spôsoby liečenia diabetes typu II a

obezity a rovnako na spôsob agonizácie β_3 -receptoru pomocou zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

Okrem toho sa vynález vzťahuje na zlúčeninu všeobecného vzorca (I) na použitie pri liečení diabetes typu II a obezity a rovnako na zlúčeninu všeobecného vzorca (I) na použitie pri agonizácii β_3 -receptoru. Vynález sa ďalej vzťahuje na použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) na prípravu liečiva na liečenie diabetes typu II a obezity a rovnako liečiva na agonizáciu β_3 -receptoru.

Vynález sa rovnako vzťahuje na zlúčeninu všeobecného vzorca (II):



ktorá je vhodná ako medziprodukt pri príprave zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

Podrobný opis vynálezu

Pre účely predloženého vynálezu sa v opise vynálezu a v patentových nárokoch používajú nižšie uvedené výrazy.

Výraz „halogén„ znamená fluór, chlór, bróm alebo jód.

Výraz „C₁-C₆alkyl„ a „C₁-C₄alkyl„ znamená uhľovodíkovú skupinu s priamym, rozvetveným alebo cyklickým reťazcom s 1 až 6 atómami uhlíka a resp. s 1 až 4 atómami uhlíka. C₁-C₄alkylové skupiny zahŕňujú skupiny zo skupiny zahŕňujúcej metyl, etyl, propyl, izopropyl, cyklopropyl, butyl, izobutyl, sek-butyl, terc-butyl a cyklobutyl. Výraz „C₁-C₄halogénalkyl„ znamená C₁-C₄alkylovú skupinu substituovanú až 6 atómami halogénu, výhodne 1 až 3 atómami halogénu. Príkladom halogénalkylovej skupiny je trifluórmetyl. Výraz „C₁-C₆alkoxy„ znamená C₁-C₆alkylovú skupinu pripojenú cez kyslíkový atóm.

Výraz „divalentná uhľovodíková skupina„ znamená priamy alebo rozvetvený reťazec atómov uhlíka, ktorý môže prípadne obsahovať jednu alebo viacero nenasýtených väzieb. Uvedený uhľovodíkový diradikál podľa vynálezu teda zahrňuje skupiny zo skupiny zahrňujúcej alkylén, alkenylén a alkylidén. Príklady týchto skupín zahrňujú, ale bez obmedzenia len na ne, metylén, etylén, propylén, butylén, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ a podobne.

Výraz „prípadne substituovaný„ použitý v tomto texte znamená prípadnú substitúciu jednou až troma skupinami, výhodne jednou alebo dvoma skupinami nezávisle zvolenými zo skupiny zahrňujúcej oxo, nitro, kyano, fenyl, benzyl, halogén, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_4 halogénalkyl, COR^5 , NR^6R^6 , NR^6COR^5 , $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, OR^6 , OCOR^5 , OSO_2R^7 , SR^6 , SOR^7 , SO_2R^7 alebo $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^6$, kde:

R^5 znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej H, C_1 - C_6 alkyl, fenyl, benzyl, C_1 - C_4 halogénalkyl, $\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$ alebo OR^{6a} ,

R^6 a R^{6a} každý nezávisle znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej H, C_1 - C_6 alkyl a fenyl; alebo ak dve skupiny R^6 a R^{6a} sú pripojené k rovnakému atómu dusíka, uvedené skupiny R^6 a R^{6a} spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, môžu tvoriť piperidínový, pyrrolidínový, hexametylénimínový alebo morfolínový kruh, a

R^7 znamená C_1 - C_6 alkylovú alebo fenylovú skupinu.

Výraz „heterocyklický kruh„ znamená stabilný, nasýtený, čiastočne nenasýtený, plne nenasýtený alebo aromatický kruh, kde uvedený kruh obsahuje jeden až štyri heteroatómy nezávisle zvolené zo skupiny zahrňujúcej síru, kyslík a dusík. Heterocyklický kruh môže byť pripojený väzbou v ktoromkoľvek mieste umožňujúcim vznik stabilnej štruktúry. Typické heterocyklické kruhy zahrňujú 1,3-dioxolan, 4,5-dihydro-1H-imidazol, 4,5-dihydrooxazol, furán, imidazol, imidazolidín, izotiazol, izoxazol, morfolín, oxadiazol, oxazol, oxazolidíndiión, oxazolidón, piperazín, piperidín, pyrazín, pyrazol, pyrazolín, pyridazín, pyridín, pyrimidín, pyrol, pyrrolidín, tetrazol,

tiadiazol, tiazol, tiofén a triazol. Typické „benzo-kondenzované„ heterocyklické kruhy zahrňujú benzoxazol, benzimidazol, benzofurán, benzotiofén, benzotiazol, azaindol a indol. Ďalšie špecifické príklady benzo-kondenzovaných a nebenzo-kondenzovaných heterocyklov sú uvedené nižšie v sekcii zahrňujúcej prípravy a príklady.

Výraz „vhodné rozpúšťadlo„ sa vzťahuje na akékoľvek rozpúšťadlo alebo zmes rozpúšťadiel, inertné k prebiehajúcej reakcii, ktorá dostatočne solubilizuje reaktanty a poskytuje médium, v ktorom požadovaná reakcia môže prebiehať.

Výraz „pacient„ zahrňuje ľudí a rovnako ďalšie živočíchy ako sú zvieratá chované zo záľuby (ako sú psy, mačky a podobne) a zvieratá chované na hospodárske účely. Zvieratá chované na hospodárske účely zahrňujú zvieratá určené na výrobu potravín. Príklady zvierat chovaných na hospodárske účely zahrňujú prežúvavcov, ako sú kravy, býky, jalovice, kastované býky, byvoly, bizóny, ovce a antilopy. Ďalšie príklady hospodárskych zvierat zahrňujú prasce a vtáctvo (hydina) ako sú kurence, kačky, moriaky a husi. Ďalšie príklady hospodársky chovaných živočíchov zahrňujú ryby, mäkkýše a kôrovce chované vo vode. Medzi uvedené živočíchy chované na produkciu potravín patria rovnako exotické zvieratá, ako sú aligátory, indický byvol a bežci (napríklad emu, nandu alebo pštros). Výhodne sa výraz pacient vzťahuje na človeka.

Výrazy „liečenie„ a „liečba„ použitý v tomto texte sa používajú v ich všeobecne používaných významoch zahrňujúcich napríklad prevenciu, zamedzenie, obmedzenie, zmiernenie, zlepšenie, spomalenie, zastavenie alebo reverziu progresie alebo závažnosti patologického stavu alebo jeho dôsledku uvedeného v tomto opise.

Výrazy „preventívna liečba„, „prevencia„, „profylaxia„, „profylaktický„ a „preventívny„ sú v tomto opise zameniteľné a vzťahujú sa k zníženiu pravdepodobnosti, že u príjemcu zlúčeniny všeobecného vzorca (I) dôjde alebo sa vyvinú patologické stavy alebo ich následky uvedené v tomto opise.

Výraz „účinné množstvo„ uvedený v tomto opise znamená množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I) umožňujúce liečenie stavov alebo ich

škodlivých následkov opísaných v tomto opise, alebo množstvo umožňujúce agonizáciu β_3 -receptoru.

Výraz „selektívny agonista β_3 -receptoru,“ znamená zlúčeninu, ktorá vykazuje preferenčný agonizmus na β_3 -receptor v porovnaní s receptorom β_2 alebo β_3 . β_3 selektívne zlúčeniny sa teda správajú ako agonisty β_3 -receptoru pri nižších koncentráciách ako sú koncentrácie potrebné pre podobný agonizmus na receptoroch β_1 a β_2 . β_3 selektívne zlúčeniny zahrňujú rovnako zlúčeniny, ktoré sa správajú ako agonisty β_3 receptoru a ako antagonisty β_1 a β_2 receptoru.

Výraz „farmaceutický,“ použitý v tomto texte ako adjektívum znamená nepoškodzujúci príjemcu, t.j. pacienta.

Výraz „prípravok,“ ako liečivý prípravok, znamená produkt obsahujúci účinnú zložku (zložky) (zlúčeninu všeobecného vzorca (I)) a inertnú prísadu (prísady) tvoriacu nosič, rovnako ako každý takýto produkt vzniknutý priamo alebo nepriamo kombináciou, komplexáciou alebo agregáciou dvoch alebo viacerých zložiek alebo pochádzajúcu z disociácie jednej alebo viacerých zložiek alebo vzniknutý ďalšími druhmi reakcií alebo interakciami jednej alebo viacerých zložiek. Liečivé prípravky podľa vynálezu zahrňujú každú kompozíciu pripravenú zmiešaním zlúčeniny podľa vynálezu a farmaceuticky prijateľného nosiča.

Výraz „jednoávková forma,“ sa vzťahuje na fyzikálne oddelené jednotky, vhodné ako jednotkové dávky pre človeka a pre zvieratá, kde každá jednotka obsahuje vopred určené množstvo účinnej zložky vypočítané kvôli poskytnutiu požadovaného terapeutického účinku v spojení s vhodným farmaceuticky prijateľným nosičom.

Pretože určité zlúčeniny podľa vynálezu obsahujú kyslé skupiny (napríklad karboxylovú skupinu), zlúčenina všeobecného vzorca (I) môže tvoriť farmaceuticky prijateľné adičné soli s bázami. Medzi tieto soli patria soli odvodené od anorganických báz ako je amoniak a hydroxidy alkalických kovov a hydroxidy kovov alkalických zemín, uhličitany, hydrogenuhličitany a podobne

a rovnako soli odvodené od bázičných organických amínov, ako sú alifatické a aromatické amíny, alifatické diamíny, hydroxyalkamíny a podobne.

Pretože určité zlúčeniny podľa vynálezu obsahujú bázičnú skupinu (napríklad amínovú skupinu), zlúčeniny všeobecného vzorca (I) môžu rovnako existovať vo forme farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinami. Uvedené soli zahŕňujú soli ako je salicylát, sulfát, pyrosulfát, hydrogénsulfát, siričitan, hydrogénsiričitan, fosforečnan, hydrogénfosforečnan, dihydrogénfosforečnan, metafosforečnan, pyrofosforečnan, chlorid, bromid, jodid, acetát, propionát, dekanóat, kaprylát, akrylát, mravčan, izobutyrát, heptanoát, propiolát, malonát, sukcinát, sebakát, fumarát, maleát, 2-bután-1,4-dioát, 3-hexín-2,5-dioát, benzoát, chlórbenzoát, hydroxybenzoát, metoxybenzoát, ftalát, xylénsulfonát, fenylacetát, fenylpropionát, fenylbutyrát, citrát, laktát, hipurát, β -hydroxybutyrát, glykolát, maleát, tartrát, metánsulfonát, propánsulfonát, naftalén-1-sulfonát, naftalén-2-sulfonát, mandelát a podobné soli. Výhodné adičné soli s kyselinami zahŕňujú hemifumarát, benzoát, salicylát, R-mandelát, hydrochlorid a glykolát.

Zistilo sa, že existujú rôzne stereoizomérmé formy zlúčeniny všeobecného vzorca (I). Uvedené zlúčeniny je možné pripraviť v racemickej forme a vhodne ich použiť ako také. Vynález preto zahŕňa racemáty, jednotlivé enantioméry, diastereoméry alebo ich zmesi. Pokiaľ nie je uvedené inak, kdekoľvek sa v tomto opise opisuje alebo uvádza zlúčenina podľa vynálezu, vždy sa v uvedenom opise alebo citácii chápu všetky racemické formy, jednotlivé enantioméry, diastereoméry alebo ich zmesi.

Rovnako sa zistilo, že zlúčenina všeobecného vzorca (I) môže existovať v rôznych tautomérmých formách, a všetky takéto tautomérmé formy vynález zahŕňa. Pokiaľ nie je uvedené inak, kdekoľvek sa v tomto opise opisuje alebo uvádza zlúčenina podľa vynálezu, vždy sa v uvedenom opise alebo citácii chápu všetky tautomérmé formy alebo ich zmesi.

Výhodné zlúčeniny podľa vynálezu

Niektoré zlúčeniny podľa vynálezu sú obzvlášť významné a výhodné. Nasledujúci prehľad predstavuje niekoľko skupín týchto výhodných zlúčenín. Tento prehľad je potrebné chápať tak, že každú z nižšie uvedených skupín je možné kombinovať s inými skupinami a tvoriť tak ďalšie skupiny výhodných zlúčenín.

a) A^1 , A^2 a A^3 znamenajú uhlík,

b) Het je vzhľadom k X v polohe orto,

c) Het je prípadne substituovaný jednou až troma skupinami nezávisle zvolenými zo skupiny zahrňujúcej halogén, hydroxy, oxo, kyano, nitro, fenyl, benzyl, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 halogénalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, COR^8 , CO_2R^8 , $CONR^8R^8$, NR^8R^8 , $NHCO(C_1-C_4alkyl)$, $NHCO(fenyl)$, $NHCO(benzyl)$, SR^8 , $SO(C_1-C_4alkyl)$, $SO_2(C_1-C_4alkyl)$, $SO_2(NR^8R^8)$, $OCO(C_1-C_4alkyl)$, OCO_2R^8 alebo $CONR^8R^8$, kde R^8 pri každom výskyte nezávisle znamená H alebo C_1 - C_4 alkylovú skupinu,

d) Het znamená prípadne substituovaný 5-členný, ne-benzokondenzovaný kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy nezávisle zvolené zo skupiny zahrňujúcej síru, kyslík a dusík,

e) Het znamená skupinu odvodenú zo skupiny zahrňujúcej furán, izotiazol, izoxazol, oxazol; a tiofén; kde uvedené Het skupiny sú prípadne substituované jednou skupinou zo skupiny zahrňujúcej fluór, metyl, kyano, SO_2NH_2 alebo $COCH_3$,

f) Het znamená skupinu zvolenú zo skupiny zahrňujúcej tién-2-yl, tién-3-yl, tiazol-2-yl, izoxazol-3-yl, izoxazol-5-yl a izotiazol-5-yl,

g) Het znamená skupinu tién-2-yl prípadne raz substituovanú skupinou zo skupiny zahrňujúcej fluór, metyl, kyano, SO_2NH_2 alebo $COCH_3$,

h) Het znamená skupinu tién-2-yl,

i) R^1 , R^{1a} a R^{1b} každý nezávisle znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 halogénalkyl alebo $SO_2(C_1-C_4alkyl)$,

j) R^1 znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, CF_3 , chlór alebo fluór,

k) R^1 znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, chlór alebo fluór,

l) R^1 znamená H alebo fluór,

m) R^1 znamená H,

n) R^{1a} znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, CF_3 , chlór alebo fluór,

o) R^{1a} znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, chlór alebo fluór,

p) R^{1a} znamená H,

q) R^{1b} znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, etyl, CF_3 , chlór alebo fluór,

r) R^{1b} znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej H, metyl, chlór alebo fluór,

s) R^{1b} znamená H,

t) R^2 znamená H alebo C_1 - C_4 alkylovú skupinu,

u) R^2 znamená H,

v) R^3 a R^4 každý nezávisle znamená H alebo C_1 - C_4 alkylovú skupinu,

w) R^3 znamená H alebo metylovú skupinu,

x) R^4 znamená H alebo metylovú skupinu,

y) R^3 a R^4 oba znamenajú metylovú skupinu,

z) R^8 nezávisle pri každom výskyte znamená H alebo C_1 - C_4 alkylovú skupinu,

aa) X znamená OCH_2 ,

bb) X^1 znamená väzbu, metylénovú alebo etylénovú skupinu,

cc) X^1 znamená metylénovú skupinu,

dd) X^2 je vzhľadom k X^1 v polohe para,

ee) X^2 znamená väzbu alebo O,

ff) X^2 znamená O alebo CH_2 ,

gg) X^2 znamená O,

hh) X^3 je prípadne substituovaný jednou až troma skupinami nezávisle zvolenými zo skupiny zahrňujúcej halogén, hydroxy, oxo, kyano, nitro, fenyl, benzyl, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 halogénalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, COR^8 , CO_2R^8 , $CONR^8R^8$, NR^8R^8 , $NHCO(C_1-C_4alkyl)$, $NHCO(fenyl)$, $NHCO(benzyl)$, SR^8 , $SO(C_1-C_4alkyl)$, $SO_2(C_1-C_4alkyl)$, $SO_2(NR^8R^8)$, $OCO(C_1-C_4alkyl)$, OCO_2R^8 alebo $CONR^8R^8$,

ii) X^3 znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej fenyl, pyridyl, tienyl alebo furyl, kde uvedené skupiny X^3 sú substituované jednou až troma skupinami zo skupiny zahrňujúcej fluór, chlór, kyano, hydroxy, metyl, etyl, trifluórmetyl, metoxy, etoxy, amino, CO_2CH_3 , $CO_2CH_2CH_3$, $CONR^8R^8$, SCH_3 , SCH_2CH_3 , $SOCH_3$, $SOCH_2CH_3$, SO_2CH_3 alebo $SO_2CH_2CH_3$,

jj) X^3 znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej fenyl, pyridyl, tienyl alebo furyl, kde uvedené skupiny X^3 sú substituované jednou až troma skupinami zo skupiny zahrňujúcej fluór, kyano, hydroxy, metyl, etyl, metoxy, etoxy, amino, CO_2CH_3 , $CO_2CH_2CH_3$, $CONH_2$, SCH_3 , SCH_2CH_3 , $SOCH_3$, $SOCH_2CH_3$, SO_2CH_3 alebo $SO_2CH_2CH_3$,

kk) X^3 znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej fenyl, pyridyl, tienyl alebo furyl, kde uvedené skupiny X^3 sú substituované jednou až troma skupinami zo skupiny zahrňujúcej fluór, amino, CO_2CH_3 , $CO_2CH_2CH_3$, kyano, $CONH_2$, SO_2CH_3 alebo $SO_2CH_2CH_3$,

ll) X^3 znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej fenyl, pyridyl a pyridaziny, kde uvedené skupiny X^3 sú substituované jednou alebo dvoma skupinami zo skupiny zahrňujúcej chlór, kyano, $CONH_2$ alebo SO_2CH_3 ,

mm) X^3 znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej fenyl, pyridyl, tienyl alebo furyl, kde uvedené skupiny X^3 sú substituované jednou skupinou zo skupiny zahrňujúcej kyano a $CONH_2$,

nn) X^3 znamená fenylovú alebo pyridylovú skupinu, kde uvedené skupiny

X^3 sú substituované jednou kyanovou skupinou alebo skupinou CONH_2 ,

oo) X^3 znamená pyridylovú skupinu substituovanú jednou kyanovou skupinou alebo skupinou CONH_2 ,

pp) X^3 znamená skupinu 5-kyano- alebo 5-karboxamido-pyridín-2-yl,

qq) X^3 znamená skupinu 4-kyano- alebo 4-karboxamidofenyl,

rr) X^3 znamená skupinu 3-kyano- alebo 3-karboxamidopyridín-2-yl,

ss) X^3 znamená skupinu 2-kyano- alebo 2-karboxamidofenyl,

tt) zlúčenina všeobecného vzorca (I) vo forme adičnej soli s kyselinou,

uu) zlúčenina všeobecného vzorca (I) vo forme hydrochloridovej soli,

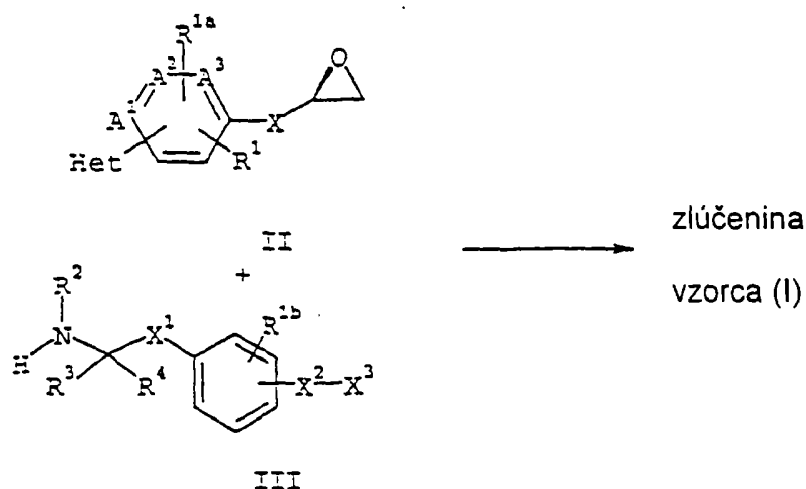
vv) zlúčenina všeobecného vzorca (I) vo forme glykolátovej soli,

ww) zlúčenina všeobecného vzorca (I) vo forme hemifumarátovej soli.

Spôsoby prípravy

Zlúčeninu všeobecného vzorca (I) je možné pripraviť spôsobom opísaným v nižšie uvedených schémach a príkladoch.

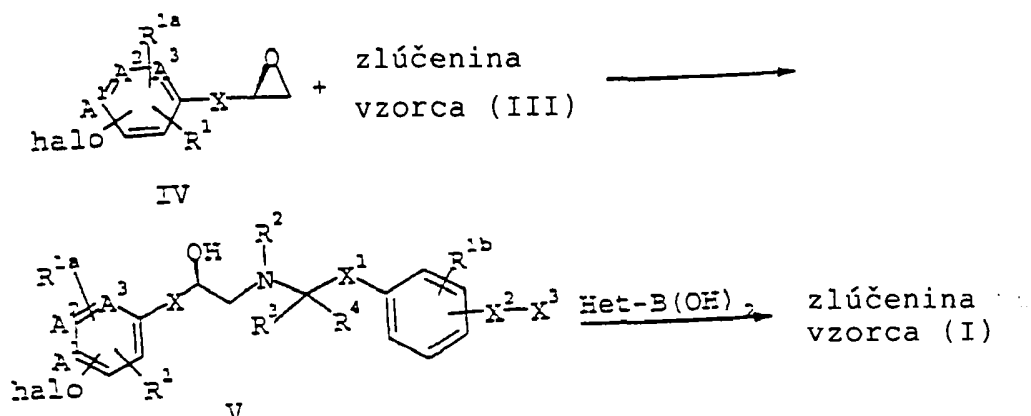
Schéma 1



Reakciu znázornenú na schéme 1 možno vykonať za podmienok odporúčaných v odbore na amináciu epoxidov. Napríklad epoxid všeobecného vzorca (II) je možné spojiť s aminom všeobecného vzorca (III) v nižšom alkohole, dimetylformamide, dimetylsulfoxide alebo acetóne, výhodne etanole, izopropanole, butanole alebo terc-butylalkohole, pri teplote miestnosti až pri teplote spätného toku reakčnej zmesi, výhodne v rozmedzí 40 °C až 90 °C. Reakciu možno rovnako vykonať za podmienok všeobecne opísaných v práci autorov Atkins a kol., Tet. Let., 27, 2451, 1986. Uvedené podmienky zahŕňujú zmiešanie reaktantov v prítomnosti trimetylsilylacetamidu v polárnom aprotickom rozpúšťadle ako je acetonitril, dimetylformamid, acetón, dimetylsulfoxid, dioxán, dietylenglykol(dimetyl)éter, tetrahydrofurán alebo v iných polárnych aprotických rozpúšťadlách, v ktorých sú reagujúce zložky rozpustné.

Zlúčeninu všeobecného vzorca (I) je možné rovnako pripraviť kondenzáciou podľa Suzukiho, ako je to znázornené v schéme 2.

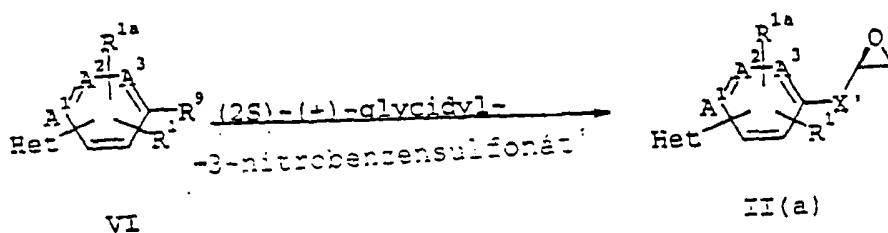
Schéma 2



Zlúčeninu všeobecného vzorca (IV) je možné podrobiť reakcii so zlúčeninou všeobecného vzorca (III) spôsobom opísaným vyššie a znázorneným v schéme 1. Zlúčenina všeobecného vzorca (V) (arylhálogenid) sa potom môže podrobiť reakcii s heteroarylboritou kyselinou, arylesterom kyseliny boritej alebo cyklickým arylesterom kyseliny boritej, výhodne s kyselinou arylboritou, za podmienok v odbore odporúčaných na kondenzáciu aromatických halogenidov s arylboritými kyselinami a ich derivátmi. Uvedená kondenzácia je v odbore všeobecne známa ako Suzukiho kondenzácia. Pracovníkom skúseným v odbore bude zrejmé, že v uvedenej Suzukiho kondenzácii je alternatívne možné namiesto arylhálogenidu použiť aryl-triflát.

Epoxidové východiskové zložky použité v spôsoboch podľa schém 1 a 2 je možné pripraviť spôsobmi v odbore známymi a uznávanými. Pozri napr. U.S. patent č. 4,663,334; európska patentová prihláška 171209; Korn a kol., J. Pharm. Sci., 69, 9, 1010 - 1013, 1980 a práce citované nižšie v časti zahrňujúcej prípravy opisujúce reprezentatívne a/alebo analogické spôsoby prípravy epoxidov všeobecného vzorca (II) a (IV). Kvôli znázorneniu, epoxidy všeobecného vzorca (II), kde X znamená OCH_2 alebo SCH_2 , je možné pripraviť spôsobom podrobnejšie uvedeným v schéme 3, kde R^9 znamená OH alebo SH a X' znamená OCH_2 alebo SCH_2 .

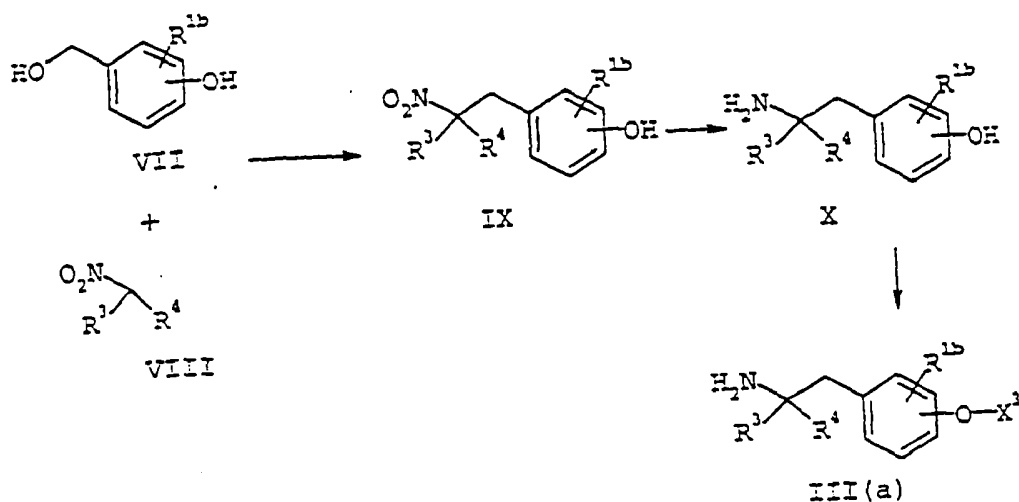
Schéma 3



Ekvimolárne množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) a (2S)-(+)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonát sa rozpustí v inertnom rozpúšťadle ako je acetón a reakčná zmes sa spracuje s miernym nadbytkom slabej bázy ako je uhličitan draselný. Suspenzia sa potom zahrieva 16 - 20 hodín za miešania pri teplote spätného toku a získa sa tak zlúčenina všeobecného vzorca (II(a)). Zlúčeniny všeobecného vzorca (IV), v ktorých X znamená OCH_2 alebo SCH_2 , je možné pripraviť analogickým spôsobom.

Východiskové amíny použité v spôsoboch podľa schém 1 a 2 (zlúčenina všeobecného vzorca (III)) možno rovnako pripraviť spôsobmi v odbore známymi a uznávanými. Napríklad amín všeobecného vzorca (III), v ktorom X^2 znamená O, je možné pripraviť spôsobom podrobnejšie znázorneným v schéme 4.

Schéma 4



Zlúčeninu všeobecného vzorca (IX) je možné pripraviť reakciou arylalkylalkoholu všeobecného vzorca (VII) s nadbytkom (5 mol/ekvivalent) zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII) spôsobmi v odbore všeobecne známymi (pozri napr. Sh. Prikl. Kin., 45, 1573 - 1577, 1972). Uvedenú reakciu je možné rovnako vykonať zmiešaním reagujúcich zložiek v aprotickom rozpúšťadle, výhodne v diglyme a prídavkom terc-butoxidu draselného (0,5 mol/ekvivalent). Reakčná zmes sa zvyčajne zahrieva pri teplote spätného toku až do odstránenia vody obsiahnutej v reakčnej zmesi (všeobecne 2 - 8 hodín). Zlúčeninu všeobecného vzorca (X) je potom možné pripraviť hydrogenáciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca (IX) s použitím vzácneho kovu ako katalyzátora. Hydrogenáciu je možné vykonať s použitím vodíka s tlakom 20 až 50 psi (137,9 až 344,7 kPa) (výhodne 50 psi, t.j. 344,7 kPa), s použitím rôznych rozpúšťadiel (výhodne metanol/kyselina octová) za rôznych teplôt (výhodne 50 °C) a s použitím rôznych katalyzátorov (výhodne 5 % paládia na uhlíku zvlhčeného etanolom denaturovaným toluénom) spôsobmi v odbore všeobecne známymi.

Pracovníkovi v odbore bude zrejmé, že zlúčeninu všeobecného vzorca (X) je možné kondenzovať s rôznymi halogenidmi a pripraviť tak požadované étery. Uvedenú kondenzáciu je možné vykonať spôsobmi v odbore všeobecne známymi, výhodne zmiešaním východiskových zložiek v N,N-dimetylacetamide a toluéne v prítomnosti uhličitanu draselného. Potom sa reakčná zmes zvyčajne zahrieva pri teplote 5 až 20 hodín kvôli uskutočneniu reakcie a kvôli odstráneniu vody obsiahnutej v reakčnej zmesi.

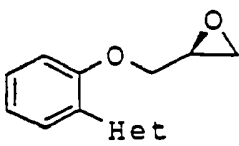
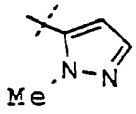
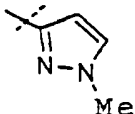
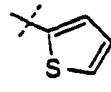
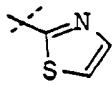
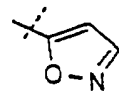
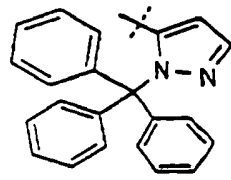
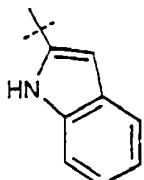
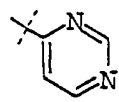
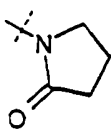
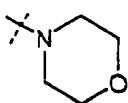
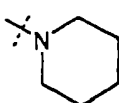
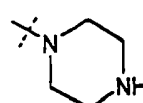
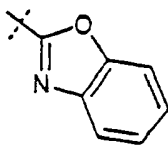
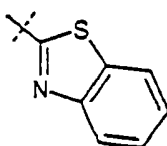
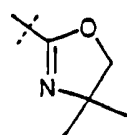
Zlúčeniny všeobecných vzorcov (VI), (VII) a (VIII) sú buď obchodne dostupné, sú v odbore známe, alebo je možné ich pripraviť spôsobmi v odbore známymi alebo opísanými v tomto opise.

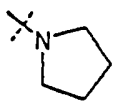
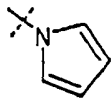
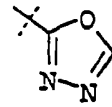
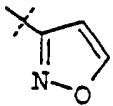
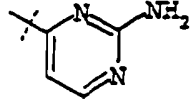
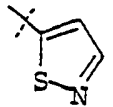
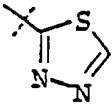
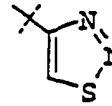
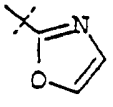
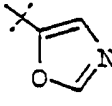
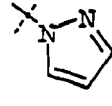
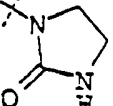
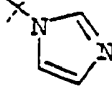
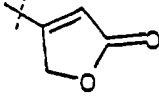
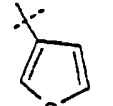
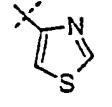
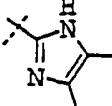
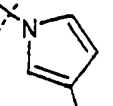
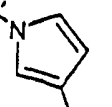
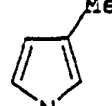
Nasledujúce prípravy, príklady a prípravky sú uvedené kvôli lepšiemu pochopeniu vynálezu. Ich uvedenie nemožno pokladať za akékoľvek obmedzenie vynálezu na uvedené príklady.

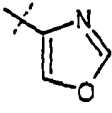
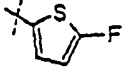
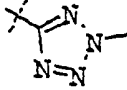
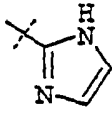
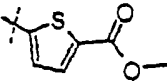
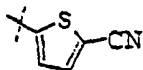
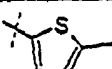
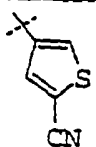
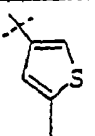
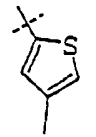
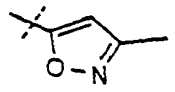
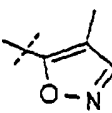
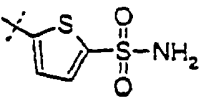
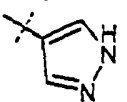
Priklady uskutočnenia vynálezu**Prípravy****Epoxidy všeobecných vzorcov (II) a (IV)**

Epoxidy 1 - 21, 23 - 54 a 56 - 74 sa pripraví na použitie v spôsobe podľa schémy 1. Epoxidy 22 a 55 sa pripraví na použitie v spôsobe podľa schémy 2. Uvedené epoxidy sú znázornené nižšie v tabuľkách 1 a 2.

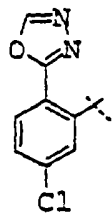
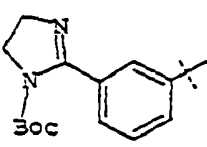
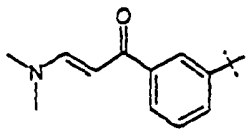
Tabuľka 1

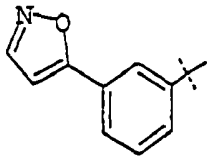
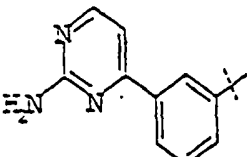
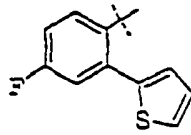
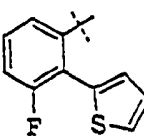
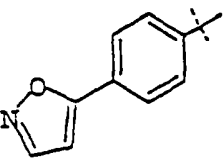
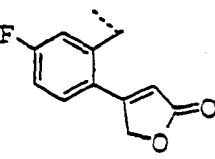
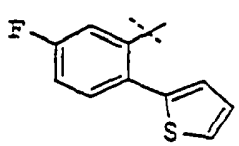
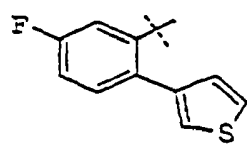
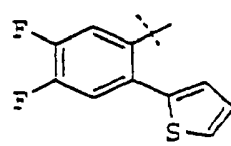
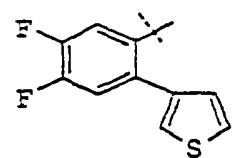
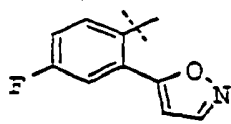
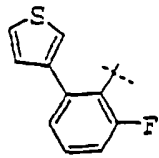
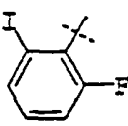
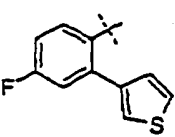
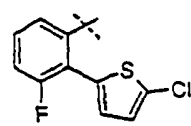
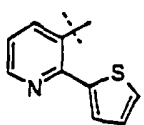
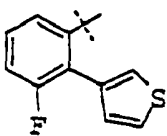
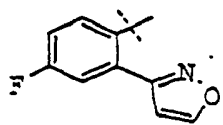
		
Het =	Het =	Het =
 1	 2	 3
 4	 5	 6
 7	 8	 9
 10	 11	 12
 13	 14	 15

		
15	17	18
		
21	22	23
		
27	28	29
		
32	33	34
		
35	36	38
		
40	41	43
		
45	46	47

		
54	58	62
		
63	64	65
		
66	67	68
		
69	70	71
		
72	73	74

Tabulka 2

		
Y =	Y =	Y =
		
19	20	24

 25	 26	 30
 31	 37	 39
 48	 49	 50
 51	 52	 53
 55	 56	 57
 59	 60	 61

Epoxid 1

Zmes 2-(1-metylpyrazol-5-yl)fenolu (4,65 mmol, 810 mg), (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu (5,58 mmol, 1,45 g), uhličitanu draselného (5,58 mmol, 771 mg) a acetónu (40 ml) sa zahrieva 16 hodín pri teplote spätného toku, potom sa ochladí na teplotu miestnosti a tuhé zložky sa odfiltrujú. Filtrát sa zahustí a prečistením surového produktu na silikagéli (40 % etylacetát/hexán) sa získa 956 mg titulného epoxidu.

Epoxid 2

K roztoku 2-(3-hydroxy-2-propén-1-ón-1-yl)fenolu (J. Am. Chem. Soc., 72, 3396, 1950) (15,4 mmol, 2,54 g) v metanole (7 ml) sa pridá metylhydrazin (23,2 mmol, 1,23 ml) a zmes sa zahrieva jednu hodinu pri 100 °C. Po ochladení sa reakčná zmes zriedi vodou (100 ml) a mieša sa jednu hodinu. Zrazenina sa odfiltruje a prečistením na silikagéli (30 % etylacetát/hexán) sa získa 811 mg 2-(1-metylpyrazol-3-yl)-fenolu.

Zmes 2-(1-metylpyrazol-3-yl)fenolu (4,59 mmol, 800 mg), (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu (5,51 mmol, 1,42 g), terc-butoxidu draselného (5,51 mmol, 515 mg) a tetrahydrofuránu sa zahrieva 16 hodín pri teplote spätného toku, potom sa ochladí na teplotu miestnosti a vleje sa do nasýteného vodného chloridu amónneho. Vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom (3x) a extrakty sa premyjú soľným roztokom, vysušia sa síranom horečnatým a zahustia sa vo vákuu. Prečistením surového produktu na silikagéli (40 % etylacetát/hexán) sa získa 785 mg titulného epoxidu.

Epoxid 6

Zmes 2-(pyrazol-5-yl)fenolu (Catalan a kol., J. Am. Chem. Soc., 114, 13, 5039 - 5048, 1992, 10 mmol, 1,60 g), trietylamínu (40,0 mmol, 5,6 ml) a acetonitrilu (55 ml) sa ochladí v ľadovom kúpeli v atmosfére N₂ a po kvapkách sa spracuje s chlórtrimetylsilánom (12,0 mmol, 1,52 ml). Po skončení prídavku sa chladiaci kúpeľ odstráni a reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri

teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes spracuje s tritylchloridom (10,0 mmol, 2,78 g) a mieša sa cez noc pri teplote miestnosti, načo sa zahrieva 1 hodinu pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes zahustí, spracuje sa s vodným hydrogénuhličitanom sodným a extrahuje sa etylacetátom (3 x 50 ml). Extrakty sa vysušia síranom horečnatým a zahustia sa na viskózný olej. Kryštalizáciou získaného oleja zo zmesi obsahujúcej 20 % etylacetátu/hexán sa získa 1,72 g N-trityl-2-(pyrazol-5-yl)fenolu.

Roztok tohto medziproduktového fenolu (4,27 mmol, 1,72 g) sa nechá reagovať s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom (4,27 mmol, 1,11 g) spôsobom v podstate rovnakým, aký je opísaný na prípravu epoxidu 2 s tým rozdielom, že vyššie uvedená reakčná zmes sa zahrieva 48 hodín pri teplote spätného toku a surový produkt sa prečistí kryštalizáciou z etylacetátu za výtlačku 860 mg titulného epoxidu.

Epoxid 7

Fenylhydrazín (476 mmol, 51,5 g) a 2-hydroxyacetofenón (476 mmol, 64,8 g) sa miešajú 6 hodín pri teplote spätného toku v suchom etanole (280 ml). Po ochladení sa kryštály odfiltrujú, premyjú sa chladným etanolom a vysušením vo vákuu pri 50 °C sa získa 73 g (68 %) hydrazónu, ktorý sa potom zmieša s chloridom nikelnatým (7 g) a zmes sa potom zahrieva 3 hodiny pri 240 °C v atmosfére dusíka. Po ochladení sa zmes suspenduje v dichlórmetáne (800 ml), soľ sa odstráni filtráciou a filtrát sa zahustí. Vzniknuté kryštály sa odfiltrujú, premyjú sa dichlórmetánom (50 ml) a vysušením vo vákuu pri 40 °C sa získa 16,1 g 2-(2-indolyl)fenolu (24 %). Získaný derivát fenolu sa podrobí reakcii s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom v podstate rovnakým spôsobom, aký je opísaný na prípravu epoxidu 1 a získa sa tak titulný epoxid.

Epoxid 8

3-hydroxyacetofenón (220 mmol, 30 g) sa mieša v zmesi dimetylformamid-dimetylacetal 5 hodín pri 70 °C, potom sa ochladí a

rekryštalizuje sa z dietyléteru. Získaný medziprodukt sa rozpustí v suchom etanole (200 ml) a pridá sa formamidín-acetát (0,61 mmol, 63,5 g). Potom sa v niekoľkých podieloch pridá roztok sodíka (0,61 mol, 14 g) v etanole (450 ml) a zmes sa zahrieva 18 hodín pri teplote spätného toku a potom sa odparí. Rekryštalizáciou z diizopropyléteru sa získa 3,6 g (10 %) 2-(pyrimidín-4-yl)fenolu vo forme tuhého produktu. Získaný derivát fenolu sa podrobí reakcii s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom v podstate rovnakým spôsobom aký je opísaný na prípravu epoxidu 1 a získa sa tak titulný epoxid.

Epoxid 19

Zmes hydrazidu kyseliny 4-chlór-2-hydroxybenzoovej (Chemical Abstracts, 93, 7808, 475 mg, 2,55 mmol) a trietylortomravčanu (3,6 ml) sa zahrieva 3,5 hodiny pri 130 °C. Po ochladení vznikne zrazenina, ktorá sa odfiltruje. Filtračný koláč sa rekryštalizuje z metanolu a získa sa tak 173 mg (35 %) 5-chlór-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenolu. Získaný derivát fenolu sa potom podrobí reakcii s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom v podstate rovnakým spôsobom, aký je opísaný na prípravu epoxidu 1 a získa sa tak 170 mg (69 %) titulného epoxidu.

Epoxid 20

Zmes metyl-3-hydroxybenzoátu (5,48 g, 36,0 mmol) a 1,2-diaminoetán-monotosylátu (9,85 g, 42,4 mmol) sa zahrieva 7 hodín pri 210 °C. Po ochladení sa zmes mieša s vodným hydroxidom sodným (2 mol/l) a extrahuje sa etylacetátom. Zrazenina, ktorá sa vytvorí vo vodnej vrstve, sa odfiltruje a vysušením vo vákuu sa získa 1,3 g (22 %) 2-(3-hydroxyfenyl)imidazolínu.

K roztoku 2-(3-hydroxyfenyl)imidazolínu (0,895 g, 5,52 mmol) v tetrahydrofuráne (11 ml) sa pridá voda (11 ml), uhličitan draselný (1,5 g, 10,8 mmol) a potom di-terc-butyldikarbonát (1,2 g, 5,5 mmol). Získaná zmes sa mieša cez noc a potom sa pridá ďalší di-terc-butyldikarbonát (120 mg) a v miešaní sa pokračuje ďalších niekoľko hodín. Potom sa zmes zriedi vodou a

extrahuje sa etylacetátom. Organická vrstva sa premyje soľným roztokom, vysuší sa síranom sodným a zahustí sa za zníženého tlaku. Prečistením zvyšku chromatografiou na silikagéli s použitím dichlórmetánu/etanolu (gradientová elúcia v pomere do 20 : 1) sa získa 615 mg *tert*-butyl-(2-{3-hydroxyfenyl}imidazolín-1-yl)karboxylátu (42 %). Získaný Boc-chránený produkt (610 mg, 2,33 mmol) sa nechá reagovať s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom v podstate rovnakým spôsobom, aký je opísaný na prípravu epoxidu 1 a získa sa tak 720 mg (97 %) titulného epoxidu.

Epoxid 22

Zmes 2-jódfenolu (5,00 g, 22,7 mmol), (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu (5,89 g, 22,7 mmol) a uhličitanu draselného (3,44 g, 24,9 mmol) v metyl(etyl)ketóne (150 ml) sa zahrieva 18 hodín pri teplote spätného toku. Po ochladení sa soli odstránia filtráciou. Filtračný koláč sa dôkladne premyje dichlórmetánom a spojené filtráty sa odparia. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou na silikagéli s použitím gradientovej elúcie zmesou hexán-hexán/etylacetát (100 až 90 : 10).

Epoxid 23

K 200 ml metanolu sa pridá sodík (1,21 g, 52,6 mmol) a pripraví sa tak roztok metoxidu sodného. Po prídavku guanidín-hydrochloridu (12,41 g, 129,9 mmol) a 3-(dimetylamino)-1-(2-hydroxyfenyl)-2-propén-1-ónu (5,0 g, 26,15 mmol; J. Heterocyclic Chem., 14, 345, 1977) sa zmes zahrieva cez noc pri teplote spätného toku. Potom sa rozpúšťadlo odstráni za zníženého tlaku a zvyšok sa spracuje s vodou. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a vysušením vo vákuu sa získa 4,25 g 2-amino-4-(2-hydroxyfenyl)pyrimidínu (87 %). Získaný pyrimidínový prekurzor sa nechá reagovať s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom v podstate rovnakým spôsobom, aký je opísaný na prípravu epoxidu 1 a získa sa tak 2,05 g titulného epoxidu (37,5 %).

Epoxid 24

Zmes 3-hydroxyacetofenónu (20,0 g, 146,9 mmol) a N,N-dimetylformamid-dimetylacetalu (26,26 g, 220,4 mol) sa zahrieva cez noc pri 100 °C. Nadbytok acetalu sa potom odstráni za zníženého tlaku a chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi dichlórmétan : etanol 9 : 1 sa získa 3-(dimetylamino)-1-(3-hydroxyfenyl)-2-propén-1-ón (10,32 g, 37 %). Tento medziproduktový enón sa nechá reagovať s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom v podstate rovnakým spôsobom, aký je opísaný na prípravu epoxidu 1 a získa sa tak 5,02 g titulného epoxidu (78 %).

Epoxid 25

Roztok 3-(dimetylamino)-1-(3-hydroxyfenyl)-2-propén-1-ónu (2,2 g, 11,5 mmol) a hydroxylamín-hydrochloridu (1,17 g, 16,8 mmol) v 45 ml dioxánu/vody v pomere 1 : 1 sa zahrieva 2 hodiny pri 60 °C. Reakčná zmes sa potom vleje do ľadovej vody a zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysušením vo vákuu sa získa 1,4 g 3-(5-izoxazolyl)fenolu (75,5 %). Získaný derivát fenolu sa podrobí reakcii s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom v podstate rovnakým spôsobom, aký je opísaný na prípravu epoxidu 1 a získa sa tak 1,33 g titulného epoxidu (70 %).

Epoxid 26

2-amino-4-(3-hydroxyfenyl)pyrimidín, ktorý sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom, aký je opísaný na prípravu 2-amino-4-(2-hydroxyfenyl)pyrimidínu, sa podrobí reakcii s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom v podstate rovnakým spôsobom, aký je opísaný na prípravu epoxidu 1 a získa sa tak titulný epoxid.

Epoxid 30

K dioxánu (113 ml) sa pridá 2-metoxy-5-fluórfenylboritá kyselina (4,25 g,

24,9 mmol), 2-brómtiofén (3,65 g, 22,7 mmol, 0,9 ekv.) a uhličitan draselný (2 mol/l, 37 ml). Potom sa pridá tetrakis(trifenylfosfin)paládium (0) (0,03 ekv.) a výsledná zmes sa zahrieva 3 hodiny pri 85 °C. Potom sa reakčná zmes vleje do etylacetátu a vody. Vodná vrstva sa dvakrát extrahuje etylacetátom. Organické vrstvy sa spoja, vysušia sa síranom sodným, zahustia sa na hnedý olej a prečistením získaného zvyšku rýchlou chromatografiou zmesou 20 % toluén/hexány sa získa 11,5 g 2-(tién-2-yl)-4-fluóranizolu (90 %).

Vyššie pripravený chránený produkt (11,0 g, 52,8 mmol) sa potom demetyluje s použitím 110 g čistého pyridín-hydrochloridu pri 200 °C 3 hodiny. Potom sa reakčná zmes vleje do zmesi ľad/voda a pridá sa etylacetát. Potom sa vrstvy oddelia a organická vrstva sa premyje vodou, vysuší sa síranom sodným a zahustí sa na hnedý tuhý zvyšok. Prečistením uvedeného zvyšku rýchlou chromatografiou zmesou etylacetát/hexány v pomere 1 : 3 sa získa 7,82 g 2-(tién-2-yl)-4-fluórfenolu (77 % výťažok). Získaný derivát fenolu sa podrobí reakcii s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom v podstate rovnakým spôsobom, aký je opísaný na prípravu epoxidu 1 a získa sa tak titulný epoxid.

Epoxid 31

Epoxid 31 sa pripraví z 2-metoxy-6-fluórfenylboritej kyseliny a 2-brómtiofénu spôsobom v podstate podobným spôsobu opísanému na prípravu epoxidu 30.

Epoxid 33

Zmes 2-metoxybenzaldehydu (10,0 g, 73,4 mmol), tosylmetylizokyanidu (14,34 g, 73,4 mmol) a uhličitanu draselného (10,14 g, 73,4 mmol) v 220 ml metanolu sa zahrieva 6 hodín pri teplote spätného toku. Potom sa rozpúšťadlo odstráni za zníženého tlaku a zvyšok sa vleje do ľadovej vody (800 ml). Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysušením vo vákuu sa získa 9,05 g 5-(2-metoxyfenyl)oxazolu (70 %).

K chladnému roztoku (0 °C) vyššie uvedeného oxazolu (3,0 g, 17,1

mmol) v dichlórmétáne (215 ml) sa potom pomaly pridá bromid boritý (1 mol/l v dichlórmétáne, 36 ml). Reakčná zmes sa mieša cez noc a potom sa opatrne pridá ľadová voda (50 ml). Vodná vrstva sa extrahuje dichlórmétánom (50 ml) a spojené organické vrstvy sa vysušia síranom sodným a zahustia sa za zníženého tlaku. Pridavkom dichlórmétánu (70 ml) vznikne zrazenina, ktorá sa odfiltruje, zahreje sa s dichlórmétánom (15 ml) a ďalšou filtráciou sa získa 3,16 g 2-(5-oxazolyl)fenolu. Získaný derivát fenolu sa podrobí reakcii s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom v podstate rovnakým spôsobom, aký je opísaný na prípravu epoxidu 1 a získa sa tak 400 mg titulného epoxidu (9,5 %).

Epoxid 34

Kyselina 2-metoxyfenylboritá (2 ekv.) a pyrazol (1 ekv.) sa podrobia kondenzácii katalyzovanej octanom medňatým, ako je opísané v Tetrahedron Lett., 39, 2941 - 2944, 1998 a produkt sa podrobí demetylácii spracovaním s bromidom boritým v dichlórmétáne (pozri napr. Synth. Commun., 27, 20, 3581 - 3590, 1997) za výťažku 2-(pyrazol-1-yl)fenolu. Získaný derivát fenolu sa podrobí reakcii s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom v podstate rovnakým spôsobom, aký je opísaný na prípravu epoxidu 1 a získa sa tak titulný epoxid.

Epoxid 35

2-(imidazolidín-2-ón-1-yl)anizol (Ger. Offen., 1997, DE 2528079) sa podrobí demetylácii bromidom boritým a získaný 2-(imidazolidín-2-ón-1-yl)fenol sa podrobí reakcii s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom v podstate rovnakým spôsobom, aký je opísaný na prípravu epoxidu 1 a získa sa tak titulný epoxid.

Epoxid 36

2-(imidazol-1-yl)anizol (L. M. Sitkina, A. M. Simonov, Khim. Geterotsikl. Soedin., 1966, 143) sa podrobí demetylácii bromidom boritým a získaný 2-(imidazol-1-yl)fenol sa podrobí reakcii s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom

v podstate rovnakým spôsobom, aký je opísaný na prípravu epoxidu 1 a získa sa tak titulný epoxid.

Epoxid 37

3-(dimetylamino)-1-(4-hydroxyfenyl)-2-propén-1-ón sa pripraví zo 4-hydroxyacetofenónu spôsobom v podstate rovnakým ako je spôsob opísaný na prípravu 3-(dimetylamino)-1-(3-hydroxyfenyl)-2-propén-1-ónu (epoxid 24). 4-(5-izoxazoly)fenol sa pripraví z 3-(dimetylamino)-1-(4-hydroxyfenyl)-2-propén-1-ónu spôsobom v podstate rovnakým aký je opísaný na prípravu 3-(5-izoxazoly)fenolu (epoxid 25). Získaný derivát fenolu sa podrobí reakcii s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom v podstate rovnakým spôsobom, aký je opísaný na prípravu epoxidu 1 a získa sa tak titulný epoxid.

Epoxid 45

K suspenzii hydroxylamín-hydrochloridu (1,22 g, 17,6 mmol) v anhydride kyseliny octovej (7,7 ml) sa pridá 2-(3-formyl-1-pyrolyl)fenol (3 g, 16 mmol) a trietylamín (17,6 mmol) a zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa zmes zahrieva pri teplote spätného toku 5 hodín, zahustí sa, rozpustí sa v 50 ml etanolu a potom sa mieša 10 minút s 50 ml vodného roztoku hydroxidu sodného 2 mol/l. Po neutralizácii vodnou kyselinou chlorovodíkovou a po extrakcii etylacetátom sa organická vrstva vysuší a zahustí sa. Prečistením zvyšku chromatografiou (toluén/etanol 9 : 1) sa získa 2-(3-kyano-1-pyrolyl)fenol (2,4 g, 92 %). Získaný derivát fenolu sa podrobí reakcii s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom v podstate rovnakým spôsobom, aký je opísaný na prípravu epoxidu 1 a získa sa tak titulný epoxid.

Epoxid 47

K 2-(3-formyl-1-pyrolyl)fenolu (2,9 g, 15,5 mmol) v 50 ml suchého tetrahydrofuránu sa pridá kyanotrihydrogénboritan sodný (1,94 g, 3 mmol) a

fluorid boritý-dietyleterát (5,7 ml, 47 mmol). Získaný roztok sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa pridá nasýtený hydrogénuhličitan sodný (100 ml) a získaná zmes sa mieša 1 hodinu a potom sa extrahuje terc-butyl(metyl)éterom. Organická vrstva sa potom vysuší, zahustí sa a prečistením zvyšku chromatografiou (toluén/etanol 9 : 1) sa získa 2-(3-metyl-1-pyrolyl)fenol (300 mg, 11 %). Získaný derivát fenolu sa podrobí reakcii s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom v podstate rovnakým spôsobom, aký je opísaný na prípravu epoxidu 1 a získa sa tak titulný epoxid.

Epoxid 48

2-bróm-5-fluórfenol (0,87 ml, 7,9 mmol) a kyselina 2-tiofénboritá (2,02 g, 15,8 mmol) sa rozpustia 100 ml dioxánu. Získaný roztok sa prepláchnie argónom a potom sa pridá tetrakis(trifenyľfosfín)paládium (456 mg, 0,395 mmol) a 2 ml vodného roztoku uhličitanu sodného 2 mol/l (20 mmol). Po opätovnom prepláchnutí argónom sa zmes zahrieva pod spätným chladičom 15 hodín pri 100 °C. Potom sa roztok nechá vychladnúť na teplotu miestnosti a zmes sa prefiltruje. Filtrát sa potom odparí a zvyšok sa vyberie do dichlórmétánu a extrahuje sa vodou. Organická vrstva sa vysuší síranom sodným a potom sa zahustí. Prečistením zvyšku chromatografiou (CH₂Cl₂/EtOH gradientová elúcia 100 : 0 až 98 : 2) sa získa 1,13 g 2-(tién-2-yl)-5-fluórfenolu (74 %).

Reakciou 2-(tién-2-yl)-5-fluórfenolu s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom spôsobom opísaným na prípravu epoxidu 1 sa získa titulný epoxid.

Epoxidy 49 - 51

2-bróm-5-fluórfenol sa kondenzuje s kyselinou tiofén-3-boritou; 2-bróm-4,5-difluórfenol sa kondenzuje s kyselinou tiofén-2-boritou a 2-bróm-4,5-difluórfenol sa kondenzuje s kyselinou tiofén-3-boritou, v Suzukiho reakciách spôsobmi v podstate opísanými na prípravu epoxidu 48 a získajú sa tak v príslušnom poradí 2-(tién-3-yl)-5-fluórfenol; 2-(tién-2-yl)-4,5-difluórfenol; a 2-

(tién-3-yl)-4,5-difluórfenol. Uvedené fenolové deriváty sa potom podrobia reakcii s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom v podstate rovnakým spôsobom, ako je spôsob opísaný na prípravu epoxidu 1 za výťažku titulných epoxidov.

Epoxidy 52 a 61

K roztoku 6-fluórchróman-4-ónu (21,0 g, 126 mmol) v kyseline octovej (105 ml) sa pridá bróm (6,5 ml, 126 mmol) takou rýchlosťou, aby teplota nestúpila nad 25 °C. Po skončenom prídavku sa reakčná zmes mieša 2 hodiny a potom sa vleje do 1 litra ľadu. Získaná zmes sa mieša cez noc. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a vnesie sa kvôli spracovaniu do sušiarne a získa sa tak 21 g 3-bróm-6-fluórchróman-4-ónu.

Podiel produktu uvedeného vyššie (14 g, 57 mmol) sa rozpustí v trietylamine (100 ml) a mieša sa 2 hodiny pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes ochladí a zahustí sa, vyberie sa do chloroformu, premyje sa vodnou kyselinou chlorovodíkovou 2 mol/l a vodou. Organická vrstva sa vysuší síranom sodným a zahustí sa. Zvyšok obsahujúci produkt sa spracuje kryštalizáciou z horúceho etylacetátu.

Podiel vyššie pripraveného produktu (6-fluórchromén-4-ón, 5,25 g, 32,0 mmol) a hydroxylamín-hydrochlorid (4,65 g, 67,2 mmol) sa rozpustí v etanole (180 ml) a získaná zmes sa zahreje na teplotu spätného toku. Reakčná zmes sa mieša 18 hodín a potom sa ochladí a zahustí sa. Zvyšok sa vyberie do toluénu a filtráciou sa získa 690 mg 4-fluór-2-(izoxazol-5-yl)fenolu a z filtrátu sa získa 594 mg 4-fluór-2-(izoxazol-3-yl)fenolu. Získané fenolové deriváty sa každý samostatne nechajú reagovať s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom v podstate rovnakým spôsobom, ako je spôsob opísaný na prípravu epoxidu 1 za výťažku titulných epoxidov.

Epoxid 53

2-fluór-6-(tién-3-yl)anizol sa pripraví z 2-fluór-6-jódanizolu (1,35 g, 5,36 mmol) Suzukiho kondenzáciou s kyselinou tiofén-4-boritou vykonanou

všeobecným spôsobom opísaným v nižšie v typickom spôsobe 4(b); výťažok: 1,05 g (94 %).

2-fluór-6-(tién-3-yl)fenol sa pripraví z anizolu (1,0 g, 4,8 mmol) miešaním cez noc s nadbytkom bromidu boritého v dichlórmétáne. Surový fenol (1,1 g) sa použije v nasledujúcom stupni bez ďalšieho čistenia.

K roztoku 2-fluór-6-(tién-3-yl)fenolu (0,44 g, 2,26 mmol) a (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu (0,587 g, 2,26 mmol) v suchom tetrahydrofuráne (20 ml) sa pridá hydrid sodný (0,18 g, 4,5 mmol, 60 % v oleji), ktorý sa predtým niekoľkokrát premyl hexánom v atmosfére argónu. Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti, potom sa reakcia preruší zaliatím ľadovo chladnou vodou, zriedi sa soľným roztokom a extrahuje sa etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší síranom sodným, zahustí sa za zníženého tlaku a prečistením zvyšku chromatografiou (silikagél, dichlórmétán) sa získa 65 mg (11 %) titulného epoxidu.

Epoxid 54

Zmes 2-bróm-1-(2-benzyloxyfenol)etanónu (10,0 g, 32,77 mmol; pripraví sa spôsobom opísaným v J. Med. Chem., 35, 3045, 1992) a mravčanu sodného (4,46 g, 65,6 mmol) v suchom DMF (100 ml) sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa táto zmes vleje do vody (400 ml) a extrahuje sa dichlórmétanom (2 x 100 ml). Spojené extrakty sa vysušia síranom sodným a zahustia sa za zníženého tlaku.

Zvyšok sa rozpustí v kyseline octovej (100 ml), spracuje sa s octanom amónnym (12,62 g, 163,7 mmol) a potom sa zmes zahrieva 3 hodiny. Po ochladení sa zmes zriedi vodou (400 ml) a extrahuje sa dichlórmétanom (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (2 x 100 ml), vysušia sa síranom sodným a zahustia sa vo vákuu. Chromatografiou zvyšku (silikagél, dichlórmétán) sa získa 4-(2-benzyloxyfenyl)oxazol (1,99 g, 24 %).

K roztoku vyššie uvedeného oxazolu (1,99 g, 7,92 mmol)

v dichlórmétáne (20 ml) sa pridá 10 % paládium na uhlíku (1,99 g). Zmes sa vnesie do atmosféry vodíka a mieša sa cez noc pri teplote miestnosti a potom sa prefiltruje cez Celit. Odstránením rozpúšťadla za zníženého tlaku sa získa 2-(oxazol-4-yl)fenol (1,15 g, 90 %), ktorý sa použije v nasledujúcom stupni bez ďalšieho čistenia.

Titulný epoxid (1,05 g, 72 %) sa pripraví z vyššie uvedeného fenolu (1,08 g, 6,7 mmol) a (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu spôsobom v podstate rovnakým ako je spôsob opísaný na prípravu epoxidu 1.

Epoxid 55

K roztoku 2-fluór-6-jódanizolu (Justus Liebigs, Ann. Chem., 746, 134, 1971, 4,31 g, 17,1 mmol) v dichlórmétáne (35 ml) sa pridá roztok boritého 1 mol/l v dichlórmétáne (18,2 ml). Nad získanú zmes sa zavedie atmosféra argónu a zmes sa mieša 4 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa zmes vleje do nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom sodným a zahustením za zníženého tlaku sa získa 2-fluór-6-jódfenol (4,2 g).

Titulný epoxid (4,44 g, 86 %) sa pripraví z vyššie uvedeného fenolu a (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátu spôsobom v podstate rovnakým ako je spôsob opísaný na prípravu epoxidu 1 s tou výnimkou, že sa ako rozpúšťadlo použije butanón.

Epoxidy 56 - 60

Epoxidy 56, 57, 58, 59 a 60 sa pripravajú v príslušnom poradí z kyseliny 2-metoxy-5-fluórfenylboritej a 3-bróm-tiofénu; kyseliny 2-metoxy-6-fluórfenylboritej a 5-chlór-2-brómtiofénu; kyseliny 2-metoxyfenylboritej a 2-bróm-5-fluórtiofénu; kyseliny (3-metoxypyridín-2-yl)boritej a 2-brómtiofénu; a z 2-metoxy-6-fluórfenyllovanej zlúčeniny a 3-brómtiofénu, spôsobom v podstate podobným spôsobu opísanému na prípravu epoxidu 30.

Epoxid 62

Kaša obsahujúca 2-kyanofenol (25 g, 209,87 mmol), trietylamín-hydrochlorid (43,3 g, 314,81 mmol) a azid sodný (20,5 g, 314,81 mmol) v toluéne (200 ml) sa zahreje na teplotu spätného toku zmesi a potom sa zmes mieša pri teplote spätného toku 15 hodín. Potom sa zmes ochladí a premyje sa vodou (200 ml). Vodná vrstva sa premyje éterom (100 ml), okyslí sa koncentrovanou HCl a vzniknutý tuhý podiel sa odfiltruje. Tuhý podiel sa dvakrát premyje vodou (200 ml) a vysušením vo vákuu pri 100 °C prebiehajúcim 15 hodín sa získa 33,05 g 2-(tetrazol-3-yl)fenol (97 %).

2-(tetrazol-3-yl)fenol (32,8 g, 202,3 mmol) sa rozpustí v dimetylformamide (100 ml) a vode (25 ml) a ochladí sa ľadom. Potom sa pridá hydroxid sodný (8,49 g, 212,3 mmol) vo vode (20 ml) a roztok sa ohreje na teplotu miestnosti. Po 30 minútach sa pridá čistý jódmetán (31,58 g, 222,5 mmol). Roztok sa potom mieša 15 hodín a potom sa zriedi etylacetátom (300 ml) a vodou (500 ml). Vodná vrstva sa trikrát premyje etylacetátom (300 ml) a organické podiely sa spoja, trikrát sa premyjú vodou (1 l), raz soľným roztokom (1,2 l), vysušia sa síranom horečnatým, prefiltrujú sa a zahustia sa vo vákuu. Prečistením tuhého zvyšku rýchlou chromatografiou (gradientovou elúciou zmesou 80 % hexán : 20 % etylacetát až 50 % hexán : 50 % etylacetát ako mobilnou fázou) sa získa 23,5 g 2-(1-metyltetrazol-3-yl)fenolu (66 %).

2-(1-metyltetrazol-3-yl)fenol (0,25 g, 1,54 mmol), (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonát (0,42 g, 1,62 mmol) a uhličitan draselný (0,45 g, 3,23 mmol) sa rozpustia v metyl(etyl)ketóne (2 ml), zmes sa zahreje na teplotu spätného toku zmesi a potom sa mieša pri teplote spätného toku 15 hodín. Potom sa kaša ochladí, prefiltruje sa a zahustí sa vo vákuu. Tuhý zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou na stĺpci (gradientová elúcia zmesou 80 % hexán : 20 % etylacetát až 50 % hexán : 50 % etylacetát) ako mobilnou fázou sa získa 270 mg (75 %) titulóneho epoxidu. FDMS $m/e = 233 (M^+ + 1)$.

Epoxid 63

Titulný epoxid sa pripraví z 2-hydroxybenzaldehydu a glyoxalu spôsobom opísaným v Eur. J. Med. Chem., 33, 181 - 187, 1998. Získaný derivát fenolu sa podrobí reakcii s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom vykonanej v podstate spôsobom opísaným na prípravu epoxidu 1 s tým, že titulný epoxid sa podrobí prečisteniu uvedenému v tomto príklade.

Epoxid 64

2-tienyl-1-metoxybenzén (10 g, 53 mmol) sa ochladí na -78°C v suchom tetrahydrofuráne (265 ml) za miešania v atmosfére dusíka. Potom sa pomaly pridá butyllítium v hexánoch (1,6 mol/l, 59 mmol, 1,1 ekv.) a vzniknutá zmes sa mieša za chladenia 1 hodinu. Potom sa pridá chlórmetylmrvčan (4,1 ml, 53 mmol, 1,0 ekvivalentu) a reakčná zmes sa mieša za chladenia ďalšiu jednu hodinu. Potom sa zmes nechá ohriať na teplotu miestnosti a reakcia sa preruší zaliatím nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu a etylacetátom. Vrstvy sa oddelia a organická fáza sa premyje soľným roztokom, vysuší sa síranom sodným a zahustí sa. Prečistením zvyšku rýchlou chromatografiou pomocou zmesi 5 % etylacetát/hexány sa získa 7,9 g 2-(5-metoxykarbonyltien-2-yl)-1-metoxybenzénu (61 %).

Demetyláciou 2-(5-metoxykarbonyltien-2-yl)-1-metoxybenzénu pomocou bromidu boritého sa získa 1-(5-metoxykarbonyltien-2-yl)fenol. Pripravený derivát fenolu sa podrobí reakcii s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom vykonanej v podstate spôsobom opísaným na prípravu epoxidu 1 za výťažku titulného epoxidu.

Epoxid 65

Roztok 5-brómtiofén-2-karbonitrilu (1,25 g, 6,65 mmol) v 50 ml dioxánu sa odplyní argónom, potom sa pridá tetrakis(trifenylfosfin)paládium (0) (768 mg, 0,665 mmol) a zmes sa mieša 5 minút. Potom sa postupne pridá kyselina 2-metoxybenzénboritá (2,02 g, 13,3 mmol) a 2N vodný roztok uhličitanu sodného

(13,3 ml) a zmes sa mieša 16 hodín pri 85 °C. Potom sa zmes spracuje extrakciou (2 x 50 ml dichlórmétanu a 2 x 30 ml vody). Organická fáza sa vysuší síranom sodným, prefiltruje sa a odparí sa. Zvyšok (4,05 g) sa prečistí rýchlou chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého (mobilná fáza v gradientovej elúcii: 100 % hexán > hexán/etylacetát 96 : 4) a získa sa tak 1,37 g 2-(5-kyanotién-2-yl)anizolu (96 %). $M^+ = 215$.

Dokonale premiešaná zmes 2-(5-kyanotién-2-yl)anizolu (1,2 g, 5,9 mmol) a pyridínium-hydrochloridu (13,7 g, 119 mmol) sa zahrieva 1 hodinu pri 210 °C v atmosfére argónu. Zmes sa potom ochladí na teplotu miestnosti, pridá sa zmes vody a etylacetátu v pomere 1 : 1 kvôli rozrušeniu a rozpusteniu tuhého koláča vzniknutého v priebehu reakcie. Kaša sa potom prevedie do oddeľovacieho lievika a pridáva sa dichlórmétán až do dosiahnutia vyššej hustoty organickej fázy ako vodnej fázy (organická fáza = spodná fáza). Organická fáza obsahuje požadovaný produkt a oddelí sa. Zvyšná vodná fáza sa dodatočne dvakrát extrahuje dichlórmétanom a spojené organické vrstvy sa vysušia síranom sodným a odparia sa. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého (mobilná fáza v gradientovej elúcii: 100 % hexán > hexán/etylacetát 8 : 2) a získa sa tak 973 mg 2-(5-kyanotién-2-yl)fenolu (87 %). $M^+ = 201$.

K roztoku 2-(5-kyanotién-2-yl)fenolu (970 mg, 4,819 mmol) v 20 ml suchého 2-butanónu sa postupne pridá (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonát (1,25 g, 4,82 mmol) a uhličitan draselný (732 mg, 5,30 mmol). Zmes sa mieša 48 hodín pri 75 °C a potom sa zriedi etylacetátom a extrahuje sa vodným hydroxidom sodným 2 mol/l (2 x 30 ml) a vodou (1 x 30 ml). ($M^+ = 257$).

Epoxidy 66 - 70

Epoxidy 66 - 70 sa pripravujú spôsobom v podstate podobným spôsobu opísanému na prípravu epoxidu 65. Východiskové halogéntiofény použité na prípravu epoxidov 65 - 70 sú opísané v literatúre, pozri napr. J. Mater. Chem., 5, 4, 653 - 661, 1995; J. Chem. Soc., Perkin Trans., 2, 5, 625 - 630, 1982;

Chem. Scr., 5, 5, 217 - 226, 1974; Bull. Soc. Chim. Fr., 11, 4115 - 4120, 1967; Bull. Soc. Chim. Fr., 11, 4121 - 4126, 1967; Bull. Inst. Chem. Res., 52, 3, 561 - 565, 1974; J. Med. Chem., 43, 16, 3168 - 3185, 2000; Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 5, 415 - 418, 2000 a JP 08311060.

Epoxid 73

25 ml roztoku kyseliny 2-metoxyfenylboritej (1,2 g, 7,5 mmol) a 5-brómtién-2-ylsulfónamidu (1,2 g, 5 mmol) v propán-1-ole sa mieša v atmosfére N_2 pri teplote miestnosti. Potom sa pridá octan paládnatý (56 mg, 0,25 mmol), trifenyľfosfín (200 mg, 0,75 mmol), vodný Na_2CO_3 2 mol/l (3 ml, 6 mmol) a 7 ml H_2O a získaná zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku (približne 88 °C) 1 hodinu. Potom sa reakčná zmes ochladí, zriedi sa etylacetátom, premyje sa soľným roztokom a soľný roztok sa späťne extrahuje etylacetátom. Extrakty sa spoja, premyjú sa vodným $NaHCO_3$, soľným roztokom, vysušia sa (Na_2SO_4), prefiltrujú sa a filtrát sa zahustí. Prečistením zvyšku chromatografiou (SiO_2 , gradientová elúcia zmesou etylacetát/hexán) sa získa 943 mg (70 %) 5-(2-metoxyfenyl)tiofén-2-sulfónamidu.

Do 70 ml miešanej suspenzie 5-(2-metoxyfenyl)tiofén-2-sulfónamidu (1,0 g, 3,7 mmol) v CH_2Cl_2 v atmosfére N_2 sa pri -75 °C injekčnou striekačkou pridá borid bromitý (1,1 ml, 12 mmol). Jantárovo sfarbený roztok sa mieša 30 minút pri -75 °C a potom 2 - 3 hodiny pri 0 °C. Potom sa reakcia preruší prídavkom ľadu a reakčná zmes sa extrahuje CH_2Cl_2 . Extrakty sa premyjú soľným roztokom, vysušia sa (Na_2SO_4), prefiltrujú sa a filtrát sa zahustí. Prečistením zvyšku chromatografiou (SiO_2 , gradientová elúcia zmesou etylacetát/hexán) sa získa 720 mg 5-(2-hydroxyfenyl)tiofén-2-sulfónamidu (76 %).

Amid 5-(2-hydroxyfenyl)tiofén-2-sulfónovej kyseliny (1,8 g, 7,1 mmol), K_2CO_3 (1,1 g, 8,5 mmol) a (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonát (2,1 g, 7,8 mmol) sa podrobia reakcii uskutočnenej v podstate rovnakým spôsobom aký je opísaný na prípravu epoxidu 1 s výťažkom 1,5 g titulného epoxidu (70 %).

Epoxid 74

(2-metoxyfenyl)acetaldehyd sa pripraví oxidáciou 2-(2-metoxyfenyl)etanolu spôsobom opísaným v J. Org. Chem., 49, 1720, 1999. Zmes (2-metoxyfenyl)acetaldehydu (3,8 g, 25,3 mmol) a dimetylformamid-dimetylacetal (4,52 g, 37,9 mmol) sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Odstránením nadbytku acetalu za zníženého tlaku sa získa 4,68 g 3-dimetylamino-2-(2-metoxyfenyl)propenalu (90 %).

Roztok 3-dimetylamino-2-(2-metoxyfenyl)propenalu (4,68 g, 22,8 mmol) a hydrazínu hydrátu (6,7 ml) v etanole (100 ml) sa zahrieva pri teplote spätného toku 30 minút. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a chromatografiou zvyšku (silikagél, dichlórmetán/etanol 95 : 5) sa získa 2,69 g 4-(2-metoxyfenyl)pyrazolu (68 %).

K roztoku 4-(2-metoxyfenyl)pyrazolu (300 ml, 1,72 mmol) v dichlórmetáne (13 ml) sa pridá roztok 1 mol/l bromidu boritého (3,8 ml) v dichlórmetáne. Zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a potom sa zahustí za zníženého tlaku. Chromatografiou zvyšku (silikagél, dichlórmetán/etanol 9 : 1) sa získa 270 mg 2-(pyrazol-4-yl)fenolu (98 %).

2-(pyrazol-4-yl)fenol a (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonát sa podrobia reakcii vykonanej v podstate rovnakým spôsobom aký je opísaný na prípravu epoxidu 1 s výťažkom 180 mg titulného epoxidu (50 %).

Epoxidy 3 - 5, 9 - 18, 21, 27 - 29, 32, 38 - 41, 43, 46, 71 a 72

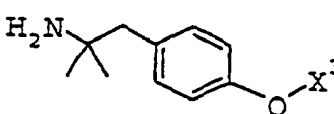
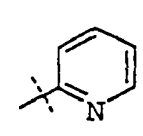
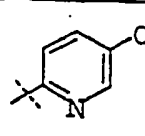
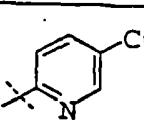
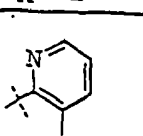
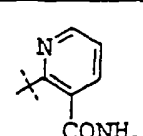
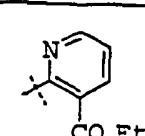
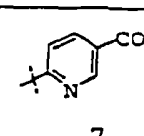
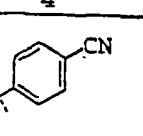
2-(tién-2-yl)fenol (J. Heterocycl. Chem., 22, 6, 1667 - 1669, 1985); 2-(tiazol-2-yl)fenol (Arnold a kol., WO 94/22846); 2-(5-izoxazolyl)fenol; 2-(pyrolidín-2-ón-1-yl)fenol (Tetrahedron, 26, 17, 4207 - 4212, 1970); 2-morfolinofenol; 2-piperidinofenol; 1-(2-hydroxyfenyl)piperazín; 2-(2-hydroxyfenyl)benzoxazol; 2-(2-hydroxyfenyl)benzotiazol; 2-(4,4-dimetyl-2-oxazolín-2-yl)fenol (Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 18, 2173 - 2176, 1996); 2-(1-pyrolidino)fenol; 2-(pyrol-1-yl)fenol (J. Het. Chem., 8, 283 - 287, 1971); 2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenol (WO 94/22846); 2-(izoxazol-3-yl)fenol (J. Het. Chem., 8, 283 - 287, 1971); 2-(izotiazol-5-yl)fenol (J. Chem. Res. (S), 349,

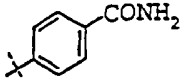
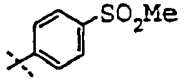
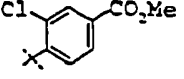
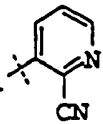
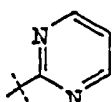
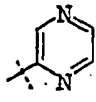
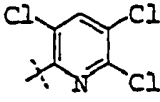
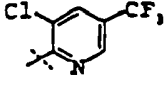
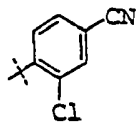
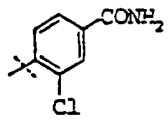
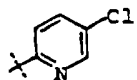
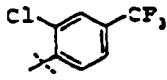
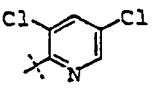
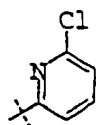
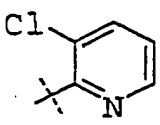
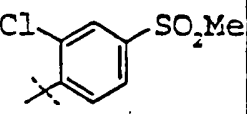
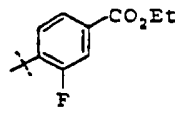
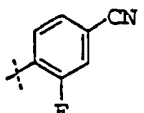
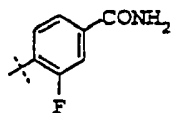
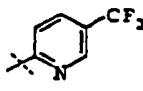
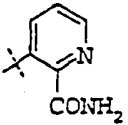
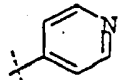
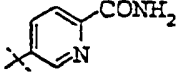
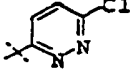
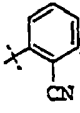
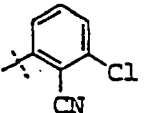
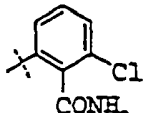
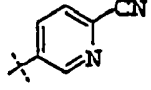
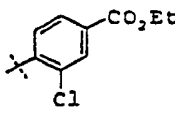
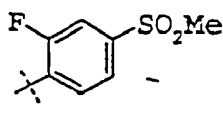
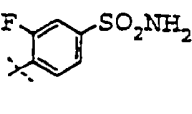
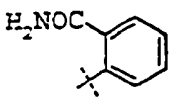
1988; J. Chem. Res. (S), 163, 1992); 2-(1,3,4-tiadiazol-2-yl)fenol (WO 94/22846); 2-(1,2,3-tiadiazol-4-yl)fenol; 2-(oxazol-2-yl)fenol (WO 94/22846); 4-(2-hydroxyfenyl)-2(5H)-furanón (Ger. Offen. DE 2829414); 4-(4-fluór-2-hydroxyfenyl)-2(5H)-furanón (Ger. Offen. DE 2829414); 2-(furán-3-yl)fenol (Ger. Offen., DE 2914166); 2-tiazol-4-ylfenol (WO 94/22846); 2-(tiazol-4-yl)fenol (WO 94/22846); 2-(4,5-dimetylimidazol-2-yl)fenol (Eur. J. Med. Chem., 33, 181 - 187, 1988, s použitím 4,5-dimetylimidazolu namiesto imidazolu); 2-(3-formylpyrol-1-yl)fenol (J. Het. Chem., 283 - 287, 1971 s použitím 2,5-dimetoxy-3-formyltetrahydrofuránu namiesto 2,5-dimetoxytetrahydrofuránu); 2-(3-metylizoxazol-5-yl)fenol (J. Org. Chem., 49, 4419, 1984) a 2-(4-metylizoxazol-5-yl)fenol (Pol. J. Chem., 56, 501, 1982) sa podrobia reakcii s (2S)-glycidyl-3-nitrobenzénsulfonátom spôsobom v podstate rovnakým ako je spôsob opísaný na prípravu epoxidu 1 s výťažkom titulných epoxidov.

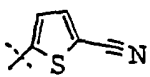
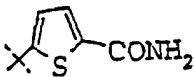
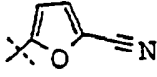
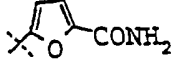
Amíny všeobecného vzorca (III)

Amíny 1 - 49 sa pripravujú na použitie znázornené v schémach 1 a 2. Vyššie uvedené amíny sú znázornené nižšie v tabuľkách 3 - 5.

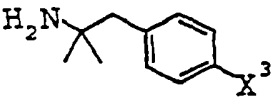
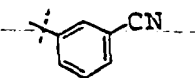
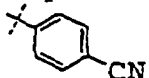
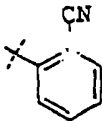
Tabuľka 3

			
X ³ =	X ³ =	X ³ =	X ³ =
 1	 2	 3	 4
 5	 6	 7	 8

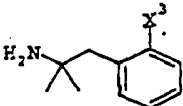
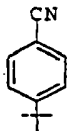
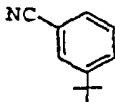
 9	 10	 11	 12
 13	 14	 15	 16
 17	 18	 19	 20
 21	 22	 23	 24
 25	 26	 27	 28
 29	 30	 31	 32
 33	 34	 35	 36
 37	 38	 39	 40

			
43	44	45	46

Tabuľka 4

		
$X^3 =$	$X^3 =$	$X^3 =$
		
41	42	47

Tabuľka 5

	
$X^3 =$	$X^3 =$
	
48	49

Amíny 1 a 10 je možné pripraviť spôsobmi podrobnejšie opísanými v U.S. prihláške č. 09/068,192, ich opis je včlenený do tohto textu odkazom. Amíny 11, 26 a 33 je možné pripraviť v podstate rovnakým spôsobom, aký je opísaný na prípravu amínu 1. Amíny 2, 3, 8 a 9 je možné pripraviť spôsobmi podrobnejšie opísanými v U.S. patente č. 5,977,154, ktorých opis je včlenený do tohto textu odkazom. Amíny 27, 29 a 40 je možné pripraviť spôsobom v podstate rovnakým ako je spôsob opísaný na prípravu amínu 9.

Amín 4

4-(2-amino-2-metylpropyl)fenol (50,8 g, 225 mmol), 2-chlór-3-

kyanopyridín (30,8 g, 222 mmol), uhličitan draselný (77,7 g, 562 mmol, upráškovaný), N,N-dimetylacetamid (609 ml) a izooktán (122 ml) sa spoja a reakčná zmes sa zahreje na teplotu spätného toku. Voda vznikajúca v priebehu reakcie sa azeotropne odstraňuje Dean-Starkovým odlučovačom. Reakcia úplne prebehne asi za 1 - 2 hodiny. Kaša sa potom ochladí na 30 °C a filtruje sa. Filtračný koláč sa premyje N,N-dimetylacetamidom (250 ml) a spojené organické podiely sa zahustia na rotačnej odparke pri 80 °C. Získaný tmavozelený olej sa rozpustí v dichlórmetáne (580 ml) a premyje sa vodou (160 ml). Potom sa fázy oddelia a organická fáza sa premyje vodou (250 ml). K organickej fáze sa pridá voda (1 l) a hodnota pH sa upraví na 1 pomocou vodnej kyseliny chlorovodíkovej 12 mol/l (asi 25 ml). Potom sa fázy oddelia a kyslá vodná vrstva sa premyje dichlórmetánom (250 ml). Ku kyslej vodnej fáze sa potom pridá dichlórmetán (1 l) a hodnota pH sa upraví na 12 - 13 pomocou vodného hydroxidu sodného 5 mol/l. Fázy sa oddelia a organická fáza sa vysuší síranom sodným. Po filtrácii sa zahustením filtrátu získa 53 g titulného amínu (88 %).

Amín 6

K roztoku KOH 5,05 mol/l (97,2 mmol) sa pridá 4-(2-amino-2-metylpropyl)fenol (55,18 g, 244,9 mmol). Zahriatím zmesi na 50 °C sa pripraví homogénny žltý roztok. Potom sa pridá chlórbenzén (1 104 ml) a N,N-dimetylacetamid (10,7 g, 122 mmol) a zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku (asi 100 °C). Voda sa azeotropne odstraňuje Dean-Starkovým odlučovačom. Pri asi 125 °C sa začína tvoriť tuhý podiel. Keď teplota v reakčnej banke dosiahne 132 °C a došlo už k odstráneniu vody, reakčná zmes zhustne, je ale stále ešte miešateľná (je nutné miešanie mechanickým miešadlom). Potom sa Dean-Starkov odlučovač odstráni a odstráni sa ďalších 100 ml chlórbenzénu. Ku kaši sa pridá suchý chlórbenzén (50 ml) a potom etyl-2-chlórnikotinát (50,0 g, 269 mmol) v chlórbenzéne (50 ml). Kaša sa potom zahrieva pri teplote spätného toku až do úplného prebehnutia reakcie (asi 24 hodín). Po ochladení na teplotu miestnosti sa k zmesi pridá voda (385 ml) a

NaOH 1 mol/l (25 ml, 0,1 ekv.) a fázy sa oddelia. Organická fáza sa premyje vodou (285 ml) a roztok sa zahustí na zvyšok s čistou hmotnosťou 700 g (89 %).

Amin 7

4-(2-amino-2-metylpropyl)fenol (3,00 g, 18,2 mmol), metyl-6-chlórnikotinát (3,27 g, 19,1 mmol), upráškovaný uhličitan draselný (3,76 g, 27,2 mmol, 300 mesh), N,N-dimetylacetamid (60 ml) a toluén (15 ml) sa spoja a reakčná zmes sa zahreje na teplotu spätného toku. Voda vznikajúca v priebehu reakcie sa azeotropne odstraňuje pomocou Dean-Starkovho odlučovača. Za asi 2 hodiny, kedy vnútorná teplota dosiahne 154 °C, sa reakcia skončí. Kaša sa potom ochladí na 30 °C a prefiltruje sa. Filtračný koláč sa premyje N,N-dimetylacetamidom a spojené organické frakcie sa zahustia na rotačnej odparke pri 75 °C. Získaný olej sa rozpustí v etylacetáte (50 ml) a premyje sa vodou. Fázy sa potom oddelia a vodná fáza etylacetátom (20 ml), pričom kvôli uľahčeniu rozdeľovania fáz sa pridá podiel nasýteného vodného roztoku chloridu sodného (10 ml). Spojené organické frakcie sa premyjú vodou (2 x 30 ml) a nasýteným vodným chloridom sodným (30 ml) a potom sa vysušia síranom sodným. Roztok sa prefiltruje a zahustením sa získa 4,60 g (80 %) titulného amínu.

Amin 12

2-kyano-3-chlórpyridín (Bremner a kol., Syn. Comm., 27, 1535, 1997; Kaneda a kol., Chem. Pharm. Bull., 33, 565, 1985) sa kondenzuje so 4-(2-amino-2-metylpropyl)fenolom spôsobom v podstate podobným spôsobu opísanému na prípravu amínu 4 za výtazku titulného amínu.

Amin 24

K roztoku 3,4-dichlórtiofenolu (10,0 g, 55,8 mmol) v tetrahydrofuráne

(300 ml) sa pri 0 °C pridá terc-butoxid draselný (58,6 ml, 58,6 mmol, 1 mol/l v tetrahydrofuráne) a roztok sa mieša 30 minút. Potom sa po kvapkách pridá metyljodid (8,32 g, 58,6 mmol) a získaná kaša sa mieša 16 hodín. Potom sa rozpúšťadlá odstráni vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v 150 ml podieloch metyl(terc-butyl)éteru a NaHSO₄ 1 mol/l. Fázy sa oddelia a organická vrstva sa premyje 150 ml podielmi vody a nasýteného vodného chloridu sodného. Organická vrstva sa vysuší síranom sodným, prefiltruje sa a zahustením vo vákuu sa získa 9,67 g 3,4-dichlórfenylmetylsulfidu (90 %).

Vyššie uvedený sulfid sa prevedie na zodpovedajúci sulfón spôsobom opísaným nižšie pre amín 38. Získaný 3,4-dichlórmetylsulfón sa kondenzuje na 4-(2-amino-2-metylpropyl)fenol spôsobom podobným spôsobu opísanému vyššie na prípravu amínu 4 za výtazku titulného amínu.

Amín 31

Do autoklávu s objemom 1 galón (3,78 l) sa vnesie 2,5-dichlóropyridín (123 g, 830 mmol), octan paládnatý (5,6 g, 24,9 mmol), 1,3-bis(difenylfosfín)propán (20,5 g, 49,8 mmol), 1,1,1,3,3,3-hexametyldisilazan (700 ml), acetonitril (1 180 ml) a dimetylformamid (295 ml). Autokláv sa potom natlakuje na tlak 70 psi (482,6 kPa) oxidom uhoľnatým a zahrieva sa 16 hodín na teplotu 80 °C. Potom sa reakčná zmes prefiltruje a premyje sa acetonitrilom. Potom sa zmes zahustí vo vákuu na 590 g a pridá sa 1 l vody. Získaná kaša sa ochladí na 0 °C a filtráciou sa získa 102,6 g (79 %) 2-karboxamido-5-chlóropyridínu, ktorý sa ďalej použije bez ďalšieho čistenia.

2-karboxamido-5-chlóropyridín sa kondenzuje na 4-(2-amino-2-metylpropyl)fenol spôsobom podobným spôsobu opísanému vyššie na prípravu amínu 4 za výtazku titulného amínu.

Amín 36

K dimetylformamidu ochladenému na -25 °C sa pomaly pridá oxalylchlorid (18,1 ml, 207 mmol). Získaná zmes sa ochladí na -45 °C a po

častiach sa pridá 2-karboxamido-5-chlórpyridín (25 g, 160 mmol). Reakčná zmes sa mieša 30 minút a potom sa pridá pyridín (14,2 ml, 176 mmol). Reakčná zmes sa mieša 5 hodín 20 minút a potom sa vleje do 1,5 l vody a pridá sa 1 l etylacetátu. Fázy sa rozdelia a vodná vrstva sa extrahuje 100 l etylacetátu. Spojené organické podiely sa premyjú vodou (850 ml a 350 ml), nasýteným vodným chloridom sodným (100 ml), vysušia sa síranom sodným, prefiltrujú sa a zahustením vo vákuu sa získa 19,95 g (92 %) 2-kyano-5-chlórpyridínu, ktorý sa ďalej použije bez ďalšieho čistenia.

2-kyano-5-chlórpyridín sa kondenzuje na 4-(2-amino-2-metylpropyl)fenol spôsobom podobným spôsobu opísanému vyššie na prípravu amínu 4 za výťažku titulného amínu.

Amín 38

K roztoku butyllítia (0,544 mol) v tetrahydrofuráne (700 ml) sa pri -78°C pridá roztok 3,4-difluórbrómbenzénu (100 g, 0,518 mol) v 200 ml tetrahydrofuránu. Po 10 minútach sa pridá roztok dimetylsulfidu v 100 ml tetrahydrofuránu a výsledná reakčná zmes sa nechá v priebehu 60 minút ohriať na teplotu miestnosti. Potom sa reakčná zmes zahustí vo vákuu a získaný olej sa rozdelí medzi 750 ml metyl(terc-butyl)éteru a 300 ml vody. Fázy sa oddelia a organická vrstva sa premyje 300 ml nasýteného vodného chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, prefiltruje sa a zahustí sa vo vákuu. Prečistením zvyšku vo forme oleja vákuovou destiláciou sa získa 43,08 g 3,4-difluórphenylmetylsulfidu.

K roztoku sulfidu (43 g, 26,8 mmol) v 1 l dichlórmétanu sa pri 0°C pridá po častiach kyselina metachlórperbenzoová (60,4 mmol). Po 15 minútach sa reakčná zmes ohreje na teplotu miestnosti a mieša sa 1,25 hodiny. Potom sa tuhé zložky odstránia filtráciou a získaný roztok sa premyje 750 ml hydrogénsiričitanu sodného 1 mol/l, 2 l hydrogénuhličitanu sodného, 1 l vody a 750 ml nasýteného vodného chloridu sodného. Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým, prefiltruje sa a zahustením vo vákuu sa získa 45,17 g (88

%) titulného amínu.

Amín 41

Soľ 4-(2-amino-2-metylpropyl)fenolu s kyselinou octovou (15 g, 66,5 mmol) sa rozpustí v 90 ml horúcej vody. Potom sa pridá vodný hydroxid sodný 5 mol/l (13,98 ml, 0,0699 mol) a získaná zmes sa mieša 1 hodinu, pričom sa vytvorí zrazenina. Potom sa reakčná zmes umiestni do chladničky kvôli ďalšiemu zrážaniu. Zrazenina sa odfiltruje a získa sa tak 6,91 g 4-(2-amino-2-metylpropyl)fenolu vo forme voľnej bázy.

4-(2-amino-2-metylpropyl)fenol vo forme voľnej bázy (6,91 g, 41,8 mmol) sa rozpustí v 100 ml bezvodého tetrahydrofuránu a roztok sa prepláchnie dusíkom. Potom sa pridá di-terc-butyldikarbonát (10,56 ml, 46 ml) a získaný roztok sa mieša cez noc. Potom sa reakčná zmes zahustí, zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a potom sa premyje vodou. Organická vrstva sa vysuší síranom sodným, prefiltruje sa a zahustí sa na číry olej. Získaný olej sa vyberie do bezvodého tetrahydrofuránu a pridá sa diizopropyletylamín (7,94 ml, 46 mmol) a potom anhydrid kyseliny trifluórmétánsulfónovej (7,67 ml, 45 mmol). Potom sa reakčná zmes mieša 3 hodiny, zaleje sa vodou, extrahuje sa etylacetátom, vysuší sa síranom sodným a zahustí sa na číry tuhý zvyšok.

Podiel vyššie uvedeného tuhého zvyšku (2,7 g, 6,8 mmol) sa zmieša s kyselinou 3-kyanofenylboritou (1,0 g, 6,8 mmol), vodným uhličitanom draselným (2 mol/l, 7,1 ml, 14,3 mmol), chloridom lítnym (288 mg, 6,8 mmol) a 60 ml tetrahydrofuránu. Potom sa banka s reakčnou zmesou opatrí chladičom a prepláchnie sa dusíkom, načo sa pridá tetrakis(trifenyfosfín)paládium (0) (37,9 mg, 0,34 mmol). Potom sa banka s reakčnou zmesou obalí hliníkovou fóliou a roztok sa zahreje na teplotu spätného toku. Za 16 hodín sa reakčná zmes vleje do oddelovacieho lievika. Pridá sa etylacetát (100 ml) a organická vrstva sa premyje vodou, vodnou HCl 1 mol/l, vodou, vodným hydroxidom sodným 1 mol/l a potom znova vodou. Organická vrstva sa potom vysuší síranom sodným a zahustí sa na hnedý tuhý zvyšok. Prečistením surového produktu rýchlou

chromatografiou na stĺpci oxidu kremičitého s použitím 20 % etylacetátu/80 % hexánov ako elučného prostriedku sa získa 900 mg titulného amínu s chránenou aminoskupinou.

Vyššie pripravený chránený amín (1,025 g, 2,9 mmol) sa vnesie do banky a mieša sa s kyselinou trifluóroctovou (neriedenou). Za 10 minút sa roztok zahustí a vyberie sa do 10 ml metanolu. Potom sa získaný roztok nanesie na 10 g SCX kolónu a kolóna sa premyje metanolom (2 x 10 ml). Elúcia titulného produktu sa vykoná metanolovým roztokom amoniaku (2 mol/l), ktorou sa získa 735 mg titulného amínu.

Amín 43

K roztoku 2-chlór-5-karboxytiofénu (39,2 g, 241 mmol) v 400 ml tetrahydrofuránu sa v jednej dávke pridá karbonyldiimidazol (43,0 g, 256 mmol). Získaná zmes sa mieša 60 minút a potom sa pridá v jednej dávke vodný hydroxid amónny (28 %, 125 ml). Reakčná zmes sa mieša 90 minút, potom sa zahustí vo vákuu a zvyšok sa rozpustí v etylacetáte (750 ml). Získaný organický roztok sa premyje vodným hydroxidom sodným (1 mol/l, 100 ml) a potom štyrikrát vodnou kyselinou chlorovodíkovou (1 mol/l, 100 ml). Organická vrstva sa vysuší síranom sodným, prefiltruje sa, vysuší sa cez noc vo vákuu pri 40 °C a získa sa tak 22,6 g 2-chlór-5-karboxamidtiofénu.

K chladnému roztoku (-40 °C) 2-chlór-5-karboxamidtiofénu (15 g, 92,8 mmol) sa po kvapkách pridá oxalylchlorid (8,9 ml, 102 mmol). Po skončení prídavku sa reakčná zmes mieša 2 hodiny a potom sa riedi etylacetátom. Získaná zmes sa štyrikrát premyje vodou (25 ml), vysuší sa síranom sodným a zahustením vo vákuu sa získa 12,3 g 2-chlór-5-kyanotiofénu.

2-chlór-5-kyanotiofén (3,8 g, 26,6 mmol) a 4-(2-amino-2-metylpropyl)fenol (4,0 g, 17,8 mmol) sa rozpustí v dimetylsulfoxide (15 ml). Potom sa po častiach v priebehu 2 hodín pridá hydrid sodný (60 % disperzia v oleji, 1,5 g). Prvý prídavok (asi polovica celkového množstva) sa pridá pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes zahreje na asi 50 °C a pridá sa po

častiach zvyšný hydrid sodný. Po skončení pridávania hydridu sodného sa reakčná zmes zahreje na 90 °C a mieša sa 44 hodín. Potom sa reakčná zmes nechá vychladnúť a zriedi sa dichlórmetánom (45 ml) a vodou (90 ml). Vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa premyje vodou (15 ml). Potom sa k organickej vrstve pridá voda (77 ml) a hodnota pH vodnej fázy sa upraví pomocou koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (1,9 ml) na 1. Vodná vrstva sa premyje dichlórmetánom (14 ml) a hodnota pH sa upraví na 13 pomocou vodného hydroxidu sodného (5 mol/l, 14 ml). Vodná vrstva sa trikrát extrahuje dichlórmetánom (90 ml, 2 x 45 ml). Extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným a zahustením vo vákuu sa získa 3,5 g titulného amínu.

Amín 48

V reakčnej nádobke opatrenej Dean-Starkovým odlučovačom vody sa zmieša 2-metyl-1-hydroxyfenol (15,0 g, 0,12 mol), 2-nitropropán (60,8 ml, 676 mmol), terc-butoxid draselný (6,77 g, 60 mmol). Reakčná zmes sa zahrieva pri 134 °C až sa v odlučovači začne hromadiť voda a rozpúšťadlo. Reakčná zmes sa pomaly zahreje až na 149 °C a potom sa nechá pomaly vychladnúť späť na 130 °C a pri tejto teplote sa mieša 3 hodiny. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a pridá sa voda (20 ml). Po zahutnení asi na polovicu objemu sa pridá voda (100 ml) a zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 100 ml). Organická vrstva sa potom premyje vodnou kyselinou chlorovodíkovou 1 mol/l a vodou, vysuší sa síranom sodným a zahustí sa na hnedý olej. Potom sa pridá zmes etylacetátu a hexánov (300 ml, 1 : 4 etylacetát/hexány) a vykoná sa tritirácia produktu uvedenou zmesou.

Vyššie uvedený produkt (7,0 g) sa potom vyberie do metanolu a pridá sa kyselina octová a 5 % paládium na uhlíku. Potom sa vpustí do reakčnej nádobky plynný vodík až tlak dosiahne 50 psi (344,7 kPa). Zmes sa potom zahreje na 50 °C a pretrepáva sa 16 hodín. Potom sa katalyzátor odfiltruje a reakčná zmes sa zahustí. Pridá sa etylacetát (400 ml) a filtráciou sa získa 7,55 g 2-(2-amino-2-metylpropyl)fenol vo forme soli s kyselinou octovou. Uvedený 2-(2-amino-2-metylpropyl)fenol vo forme soli s kyselinou octovou sa prevedie na

formu voľnej bázy, voľná báza sa nechá reagovať s di-terc-butyldikarbonátom a chránený amín sa podrobí reakcii s kyselinou kyanofenylboritou spôsobom v podstate rovnakým ako je spôsob opísaný vyššie na prípravu amínu 41 a získa sa tak titulný amín.

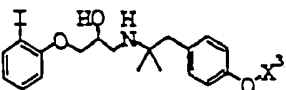
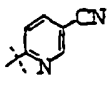
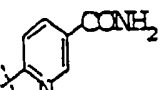
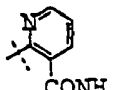
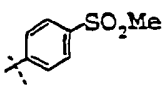
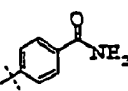
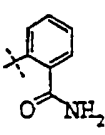
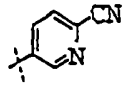
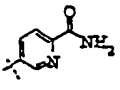
Amíny 5, 13 - 23, 25, 28, 30, 32, 34, 35, 37, 39, 42, 44 - 47 a 49

Amíny 5, 13 - 23, 25, 28, 30, 32, 34, 35, 37 a 39 sa pripravujú spôsobmi v podstate podobnými ako je spôsob opísaný na prípravu amínu 4. Amíny 42 a 47 sa pripravujú spôsobmi v podstate podobnými ako sú spôsoby opísané na prípravu amínu 41. Amíny 44 až 46 sa pripravujú spôsobmi v podstate podobnými ako sú spôsoby opísané na prípravu amínu 43. Amín 49 sa pripraví spôsobom v podstate podobným spôsobu opísanému na prípravu amínu 48.

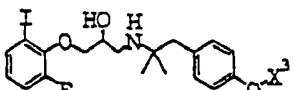
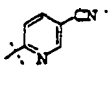
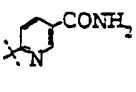
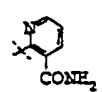
Arylhalogenidy všeobecného vzorca V

Arylhalogenidy 1 - 14 sa pripravujú na použitie v spôsoboch všeobecne znázornených v schéme 2. Vyššie uvedené arylhalogenidy sú znázornené nižšie v tabuľkách 6 a 7.

Tabuľka 6

			
X ³ =	X ³ =	X ³ =	X ³ =
 1	 2	 3	 4
 5	 10	 11	 12
	 13	 14	

Tabuľka 7

			
X ³ =	X ³ =	X ³ =	X ³ =
 6	 7	 8	 9

Typický spôsob 1: Príprava arylhalogenidov

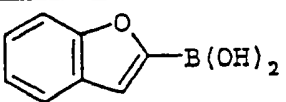
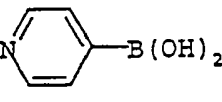
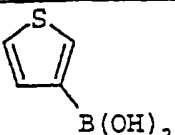
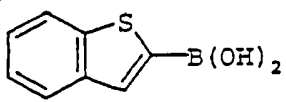
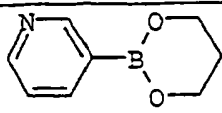
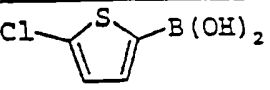
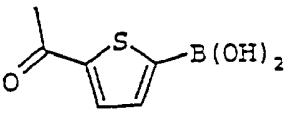
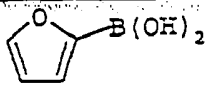
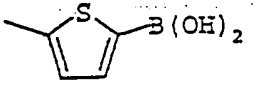
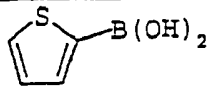
(2S)-1-(2-jódfenyloxy)-2,3-epoxypropán (epoxid 22, 8 mol) alebo (2S)-1-(2-jód-6-fluórfenyloxy)-2,3-epoxypropán (epoxid 55) sa nechá reagovať s ekvimolárnym množstvom amínu všeobecného vzorca (III) (amíny 2 - 5, 9, 10, 12, 31, 36 alebo 40) v refluxujúcom suchom etanole cez noc. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok prečistí rýchlou chromatografiou na silikagéli s použitím gradientovej elúcie zmesou dichlórmetán - dichlórmetán/etanolový roztok

amoniaku (100 až 95 : 5).

Borité kyseliny

Nižšie uvedené deriváty kyseliny boritej alebo derivátov cyklických esterov kyseliny boritej sa na použitie pre spôsob uvedený v schéme 2 získajú z obchodne dostupných zdrojov.

Tabuľka 8

 1	 2	 3
 4	 5	 6
 7	 8	 9
	 10	

Príklady

Typický spôsob 2: Aminácia epoxidu

Do fľaštičky sa vnesie roztok obsahujúci jeden zvolený amín všeobecného vzorca (III) (0,2 mol/l v etanole alebo v terc-butylalkohole, 90 μ mol) a roztok obsahujúci jeden epoxid všeobecného vzorca (II) (0,2 mol/l v dimetylsulfoxide, 80 μ mol). Fľaštička sa potom utesní a zahrieva sa 24 - 48 hodín pri 80 °C. Potom sa roztok ochladí na teplotu miestnosti, zriedi sa

metanolom a nechá sa prejsť kationovou iónovo-výmennou kolónou s použitím metanolového roztoku amoniaku (1 N) ako prostriedku na elúciu bázekej zložky.

Typický spôsob 3: Aminácia epoxidu

Miešaná zmes epoxidu všeobecného vzorca (II) (1 ekvivalent) a amínu všeobecného vzorca (III) (1 - 2 ekvivalenty) v etanole, metanole alebo terc-butylalkohole sa zahrieva 2 - 72 hodín pri 70 - 80 °C. Potom sa rozpúšťadlo odparí do sucha a získa sa surový olej, ktorý sa prípadne zriedi metanolom alebo etanolom a nechá sa prejsť kationovou iónovo-výmennou kolónou (produkt vo forme voľnej bázy sa eluuje 1 N metanolovým roztokom amoniaku) a potom sa ďalej prečistí.

Konečné produkty pripravené podľa typických spôsobov 2 alebo 3 možno ďalej prečistiť rýchlou alebo radiálnou chromatografiou. Bežné podmienky na vykonanie chromatografie zahŕňujú: a) použitie variabilnej zmesi chloroform/metanol/ hydroxid amónny 25 : 5 : 1 a chloroform/metanol 9 : 1; b) variabilné zmesi 90 : 10 : 1 CH₂Cl₂/etanolový NH₃ gradient; c) dichlórmetán/6 - 12 % metanol, gradient 0,15 - 0,35 mol/l amoniaku v dichlórmetáne; d) dichlórmetán so stupňovým gradientom tvoreným 2 - 8 % metanolu; e) chloroform/2,0 mol/l amoniaku v metanole v gradientovej elúcii v množstve od 0 - 10 % do 6 - 20 % alebo f) izokratická elúcia s použitím 6 - 8 % amoniaku 2 mol/l v metanole: 92 - 94 % dichlórmetánu.

Alternatívne je možné konečné produkty prečistiť na silikagéli s naviazanými skupinami C18 kvapalinovou chromatografiou na reverznej fáze s použitím hmotnostného detektora alebo UV detektora (acetonitril/voda s obsahom 0,01 % kyseliny chlorovodíkovej alebo kyseliny trifluóroctovej). Ak sa prečistením zlúčeniny podľa vynálezu pripraví voľná báza tejto zlúčeniny, je možné uvedenú voľnú bázu previesť na formu soli napríklad rozpustením voľnej bázy v CH₂Cl₂ alebo v dietyléteri, prídavkom etanolovej HCl 1 mol/l alebo prídavkom HCl v dietylétere a odparením prchavých zložiek alebo spôsobom

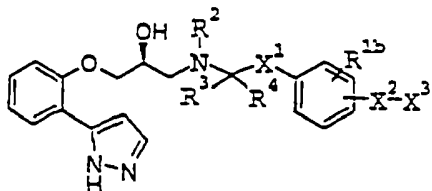
opísaným nižšie.

Hydrochloridovú soľ možno napríklad pripraviť rozpustením voľnej bázy v dichlórmetáne alebo v zmesi etylacetátu a metanolu a prídavkom etanolovej HCl 1 mol/l, roztoku HCl v dietyléteri alebo prídavkom chloridu amónneho 0,5 mol/l. Získaná zmes sa krátko premieša, napríklad 5 minút, a potom sa odparením prchavých zložiek a prípadnou trituráciou s dietyléterom získa požadovaná hydrochloridová soľ.

Oxalátové soli možno pripraviť rozpustením voľnej bázy v malom množstve etylacetátu, prípadne s prídavkom metanolu kvôli podporeniu rozpustnosti. Získaný roztok sa spracuje s 1 ekvivalentom roztoku kyseliny šťaveľovej 0,5 mol/l v etylacetáte. Potom sa reakčná zmes buď zahustí vo vákuu alebo sa odstredí, separuje sa a vysušením tuhého podielu sa získa oxalátová soľ.

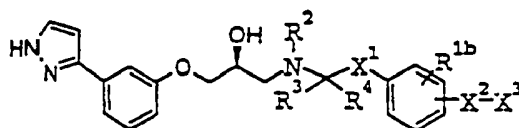
Sukcinátové soli možno pripraviť rozpustením voľnej bázy v malom množstve metanolu a potom spracovaním s 1 ekvivalentom kyseliny jantárovej v metanole. Získaná kaša sa rozpustí v čo najmenšom množstve metanolu a zahustením vo vákuu sa získa sukcinátová soľ.

U produktov pripravených z epoxidu 6 sa surové produkty spracujú s HCl (1 mol/l)/dioxánom pri dobe spracovania 2 hodiny pri teplote miestnosti a potom sa zahustia a prečistia na silikagéli s naviazanými skupinami C18, ako je opísané vyššie a pripravia sa tak zlúčeniny všeobecného vzorca:



U produktov pripravených z epoxidu 20 sa titulné zlúčeniny pripravujú odobratím Boc-chrániacej skupiny imidazolinového kruhu miešaním surového chráneného produktu v dichlórmétáne/HCl 2 mol/l 10 : 1.

U produktov pripravených z epoxidov 24 sa medziproduktové N,N-dimetylaminopropenóny spracujú hydrazínom hydrátom v etanole a pripravujú sa tak zlúčeniny všeobecného vzorca:



V nižšie uvedenej tabuľke sú uvedené reprezentatívne kombinácie amínov a epoxidov spracované reakciami opísanými vyššie v typických spôsoboch 2 alebo 3. Správna príprava požadovaného produktu je preukázaná hmotnostnou spektrálnou analýzou (MSA). Tam, kde sa vykonalo stanovenie, sú uvedené rovnako hodnoty $E_{\max} \pm$ štandardná stredná chyba (SEM), opísané nižšie v sekcii „preukázateľnosť účinkov“. Hodnoty $E_{\max}$ predstavujú, ak nie je uvedené inak, priemery najmenej z troch stanovení.

Tabuľka 9

Pr.	Epoxid	Amin	MSA	Izolovaná forma	$E_{\max} (\%) \pm \text{SEM}$
1	3	1	475,2	trifluóracetát	$58,1 \pm 2,6$
2	5	1	460,2	trifluóracetát	$43,6 \pm 9,7$
3	1	2	498,3	voľná báza	< 10
4	2	4	498,3	voľná báza	$55,0 \pm 1,3$
5	3	2	500,3	voľná báza	$66,1 \pm 4,8$
6	4	2	501,3	voľná báza	$58,7 \pm 1,8$
7	5	2	485,0	voľná báza	$48,8 \pm 2,5$
8	6	2	484,1	voľná báza	$33,7 \pm n = 1$
9	7	2	533,4	voľná báza	$23,7 \pm 10,0$
10	8	2	496,6	voľná báza	$35,1 \pm 0,9$
11	9	2	501,4	voľná báza	$18,0 \pm 6,5$
12	21	2	485,2	hydrochlorid	$64,8 \pm 6,3$
13	33	2	485,3	hydrochlorid	$54,8 \pm 1,7$
14	1	3	516,3	voľná báza	$16,9 \pm n = 1$
15	2	5	516,3	voľná báza	$70,9 \pm 3,0$
16	3	3	518,3	voľná báza	$67,6 \pm 4,7$
17	4	3	519,3	voľná báza	$62,9 \pm 2,2$
18	5	3	503,0	voľná báza	$49,1 \pm 2,9$
19	6	3	502,1	voľná báza	$31,3 \pm n = 1$
20	7	3	551,5	voľná báza	$30,4 \pm 2,5$
21	7	5	551,4	voľná báza	$48,0 \pm 2,0$
22	9	3	519,3	voľná báza	$22,0 \pm 5,3$
23	10	3	521,4	dihydrochlorid	$29,9 \pm 3,2$
24	11	3	519,5	dihydrochlorid	$17,3 \pm 3,2$
25	12	3	520,4	trihydrochlorid	$13,7 \pm 3,5$
26	13	3	553,3	voľná báza	$41,4 \pm 6,6$
27	14	3	569,3	voľná báza	$20,8 \pm 8,5$

Pr.	Epoxid	Amin	MSA	Izolovaná forma	E _{max} (%) ± SEM
28	15	3	533,3	voľná báza	83,4 ± 7,2
29	17	3	501,3	hydrochlorid	48,4 ± 5,9
30	18	3	504,5	voľná báza	51,7 ± 2,7
31	19	3	538,3	voľná báza	12,1 ± n = 1
32	21	3	503,3	hydrochlorid	54,2 ± 5,0
33	23	3	529,3	voľná báza	26,2 ± 4,3
34	24	3	502,4	voľná báza	< 10
35	25	3	503,3	voľná báza	28,9 ± n = 1
36	37	3	503,3	voľná báza	17,5 ± n = 1
37	5	3	489,2	trifluóracetát	41,5 ± 0,5
38	26	3	529,3	voľná báza	20,5 ± n = 1
39	27	3	519,2	oxalát	67,1 ± 0,7
40	27	3	500,3	trifluóracetát	79,5 ± 6,7
41	38	3	518,3	hydrochlorid	33,5 ± 4,2
42	28	3	520,2	oxalát	43,3 ± 2,7
43	40	3	502,4	hydrochlorid	61,9 ± 2,5
44	29	3	520,2	oxalát	22,1 ± 3,3
45	32	3	503,3	voľná báza	66,5 ± 3,9
46	33	3	503,3	hydrochlorid	64,7 ± 1,3
47	34	3	502,4	hydrochlorid	35,5 ± 5,5
48	1	4	498,3	voľná báza	14,4 ± n = 1
49	2	2	498,5	voľná báza	59,1 ± n = 1
50	3	4	500,3	voľná báza	78,9 ± 2,5
51	3	4	499,9	hydrochlorid	74,1 ± 3,3
52	4	4	501,3	voľná báza	70,1 ± 3,3
53	5	4	485,0	voľná báza	74,5 ± 12,5
54	5	4	484,9	hydrochlorid	66,8 ± 6,8
55	6	4	484,1	voľná báza	37,5 ± n = 1

Pr.	Epoxid	Amin	MSA	Izolovaná forma	E _{max} (%) ± SEM
56	7	4	533,3	voľná báza	30,1 ± 2,1
57	8	4	496,4	voľná báza	41,8 ± 5,6
58	9	4	501,3	voľná báza	21,0 ± 3,4
59	20	3	504,3	voľná báza	< 10
60	21	4	485,2	hydrochlorid	70,8 ± 3,1
61	23	4	511,4	voľná báza	32,8 ± 4,3
62	37	4	485,3	trifluóracetát	24,7 ± 5,2
63	30	4	518,2	oxalát	52,6 ± 2,5
64	31	4	518,2	trifluóracetát	30,5 ± 6,8
65	33	4	485,3	hydrochlorid	55,9 ± 5,8
66	1	5	516,3	voľná báza	26,6 ± n = 1
67	2	3	516,3	voľná báza	77,4 ± n = 1
68	3	5	518,3	voľná báza	83,7 ± 3,0
69	3	5	517,9	hydrochlorid	80,7 ± 4,4
70	4	5	519,3	voľná báza	73,8 ± 6,0
71	4	5	518,9	hydrochlorid	65,6 ± 1,3
72	5	5	503,0	voľná báza	67,6 ± 7,1
73	5	5	502,9	hydrochlorid	69,5 ± 0,1
74	6	5	502,1	voľná báza	36,8 ± n = 1
75	8	3	514,5	voľná báza	40,3 ± 3,7
76	8	5	514,3	voľná báza	48,8 ± 5,5
77	9	5	519,3	voľná báza	22,4 ± 4,6
78	10	5	521,4	dihydrochlorid	30,3 ± 5,1
79	11	5	519,3	dihydrochlorid	21,3 ± 3,3
80	12	5	520,4	trihydrochlorid	12,3 ± 0,2
81	13	5	553,3	voľná báza	60,4 ± 5,1
82	14	5	569,2	voľná báza	45,9 ± 10,7
83	15	5	533,3	hydrochlorid	83,5 ± 4,4

Pr.	Epoxid	Amin	MSA	Izolovaná forma	E _{max} (%) ± SEM
84	16	5	505,3	voľná báza	72,1 ± 6,2
85	17	5	501,2	hydrochlorid	69,2 ± 12,1
86	18	5	504,3	voľná báza	64,6 ± 3,3
87	19	5	538,1	voľná báza	14,2 ± n = 1
88	20	5	504,3	voľná báza	< 10
89	21	5	503,3	hydrochlorid	71,8 ± 2,5
90	23	5	529,5	voľná báza	31,5 ± 2,8
91	26	5	529,3	voľná báza	24,9 ± 9,3
92	24	5	502,4	voľná báza	14,4 ± n = 1
93	25	5	503,3	voľná báza	< 10
94	37	5	503,3	voľná báza	< 10
95	39	5	536,3	hydrochlorid	13,9 ± 0,1
96	27	5	519,2	oxalát	78,1 ± 6,6
97	28	5	520,2	oxalát	52,4 ± 0,8
98	29	5	520,2	oxalát	39,2 ± 4,0
99	30	5	536,2	oxalát	59,1 ± 0,6
100	31	5	536,2	trifluóracetát	31,4 ± 5,0
101	33	5	503,3	hydrochlorid	67,4 ± 4,0
102	34	5	502,4	hydrochlorid	46,1 ± 4,5
103	35	5	520,5	voľná báza	21,1 ± 0,1
104	36	5	502,4	hydrochlorid	36,0 ± 5,0
105	1	6	545,4	voľná báza	< 10
106	2	6	545,3	voľná báza	53,2 ± 2,4
107	3	6	547,3	voľná báza	84,3 ± 5,3
108	3	6	547,2	trifluóracetát	87,1 ± 11,9
109	4	6	548,3	voľná báza	61,4 ± 4,4
110	5	6	532,0	voľná báza	60,3 ± 3,9
111	6	6	531,1	voľná báza	23,6 ± n = 1

Pr.	Epoxid	Amin	MSA	Izolovaná forma	$E_{\max} (\%) \pm \text{SEM}$
112	5	6	532,2	trifluóracetát	$56,9 \pm 8,6$
113	1	7	531,3	voľná báza	$20,7 \pm n = 1$
114	2	7	531,3	voľná báza	$56,6 \pm n = 1$
115	3	7	533,3	voľná báza	$61,9 \pm 7,0$
116	4	7	534,3	voľná báza	$58,2 \pm 7,2$
117	5	7	518,0	voľná báza	$32,2 \pm 6,5$
118	6	7	517,1	voľná báza	$29,5 \pm n = 1$
119	3	8	499,2	trifluóracetát	$55,2 \pm 3,6$
120	4	8	500,2	trifluóracetát	$35,8 \pm 4,6$
121	5	8	484,3	trifluóracetát	$38,9 \pm 7,1$
122	27	8	505,3	trifluóracetát	$61,9 \pm 5,3$
123	3	9	516,2	trifluóracetát	$73,6 \pm 8,2$
124	4	9	518,2	trifluóracetát	$46,7 \pm 3,6$
125	5	9	502,2	trifluóracetát	$40,3 \pm 7,9$
126	27	9	518,2	trifluóracetát	$62,2 \pm 1,3$
127	1	10	550,3	voľná báza	< 10
128	2	10	550,3	voľná báza	$40,6 \pm n = 1$
129	3	10	552,2	trifluóracetát	$53,2 \pm 4,8$
130	4	10	553,3	voľná báza	$49,5 \pm 3,4$
131	4	10	552,9	trifluóracetát	$43,5 \pm 1,4$
132	5	10	537,0	voľná báza	$34,6 \pm 7,8$
133	6	10	536,1	voľná báza	$21,4 \pm n = 1$
134	21	10	537,4	hydrochlorid	$47,7 \pm 6,5$
135	5	10	537,2	trifluóracetát	$35,2 \pm 4,3$
136	39	10	570,2	hydrochlorid	< 10
137	1	11	564,3	voľná báza	< 10
138	2	11	564,3	voľná báza	$41,7 \pm n = 1$
139	3	11	566,3	voľná báza	$62,2 \pm 7,4$

Pr.	Epoxid	Amin	MSA	Izolovaná forma	E _{max} (%) ± SEM
140	4	11	567,3	voľná báza	48,9 ± 2,5
141	5	11	551,0	voľná báza	48,3 ± 9,9
142	6	11	550,1	voľná báza	20,2 ± n = 1
143	3	12	500,2	trifluóracetát	67,2 ± 4,8
144	4	12	501,2	trifluóracetát	55,9 ± 1,1
145	4	36	501,2	trifluóracetát	44,6 ± 6,2
146	5	12	484,2	trifluóracetát	58,7 ± 2,9
147	27	12	501,2	trifluóracetát	58,9 ± 3,6
148	30	12	536,2	trifluóracetát	51,6 ± 9,7
149	31	12	518,2	trifluóracetát	26,9 ± 4,0
150	3	13	476,2	trifluóracetát	69,8 ± 6,0
151	4	13	477,2	trifluóracetát	73,1 ± 3,8
152	5	13	461,2	trifluóracetát	45,3 ± 4,2
153	3	14	476,2	trifluóracetát	66,8 ± 5,5
154	4	14	477,3	trifluóracetát	61,1 ± 7,7
155	5	14	461,2	trifluóracetát	46,6 ± 4,2
156	3	15	577,1	trifluóracetát	84,9 ± 0,2
157	4	15	578,1	trifluóracetát	73,3 ± 6,6
158	5	15	562,1	trifluóracetát	73,0 ± 3,0
159	3	16	577,2	trifluóracetát	76,9 ± 7,4
160	5	16	562,2	trifluóracetát	56,3 ± 1,4
161	3	17	533,2	trifluóracetát	52,5 ± 4,7
162	4	17	428,2	trifluóracetát	36,2 ± 2,6
163	5	17	518,2	trifluóracetát	44,6 ± 4,3
164	3	18	551,2	trifluóracetát	67,3 ± 3,5
165	4	18	552,2	trifluóracetát	49,7 ± 3,9
166	5	18	536,2	trifluóracetát	58,3 ± 9,5
167	3	19	509,2	trifluóracetát	57,3 ± 3,5

Pr.	Epoxid	Amin	MSA	Izolovaná forma	$E_{\max} (\%) \pm \text{SEM}$
168	4	19	510,2	trifluóracetát	$56,1 \pm 4,5$
169	5	19	494,2	trifluóracetát	$43,3 \pm 6,8$
170	3	20	576,2	trifluóracetát	$55,0 \pm 4,8$
171	4	20	*	trifluóracetát	$47,9 \pm 6,5$
172	5	20	561,2	trifluóracetát	$40,4 \pm 8,8$
173	3	21	543,2	trifluóracetát	$87,9 \pm 4,5$
174	5	21	528,2	trifluóracetát	$59,3 \pm 3,2$
175	3	22	509,2	trifluóracetát	$67,4 \pm 3,9$
176	4	22	510,2	trifluóracetát	$57,0 \pm 7,6$
177	5	22	494,2	trifluóracetát	$46,0 \pm 1,7$
178	3	23	509,2	trifluóracetát	$64,4 \pm 5,2$
179	4	23	510,2	trifluóracetát	$62,2 \pm 8,6$
180	5	23	494,2	trifluóracetát	$52,4 \pm 6,9$
181	3	24	586,2	trifluóracetát	$66,2 \pm 1,6$
182	4	24	587,1	trifluóracetát	$57,6 \pm 7,1$
183	5	24	571,2	trifluóracetát	$53,7 \pm 4,3$
184	3	25	564,2	trifluóracetát	$64,1 \pm 3,2$
185	4	25	565,2	trifluóracetát	$45,1 \pm 2,6$
186	5	25	549,2	trifluóracetát	$41,1 \pm 8,2$
187	3	26	517,2	trifluóracetát	$45,1 \pm 1,5$
188	4	26	518,2	trifluóracetát	$38,3 \pm 5,7$
189	5	26	502,2	trifluóracetát	$35,1 \pm 5,2$
190	3	27	535,2	trifluóracetát	$54,5 \pm 3,3$
191	4	27	536,2	trifluóracetát	$49,5 \pm 1,5$
192	5	27	520,2	trifluóracetát	$40,3 \pm 6,9$
193	3	28	543,2	trifluóracetát	$73,5 \pm 3,2$
194	4	28	544,2	trifluóracetát	$56,6 \pm 4,2$
195	5	28	528,2	trifluóracetát	$48,1 \pm 3,8$

Pr.	Epoxid	Amin	MSA	Izolovaná forma	E _{max} (%) ± SEM
196	3	29	518,2	trifluóracetát	74,4 ± 3,3
197	4	29	519,2	trifluóracetát	67,7 ± 2,7
198	5	29	503,2	trifluóracetát	48,1 ± 6,5
199	27	29	519,3	trifluóracetát	83,0 ± 4,0
200	30	29	518,2	trifluóracetát	59,5 ± 3,7
201	31	29	517,2	trifluóracetát	26,8 ± 4,2
202	3	30	475,2	trifluóracetát	59,1 ± 6,0
203	4	30	476,2	trifluóracetát	57,8 ± 3,1
204	3	37	580,2	trifluóracetát	67,6 ± 4,0
205	3	31	518,2	trifluóracetát	70,3 ± 0,3
206	4	31	519,2	trifluóracetát	64,2 ± 8,1
207	27	31	519,2	trifluóracetát	70,5 ± 4,9
208	3	32	510,2	trifluóracetát	92,4 ± 7,3
209	4	32	511,2	trifluóracetát	88,3 ± 8,0
210	5	32	*	trifluóracetát	89,1 ± 2,7
211	27	32	511,2	trifluóracetát	88,5 ± 9,3
212	5	33	484,7	trifluóracetát	68,9 ± 3,1
213	27	33	500,2	trifluóracetát	63,0 ± 3,2
214	30	33	517,2	trifluóracetát	42,4 ± 9,4
215	31	33	535,2	trifluóracetát	28,1 ± 4,5
216	3	34	533,2	trifluóracetát	85,4 ± 4,9
217	5	34	518,2	trifluóracetát	76,2 ± 8,3
218	3	35	551,2	trifluóracetát	76,5 ± 1,7
219	5	35	536,2	trifluóracetát	50,4 ± 6,3
220	3	36	500,3	trifluóracetát	56,0 ± 2,9
221	5	36	484,2	trifluóracetát	40,8 ± 8,3
222	4	37	581,2	trifluóracetát	59,0 ± 10,0
223	3	38	570,2	trifluóracetát	63,7 ± 3,1

Pr.	Epoxid	Amin	MSA	Izolovaná forma	E _{max} (%) ± SEM
224	4	38	571,2	trifluóracetát	37,0 ± 0,3
225	3	39	571,2	trifluóracetát	59,5 ± 4,3
226	4	39	572,2	trifluóracetát	37,8 ± 9,2
227	30	40	535,2	trifluóracetát	51,3 ± 10,8
228	31	40	535,2	trifluóracetát	28,9 ± 3,4
229	5	41	468,2	oxalát	34,7 ± 4,3
230	5	42	468,2	oxalát	30,8 ± 6,0
231	3	43	505,2	trifluóracetát	65,9 ± 4,2
232	5	43	490,2	trifluóracetát	37,4 ± 2,8
233	3	44	523,2	trifluóracetát	71,0 ± 4,7
234	5	44	508,2	trifluóracetát	44,0 ± 4,4
235	3	45	*	trifluóracetát	60,5 ± 5,6
236	5	45	474,2	trifluóracetát	36,8 ± 1,6
237	3	46	507,2	trifluóracetát	57,7 ± 1,1
238	5	46	492,2	trifluóracetát	47,6 ± 2,4
239	41	4	501,2	hydrochlorid	49,8 ± 4,5
240	41	5	519,2	hydrochlorid	65,7 ± 3,8
241	41	12	501,2	hydrochlorid	47,0 ± 2,5
242	41	29	519,2	hydrochlorid	55,9 ± 4,0
243	41	33	500,2	hydrochlorid	47,9 ± 3,5
244	41	40	518,2	hydrochlorid	66,6 ± 5,7
245	41	34	534,2	hydrochlorid	56,1 ± 2,9
246	41	35	552,2	hydrochlorid	52,1 ± 2,4
247	41	2	501,2	hydrochlorid	45,4 ± 3,4
248	41	3	519,2	hydrochlorid	47,5 ± 4,8
249	41	10	553,2	hydrochlorid	35,9 ± 2,9
250	41	38	571,2	hydrochlorid	31,6 ± 3,1
251	41	39	572,2	hydrochlorid	33,4 ± 5,7

Pr.	Epoxid	Amin	MSA	Izolovaná forma	E _{max} (%) ± SEM
252	41	27	536,2	hydrochlorid	38,4 ± 3,8
253	41	18	552,2	hydrochlorid	37,6 ± 2,7
254	41	16	578,2	hydrochlorid	50,5 ± 0,8
255	41	22	510,2	hydrochlorid	41,4 ± 3,9
256	41	14	477,3	hydrochlorid	50,6 ± 1,8
257	41	13	477,2	hydrochlorid	49,9 ± 3,4
258	41	43	506,2	hydrochlorid	48,4 ± 5,6
259	41	44	524,2	hydrochlorid	54,1 ± 3,9
260	41	45	490,2	hydrochlorid	38,2 ± 2,0
261	41	46	508,2	hydrochlorid	52,3 ± 6,6
262	43	5	530,2	dihydrochlorid	63,6 ± 4,3
263	17	4	486,6	hydrochlorid	64,3 ± 9,6
264	17	2	486,6	hydrochlorid	39,4 ± 10,1
265	17	10	535,7	hydrochlorid	42,7 ± 9,4
266	17	31	501,6	hydrochlorid	36,7 ± 6,8
267	17	36	486,6	hydrochlorid	37,1 ± 2,5
268	17	12	483,6	hydrochlorid	54,6 ± 8,2
269	17	9	500,6	hydrochlorid	41,3 ± 4,2
270	17	40	500,6	hydrochlorid	56,4 ± 8,3
271	45	5	526,6	hydrochlorid	39,0 ± 0,6
272	45	3	526,6	hydrochlorid	35,7 ± 2,8
273	46	5	529,6	volná báza	40,3 ± 0,5
274	46	3	529,6	volná báza	38,8 ± 1,4
275	47	5	514,6	hydrochlorid	47,0 ± 1,4
276	47	3	514,6	hydrochlorid	53,8 ± 2,0
277	48	3	536,6	hydrochlorid	42,3 ± 11,1
278	48	5	536,6	hydrochlorid	27,5 ± 2,7
279	49	3	536,6	hydrochlorid	17,0 ± 2,7

Pr.	Epoxid	Amin	MSA	Izolovaná forma	E _{max} (%) ± SEM
280	49	5	536,6	hydrochlorid	38,4 ± 5,1
281	50	3	554,6	hydrochlorid	15,6 ± 0,1
282	50	5	554,6	hydrochlorid	17,4 ± 2,1
283	51	3	554,6	hydrochlorid	< 10
284	51	5	554,6	hydrochlorid	10,8 ± 0,3
285	3	2	500,2	oxalát	24,6 ± 3,8
286	3	33	499,1	trifluóracetát	72,1 ± 4,5
287	5	30	*	trifluóracetát	39,9 ± 4,9
288	5	37	*	trifluóracetát	52,9 ± 7,4
289	5	47	468,2	oxalát	37,4 ± 7,2
290	5	48	468,2	hydrochlorid	22,7 ± 1,7
291	5	49	468,2	hydrochlorid	18,4 ± n = 1
292	52	4	503,3	trifluóracetát	43,5 ± 9,8
293	52	5	521,3	trifluóracetát	50,1 ± 5,6
294	52	12	503,3	trifluóracetát	43,9 ± 4,4
295	52	33	502,3	trifluóracetát	39,7 ± 8,7
296	52	40	520,2	trifluóracetát	47,9 ± 4,4
297	21	12	485,3	hydrochlorid	74,5 ± 6,7
298	21	31	503,4	hydrochlorid	54,5 ± 0,8
299	21	9	502,4	hydrochlorid	45,9 ± 3,9
300	21	36	485,3	hydrochlorid	52,2 ± 5,9
301	21	40	502,4	hydrochlorid	69,2 ± 1,2
302	39	3	536,3	hydrochlorid	12,8 ± n = 1
303	40	5	502,4	hydrochlorid	67,9 ± 6,1
304	40	10	536,3	hydrochlorid	44,8 ± 4,9
305	40	2	484,3	hydrochlorid	68,8 ± 6,5
306	40	4	484,4	hydrochlorid	82,4 ± 4,0
307	40	12	484,3	hydrochlorid	74,4 ± 1,8

Pr.	Epoxid	Amin	MSA	Izolovaná forma	E _{max} (%) ± SEM
308	32	5	503,3	hydrochlorid	71,2 ± 5,8
309	54	3	503,3	hydrochlorid	67,1 ± 1,2
310	54	5	503,3	hydrochlorid	72,7 ± 3,4
311	54	2	485,2	trifluóracetát	51,5 ± 1,7
312	54	4	485,4	trifluóracetát	59,8 ± 3,1
313	53	5	535,9	trifluóracetát	29,3 ± 4,1
314	60	12	518,3	trifluóracetát	42,0 ± 2,0
315	60	29	535,9	trifluóracetát	39,9 ± 2,5
316	60	40	535,3	trifluóracetát	58,8 ± 3,1
317	56	40	535,2	trifluóracetát	56,4 ± 5,0
318	56	33	517,2	trifluóracetát	41,8 ± 3,8
319	56	12	518,2	trifluóracetát	49,9 ± 3,9
320	56	5	536,2	trifluóracetát	51,4 ± 2,1
321	56	4	518,2	trifluóracetát	42,5 ± 2,3
322	57	4	552,1	trifluóracetát	27,6 ± 3,9
323	57	5	570,1	trifluóracetát	33,8 ± 3,8
324	57	12	570,2	trifluóracetát	38,5 ± 6,7
325	57	33	569,2	trifluóracetát	31,6 ± 7,8
326	57	40	569,2	trifluóracetát	30,4 ± 2,1
327	4	46	508,2	trifluóracetát	56,7 ± 2,1
328	4	43	506,1	trifluóracetát	57,4 ± 6,5
329	4	44	524,2	trifluóracetát	60,2 ± 3,0
330	4	45	490,2	trifluóracetát	55,9 ± 2,8
331	58	4	518,2	hydrochlorid	72,9 ± 2,0
332	58	5	537,2	hydrochlorid	80,6 ± 2,4
333	58	12	518,2	hydrochlorid	72,4 ± 3,0
334	58	33	517,0	hydrochlorid	77,8 ± 3,0
335	59	4	501,2	hydrochlorid	66,5 ± 1,8

Pr.	Epoxid	Amin	MSA	Izolovaná forma	E _{max} (%) ± SEM
336	59	5	519,2	hydrochlorid	68,8 ± 2,4
337	59	12	501,2	hydrochlorid	52,8 ± 3,7
338	59	33	500,2	hydrochlorid	65,5 ± 3,9
339	63	5	502,3	hydrochlorid	40,5 ± 1,2
340	43	3	530,3	dihydrochlorid	28,1 ± 2,3
341	63	3	502,3	voľná báza	46,2 ± 6,3
342	3	34	533,2	hydrochlorid	neskúšané
343	5	34	518,2	hydrochlorid	neskúšané
344	27	5	519,2	hydrochlorid	neskúšané
345	64	5	576,1	oxalát	72,1 ± 4,2
346	64	29	576,1	oxalát	57,3 ± 6,3
347	65	5	543,3	hydrochlorid	84,8 ± 3,4
348	66	5	532,3	trifluóracetát	72,6 ± 5,5
349	67	5	543,3	trifluóracetát	57,4 ± 3,3
350	68	5	532,3	trifluóracetát	45,8 ± 1,9
351	69	5	543,3	trifluóracetát	64,3 ± 1,3
352	70	5	532,0	trifluóracetát	68,5 ± 2,5
353	73	5	597,3	hydrochlorid	96,5 ± 9,7
354	74	5	502,4	hydrochlorid	73,5 ± 2,5
355	32	31	503,3	trifluóracetát	66,6 ± 3,3
356	54	9	502,4	trifluóracetát	65,2 ± 1,9
357	54	31	503,2	trifluóracetát	65,4 ± 2,6
358	54	40	502,1	trifluóracetát	68,4 ± 1,5
359	72	3	517,6	trifluóracetát	31,2 ± 4,4
360	72	5	517,3	trifluóracetát	49,9 ± 3,5
361	32	9	502,4	trifluóracetát	70,1 ± 2,2
362	54	12	485,3	trifluóracetát	56,2 ± 2,9
363	54	36	485,3	trifluóracetát	50,1 ± 4,9

Pr.	Epoxid	Amin	MSA	Izolovaná forma	E _{max} (%) ± SEM
364	32	36	485,0	trifluóracetát	69,2 ± 2,5
365	32	40	502,0	trifluóracetát	80,2 ± 5,6
366	71	3	517,2	trifluóracetát	47,9 ± 3,5
367	71	5	517,2	trifluóracetát	69,5 ± 4,6
368	71	2	499,3	trifluóracetát	48,4 ± 2,5
369	71	4	499,4	trifluóracetát	59,3 ± 3,1

* príprava produktu nepotvrdená metódou MSA

Typický spôsob 4: Suzukiho kondenzácia

Spôsob 4(a)

Zlúčenina všeobecného vzorca (V) (6,4 mmol) sa rozpustí v 50 ml suchého dioxánu a dôkladne sa prepláchne argónom. Potom sa v atmosfére argónu pridá tetrakis(trifenyfosfín)paládium (0) (750 mg, 0,64 mmol) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti, až je homogénna. Číry roztok sa rozdelí do skúmaviek po podieloch objemu 2 ml a do každej skúmavky sa vnesú v atmosfére argónu 2 ekvivalenty arylboritej kyseliny všeobecného vzorca (IV) a 500 µl vodného uhličitanu sodného 2 mol/l. Skúmavky sa potom uzatvoria a zahrievajú sa v mikrovlnnej sušiarňi (MLC ETHOS 1600) 35 minút pri 100 °C a 1 000 W. Po prebehnutí úplnej konverzie sa vzorky zriedia 2 ml vody a extrahujú sa 3 ml dichlórmétanu. Potom sa extrakcia opakuje s použitím ďalších 2 ml dichlórmétanu. Získané organické roztoky sa vysušia so síranom sodným. Organický filtrát sa spracuje s vopred spracovaným prostriedkom Amberlyst 15 (v množstve vždy 3 až 4 g) (pred použitím sa Amberlyst premyje dichlórmétanom, etanolom a potom dichlórmétanom, až je filtrát bezfarebný). Suspenzie sa pretrepávajú 30 minút na orbitálnej trepačke a prefiltrujú sa. Amberlyst sa potom opakovane premyje zmesou dichlórmétán/etanol v pomere 1 : 1 (4 x 3 ml) a potom sa opakovane spracuje zmesou dichlórmétán/etanolový amoniak v pomere 1 : 1. Nakoniec sa živica spracuje cez noc etanolovým

roztokom amoniaku. Alkalické filtráty sa oddelia a odparia.

Spôsob 4(b)

Zmes arylhalogenidu všeobecného vzorca (V) (1,2 mmol), derivátu kyseliny boritej všeobecného vzorca (IV) (2,4 mmol), tetrakis(trifenyfosfín)paládia (0) (0,06 mmol) a vodného uhličitanu sodného 2 mol/l (1,5 ml) v dioxáne (20 ml) sa zahrieva v uzatvorenej skúmavke cez noc pri 100 °C. Potom sa zmes vleje do vody a dvakrát sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa premyjú soľným roztokom, vysušia sa síranom sodným a zahustia sa za zníženého tlaku.

Konečné produkty pripravené Suzukiho kondenzáciou je možné prečistiť chromatografiou na normálnej fáze (silikagél, dichlórmetán/etanolový amoniak) za výtlačku voľných báz alebo chromatografiou na reverznej fáze (acetonitril/0,1 % kyseliny trifluóroctovej alebo 0,01 % HCl vo vode) za výtlačku trifluóracetátovej alebo hydrochloridovej soli. Konečné produkty, vo forme soli je možné pripraviť rovnako samostatným postupom smerujúcim k tvorbe soli, zahrňujúcim rozpustenie voľnej bázy v etanole alebo v dichlórmetáne a spracovaním získaného roztoku s kyselinou, napr. etanolicou HCl 1 mol/l. Odstránením všetkých prchavých zložiek za zníženého tlaku sa získa požadovaná soľ.

V tabuľke uvedenej nižšie sú uvedené reprezentatívne kombinácie arylhalogenidov a derivátov kyseliny boritej spracované reakciami opísanými vyššie. Správna príprava požadovaného produktu je preukázaná hmotnostnou spektrálnou analýzou (MSA). Tam, kde bolo stanovenie vykonané, sú uvedené rovnako hodnoty $E_{\max} \pm$ štandardná stredná chyba (SEM), opísané nižšie v sekcii „preukázateľnosti účinkov“. Hodnoty $E_{\max}$ predstavujú, pokiaľ nie je uvedené inak, priemery najmenej z troch stanovení.

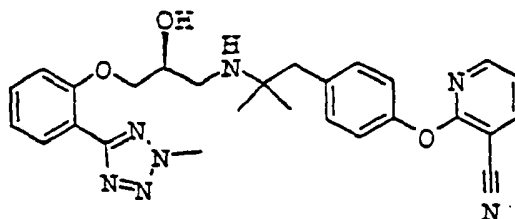
Tabuľka 10

Pr.	Arylhalid	Boritá kyselina	MSA	Forma soli	E _{max} (%) ± SEM
370	2	1	552,3	voľná báza	40,3 ± 2,8
371	3	1	534,2	voľná báza	38,9 ± 3,9
372	4	1	552,3	voľná báza	56,3 ± 4,8
373	1	2	495,7	voľná báza	29,0 ± 6,8
374	2	2	513,5	voľná báza	49,3 ± 0,3
375	3	2	495,8	voľná báza	35,1 ± 7,3
376	4	2	513,5	voľná báza	48,2 ± 6,7
377	5	2	547,2	dihydrochlorid	33,0 ± 4,2
378	1	3	500,5	voľná báza	60,2 ± 3,2
379	2	3	518,5	voľná báza	37,7 ± 1,6
380	3	3	500,3	voľná báza	57,4 ± 4,1
381	4	3	518,3	trifluóracetát	58,5 ± 6,9
382	5	3	552,3	hydrochlorid	32,3 ± 1,9
383	5	10	552,1	hydrochlorid	52,1 ± 5,4
384	1	4	550,6	voľná báza	45,4 ± 5,6
385	2	4	568,3	voľná báza	43,1 ± 4,3
386	3	4	550,7	voľná báza	46,9 ± 6,7
387	4	4	568,2	trifluóracetát	78,7 ± 14,9
388	1	5	495,8	voľná báza	< 10
389	2	5	513,5	voľná báza	20,3 ± 2,0
390	3	5	495,8	voľná báza	14,4 ± 1,7
391	4	5	513,5	voľná báza	22,5 ± 1,5
392	5	5	547,4	dihydrochlorid	17,6 ± 0,4
393	5	6	586,0	hydrochlorid	50,0 ± 3,6
394	5	7	594,3	hydrochlorid	76,9 ± 5,0
395	5	8	536,3	hydrochlorid	46,6 ± 5,9
396	5	9	566,1	hydrochlorid	50,5 ± 1,9

Pr.	Arylhalid	Boritá kyselina	MSA	Forma soli	E _{max} (%) ± SEM
397	6	10	518,4	hydrochlorid	29,9 ± 4,4
398	6	3	518,4	hydrochlorid	22,1 ± 1,7
399	7	10	536,3	hydrochlorid	37,3 ± 3,7
400	7	3	536,3	hydrochlorid	26,0 ± 3,5
401	8	10	518,4	hydrochlorid	46,3 ± 6,8
402	8	3	518,4	trifluóracetát	31,1 ± 3,3
403	9	10	536,3	hydrochlorid	57,9 ± 11,2
404	9	3	536,3	hydrochlorid	40,4 ± 7,8
405	1	9	514,3	hydrochlorid	64,4 ± 7,1
406	1	6	534,0	trifluóracetát	55,8 ± 7,1
407	1	7	542,2	hydrochlorid	79,7 ± 7,6
408	1	8	484,3	hydrochlorid	74,0 ± 6,5
409	2	9	532,2	hydrochlorid	71,3 ± 3,9
410	2	6	552,3	hydrochlorid	76,0 ± 5,0
411	2	7	560,3	trifluóracetát	78,2 ± 9,9
412	2	8	502,4	hydrochlorid	74,4 ± 7,0
413	3	9	514,3	hydrochlorid	66,9 ± 9,2
414	3	6	534,3	trifluóracetát	65,7 ± 11,4
415	3	7	542,3	trifluóracetát	80,6 ± 5,7
416	3	8	484,3	hydrochlorid	68,9 ± 6,7
417	4	9	532,2	hydrochlorid	79,3 ± 2,4
418	4	6	552,4	hydrochlorid	74,4 ± 6,5
419	4	7	560,2	trifluóracetát	87,5 ± 1,8
420	4	8	502,4	hydrochlorid	78,9 ± 2,3
421	10	3	517,3	hydrochlorid	53,4 ± 6,9
422	10	9	531,3	hydrochlorid	60,1 ± 8,2
423	10	6	551,4	hydrochlorid	63,1 ± 4,7
424	10	7	559,1	hydrochlorid	71,2 ± 7,9

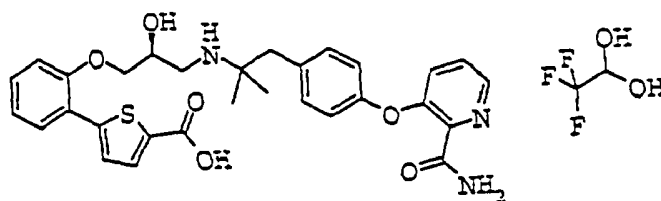
Pr.	Arylhalid	Boritá kyselina	MSA	Forma soli	E _{max} (%) ± SEM
425	10	8	501,3	hydrochlorid	67,1 ± 3,0
426	11	3	517,3	hydrochlorid	61,0 ± 7,1
427	11	9	531,3	hydrochlorid	72,4 ± 6,9
428	11	6	551,3	hydrochlorid	75,5 ± 6,9
429	11	7	559,3	trifluóracetát	84,7 ± 12,3
430	11	8	501,3	hydrochlorid	77,4 ± 9,0
431	12	3	500,3	hydrochlorid	50,3 ± 7,8
432	12	9	514,3	hydrochlorid	60,7 ± 8,4
433	12	6	534,2	hydrochlorid	56,5 ± 11,0
434	12	7	542,3	trifluóracetát	73,1 ± 5,1
435	12	8	484,3	hydrochlorid	61,4 ± 6,1
436	13	3	518,4	hydrochlorid	57,5 ± 12,0
437	13	9	532,2	hydrochlorid	72,0 ± 10,5
438	13	6	552,3	hydrochlorid	64,3 ± 12,4
439	13	7	560,1	trifluóracetát	75,0 ± 9,6
440	13	8	502,4	hydrochlorid	73,4 ± 4,4
441	14	3	500,3	hydrochlorid	64,2 ± 7,0
442	14	9	514,3	hydrochlorid	61,5 ± 3,0
443	14	6	534,2	hydrochlorid	56,1 ± 11,2
444	14	7	542,3	trifluóracetát	83,8 ± 11,4
445	14	8	484,3	hydrochlorid	74,5 ± 14,1
446	4	3	518,5	hydrochlorid	64,0 ± 6,0

Príklad 447



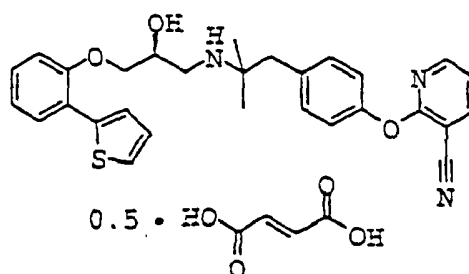
Roztok amínu 4 (300 mg, 1,130 mmol) a trimetylsilylacetamidu (TMSA) (210 mg, 1,614 mmol) sa rozpustí v acetonitrile (1,5 ml) a mieša sa 30 minút. K tomuto roztoku sa potom pridá epoxid 62 (250 mg, 1,076 mmol) v acetonitrile (3 ml) a yterbium-triflát (13 mg, 0,215 mmol). Potom sa roztok zahrieva 24 hodín pri 80 °C a zahustí sa vo vákuu. Prečistením získaného tuhého zvyšku rýchlou chromatografiou na stĺpci (gradientová elúcia zmesou 99 % dichlórmétán : 1 % metanol až 95 % dichlórmétán : 5 % metanol ako mobilnou fázou) sa získa 135 mg titúlnej zlúčeniny (25 %). FMSD $m/e = 500 (M^+ + 1)$. $E_{\max} (\pm \text{SEM}) = 74,5 (4,0)$.

Príklad 448



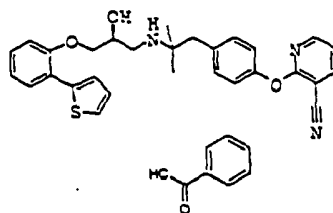
Zlúčenina podľa príkladu 346 sa podrobí hydrolýze s 1,0 ekvivalentom hydroxidu lítneho (1 mol/l) v tetrahydrofuráne pri teplote miestnosti prebiehajúcej cez noc, potom sa reakčná zmes zahustí na surový zvyšok, ktorý sa prečistí HPLC ako soľ s kyselinou trifluóroctovou, ako je opísané vyššie

Príklad 451



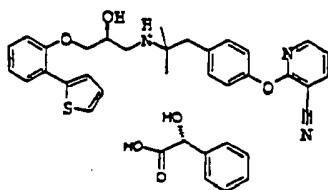
Zlúčenina podľa príkladu 50 (250 mg) a 0,5 molárneho ekvivalentu (29 mg) kyseliny fumárovej sa suspendujú v 5 ml etanolu denaturovaného toluénom a zmes sa mierne zahreje k rozpusteniu. Za asi 5 minút sa roztok začne zrážať. Teplota kaše obsahujúcej kryštály sa udržiava na kryštalizačnej teplote (56 - 57 °C) asi jednu hodinu. Potom sa tepelný zdroj odpojí a kaša sa za miešania nechá cez noc vychladnúť. Pridá sa etanol denaturovaný toluénom (2 ml) a tuhé podiely sa oddelia vákuovou filtráciou. Filtračný koláč sa premyje etanolom denaturovaným toluénom (5 ml) a vysušením na vzduchu sa získa 230 mg titulnej zlúčeniny. T. t. = 147 - 149 °C (stanovené diferenčnou scanning kalorimetriou (DSC) s rýchlosťou nárastu teploty 10 °C/min.).

Príklad 452



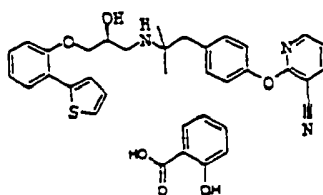
Zlúčenina podľa príkladu 50 (57,7 mg) sa rozpustí v 2,5 ml absolútneho etanolu a roztok sa mieša pri teplote miestnosti. K miešanému roztoku sa pridá kyselina benzoová (1 ekvivalent, 14,1 mg) rozpustená v 20 μ l metanolu. Získaná zmes sa mieša 3,5 až 4 hodiny pri teplote miestnosti. V priebehu asi 30 - 60 minút sa začne tvoriť zrazenina. Zrazenina sa oddelí vákuovou filtráciou a filtračný koláč sa vyberie a potom sa suší cez noc vzduchom. T. t. = 148 - 150 °C (stanovené diferenčnou scanning kalorimetriou (DSC) s rýchlosťou nárastu teploty 5 °C/min.).

Príklad 453



Zlúčenina podľa príkladu 50 (200 mg) sa rozpustí v 1 ml acetónu a roztok sa mieša pri teplote miestnosti. Pridá sa kyselina R-mandľová (1 ekvivalent, 61 mg) v acetóne (1 ml). Získaná zmes sa mieša pri teplote miestnosti a vzniknutá zrazenina sa odfiltruje vákuovou filtráciou. Filtračný koláč sa vyberie a suší sa cez noc vzduchom. T. t. = 138 - 140 °C (stanovené diferenčnou scanning kalorimetriou (DSC) s rýchlosťou nárastu teploty 5 °C/min.).

Príklad 454



Zlúčenina podľa príkladu 50 (106 mg) sa rozpustí v etylacetáte a roztok sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. K miešanému roztoku sa pridá kyselina salicylová (1 ekvivalent, 29 mg) v 150 μ l metanolu. Získaná zmes sa premieša pri teplote miestnosti a potom sa zahreje na 50 °C. K zmesi sa pridá pri zvýšenej teplote hexán použitý ako antirozpúšťadlo v množstve potrebnom na dosiahnutie bodu zákalu (asi 1 ml etylacetátu : 1 ml hexánu). Kaša sa potom nechá pomaly vychladnúť na teplotu miestnosti. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje vákuovou filtráciou a filtračný koláč sa vyberie a suší sa cez noc vzduchom. T. t. = 124 °C (v maxime píku) (stanovené diferenčnou scanning kalorimetriou (DSC) s rýchlosťou nárastu teploty 5 °C/min.).

Preukázanie účinkov

Gény kódujúce ľudský β_1 -adrenergný receptor (Frielle a kol., Proc. Natl. Acad. Sci., 84, 7920 - 7924, 1987), ľudský β_2 -adrenergný receptor (Kobika a kol., Proc. Natl. Acad. Sci., 84, 46 - 50, 1987, Emorine a kol., Proc. Natl. Acad. Sci., 84, 6995 - 6999, 1987) a ľudský β_3 -adrenergný receptor (Granneman a kol., Molecular Pharmacology, 44, 2, 264 - 270, 1993) sa jednotlivo subklonujú do phd expresného vektoru (Grinnel a kol., Bio/Technology, 5, 1189 - 1192, 1987) a transfektujú sa do ovariálnej bunkovej línie DXB-11 čínskeho škrečka precipitačnou metódou s fosforečnanom vápenatým. Stabilné transfektované bunky sa nechajú rásť do 95 % konfluencie v pôde obsahujúcej 95 % Dulbecco-modifikovaného Eagle média (DMEM), 5 % fetálneho hovädzieho séra a 0,01 % prolínu. Potom sa médium odstráni a bunky sa premyjú soľným roztokom puľrovaným fosforečnanovým puľrom (pH 7,4) (bez horčička a

vápnika). Potom sa bunky vyberú do roztoku na disociáciu buniek bez enzýmu (Specialty Media, Lavallette, New Jersey) a potom sa odstredia do peliet.

Bunky každej z vyššie uvedených bunkových línií sa resuspendujú a vnesú sa na 96-jamkovú doštičku (20 000/jamka). Potom sa bunky inkubujú so zvolenými zlúčeninami podľa vynálezu 20 minút v tlmiacom roztoku (Hanksov vyvážený soľný roztok, 10 mmol/l HEPES, 0,1 % BSA, 1 mmol/l kyseliny L-askorbovej, 0,2 % dimetylsulfoxidu, 1 mmol/l 3-izobutyl-1-metylxantínu, pH 7,4). Potom sa inkubácia zastaví zhášacím pufrom (50 mmol/l nátrium-acetátu, 0,25 % Tritonu X-100, pH 5,8), koncentrácia c-AMP sa kvantitatívne stanoví scintilačným proximitným stanovením (SPA) s použitím modifikovaného obchodne dostupného c-AMP gítu (Amersham, Arlington Heights, IL) pomocou králičej anti-cAMP protilátky (ICN Biomedicals, Aurora, Ohio).

Hodnoty dávka - odozva sigmoidných kriviek získané na základe bunkového receptora zahrnutého v c-AMP stanovení sa s použitím nelineárnej regresie použijú na vyhodnotenie štvorparametrovej logistickej rovnice: $y = (a - d) / (1 + (dávka/c)^b) + d$, kde a a d sú odozvy pri nulovej a maximálnej dávke, b je faktor zodpovedajúci strmosti a c znamená EC_{50} , kde tento faktor má význam opísaný vyššie (DeLean a kol., Am. J. Physiol., 235, E97 - E102, 1978). EC_{50} sa stanoví pre každého hodnoteného agonistu ako koncentrácia poskytujúca 50 % maximálnej odozvy.

Izoproterenol je prostriedok v odbore uznávaný ako neselektívny β_3 -agonista a často sa používa ako porovnávaci prostriedok hodnotenia aktivity zlúčenín. Pozri „Trends in Pharm. Sci., 15, 3, 1994„. Vlastná aktivita (E_{max}) v % reprezentatívnych zlúčenín podľa vynálezu vzhľadom k izoproterenolu sa stanoví delením maximálnej odozvy zlúčeniny maximálnou odozvou izoproterenolu krát 100.

Atriálna tachykardia *in vitro* u krýs

Samce krýs (250 - 350 g) (Harlan Sprague Dawley, Indianapolis, Indiana, USA) sa usmrťia zlomením krčnej chrbtice. Potom sa vyberie srdce, oddeli sa

ľavá a pravá atria a uchyti sa niťou v kúpeli pre tkanivové médiá obsahujúce 1 % ml modifikovaného Krebsovho roztoku. Počiatočná pokojová tenzia na začiatku pokusu je 1,5 - 2,0 g (Naunyn - Schmied Arch. Pharmacol., 320, 145, 1982). Tkanivá sa pred expozíciou zlúčenine podľa vynálezu uvedú v priebehu asi 30 minút za silnej oxygenácie do rovnovážneho stavu.

Kvôli hodnoteniu schopnosti testovaných zlúčenín zvýšiť frekvenciu srdca sa hodnotené zlúčeniny podľa vynálezu kumulatívne pridávajú v okamihu, kedy atriálna frekvencia sa dostane po predchádzajúcom prídavku do stabilného stavu. V prídavkoch hodnotenej zlúčeniny sa pokračuje až do stavu, kedy už nedôjde k ďalšiemu zvýšeniu atriálnej frekvencie alebo sa dosiahne koncentrácia 10^{-4} M. Zvýšenie počtu tepov za minútu (bpm) pre každú koncentráciu hodnotenej zlúčeniny sa stanoví pomocou BioPac Systému (Br. J. of Pharmacol., 126, 1018 - 1024, 1999).

Využitie

Ako agonisty β_3 -receptoru sú zlúčeniny podľa vynálezu vhodné na liečenie stavov človeka alebo iných živočíchov, v ktorých sa preukázala účasť β_3 -receptoru. Choroby, poruchy alebo stavy, na ktorých liečbu alebo prevenciu sú vhodné zlúčeniny podľa vynálezu, zahŕňujú, ale nie sú obmedzené len na ne, 1) diabetes mellitus, 2) hyperglykémiu, 3) obezitu, 4) hyperlipidémiu, 5) hypertriglyceridémiu, 6) hypercholesterolémiu, 7) aterosklerózu koronárnych, cerebrovaskulárnych a periférnych artérií, 8) gastrointestinálne choroby zahrňujúce peptické vredy, ezofagitídu, gastritídu a duodenitídu (vrátane stavov indukovaných *H. pylori*), intestinálnej ulcerácie (vrátane zápalového črevného ochorenia, ulceróznej kolitídy, Crohnovej choroby a proktitídy) a gastrointestinálnej ulcerácie, 9) neurogénne zápaly dýchacích ciest zahrňujúce kašeľ, astmu, 10) depresiu, 11) ochorenie prostaty ako je benígna hyperplázia prostaty, 12) syndróm dráždivého trakčníka a ďalšie choroby, u ktorých je žiaduce znížiť motilitu čriev, 13) diabetickú retinopatiu, 14) neuropatickú dysfunkciu močového mechúra, 15) zvýšený vnútroočný tlak a glaukóm a 16)

nešpecifický diaroický dumping syndróm.

Pri aplikáciách iných ako na človeka, u zvierat iných ako chovaných zo záľuby, sú zlúčeniny podľa vynálezu vhodné na zvýšenie prírastku hmotnosti a/alebo zlepšenie využitia krmiva a/alebo zvýšenie hmotnosti chudého mäsa a/alebo zníženie pôrodnej mortality a zvýšenie pomeru postnatálneho prežitia.

Prípravky

Výhodné je zlúčeninu všeobecného vzorca (I) pred podávaním spracovať do jednodávkovej liekovej formy. Ešte ďalším vyhotovením vynálezu je teda liečivý prípravok obsahujúci zlúčeninu všeobecného vzorca (I) a farmaceuticky prijateľný nosič.

Uvedené liečivé prípravky sa pripravujú známymi spôsobmi s použitím dobre známych a ľahko dostupných zložiek. Pri príprave prípravkov podľa vynálezu sa zvyčajne účinná zložka (zlúčenina všeobecného vzorca (I)) zmieša s nosičom alebo sa zriedi s nosičom alebo sa zapuzdrí do nosiča, ktorým môže byť tobolka, vrečko, papierový alebo iný obal. Pokiaľ nosič má funkciu riedidla, môže to byť tuhá, polotuhá alebo tekutá zložka s funkciou vehikula, prísady alebo média pre účinnú zložku. Uvedené kompozície môžu byť vo forme tabliet, piluliek, práškov, pastiliek, vreciek, oplátok, tinktúr, suspenzií, emulzií, roztokov, sirupov, aerosólu (v pevnej forme alebo v tekutom médiu), mäkkých a tvrdých želatínových tobliet, čapíkov, sterilných injekčných roztokov a sterilných rozplnených práškov.

Niektoré príklady vhodných nosičov, prísad a riedidiel zahrňujú laktózu, dextrózu, sacharózu, sorbitol, manitol, škroby, arabskú gumu, fosforečnan vápenatý, algináty, tragant, želatínu, kremičitan vápenatý, mikrokryštalickú celulózu, polyvinylpyrolidón, celulózu, vodný sirup, metylcelulózu, metyl- a propylhydroxybenzoáty, mastenec, stearan horečnatý a minerálny olej. Okrem toho môžu uvedené prípravky obsahovať klzné prostriedky, zmáčacie prostriedky, emulgátory a suspendačné prostriedky, konzervačné prostriedky, sladidlá alebo aromatizujúce prostriedky. Kompozície podľa vynálezu môžu byť

formulované tak, aby poskytovali rýchle, riadené alebo oddialené uvoľnenie účinnej zložky po podaní pacientovi.

Príklady prípravkov

Prípravok 1

Tablety

Zložka	Množstvo (mg/tableta)
Účinná zložka	5 - 500
Mikrokryštalická celulóza	200 - 650
Oxid kremičitý, pripravený spaľovaním	10 - 650
Kyselina stearová	5 - 15

Zložky sa zmiešajú a zlisujú sa na tablety.

Prípravok 2

Suspenzia

Zložka	Množstvo (mg/5 ml)
Účinná zložka	5 - 500 mg
Nátrium-karboxymetylcelulóza	50 mg
Sirup	1,25 mg
Roztok kyseliny benzoovej	0,10 ml
Aromatizujúci prostriedok	q.v.
Farbivo	q.v.
Prečistená voda	ad 5 ml

Liečivo sa preoseje cez sito č. 45 mesh (U.S.) a zmieša sa so sodnou soľou karboxymetylcelulózy a sirupom na jemnú pastu. Potom sa pridá za miešania roztok kyseliny benzoovej, aromatizujúci prostriedok a farbivo

zriedené malým množstvom vody. Potom sa pridá potrebné množstvo vody kvôli doplneniu na predpísaný objem.

Prípravok 3

Roztok na intravenózne podanie

Zložka	Množstvo
Účinná zložka	25 mg
Izotonický roztok chloridu sodného	1,000 ml

Roztok vyššie uvedených zložiek sa pacientovi podáva intravenózne rýchlosťou asi 1 ml za minútu.

Dávkovanie

Konkrétna podávaná dávka sa stanoví podľa špecifických okolností vyskytujúcich sa v danej situácii. Tieto okolnosti zahŕňujú spôsob podania, anamnézu príjemcu, patologický stav alebo symptóm určený na liečenie a závažnosť stavu/symptómu, ktorý sa bude liečiť, a vek a pohlavie príjemcu. Avšak tieto okolnosti je potrebné chápať tak, že terapeutickú dávku určí ošetrojúci lekár na základe posúdenia relevantných okolností.

Všeobecne je minimálna účinná denná dávka zlúčeniny všeobecného vzorca (I) asi 5, 10, 15 alebo 20 mg. Maximálna účinná dávka je zvyčajne asi 500, 100, 60, 50 alebo 40 mg. Najtypickejšie dávkové rozmedzie je medzi 15 mg a 60 mg. Presnú dávku je možné rovnako stanoviť v súlade so štandardnou praxou v lekárstve „titráciou dávky“, na príjemcovi, t.j. že najprv sa podáva nízka dávka zlúčeniny a dávka sa postupne zvyšuje až do dosiahnutia požadovaného terapeutického účinku.

Spôsob podania

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné podávať rôznymi spôsobmi podávania zahrňujúcimi orálne, rektálne, transdermálne, subkutánne, topické, intravenózne, intramuskulárne alebo intranazálne podanie.

Kombinovaná terapia

Zlúčeninu všeobecného vzorca (I) je možné použiť v kombinácii s ďalšími liečivami, ktoré sa používajú v liečení/prevencii/supresii alebo zmiernení chorôb alebo stavov, pre ktoré sú vhodné zlúčeniny všeobecného vzorca (I). Liečivo použité v kombinovanej terapii je možné podávať spôsobom a v množstve zvyčajne pre toto liečivo používanými, súčasne alebo sekvenčne so zlúčeninou všeobecného vzorca (I). Pokiaľ sa zlúčenina všeobecného vzorca (I) podáva súčasne s jedným alebo viacerými ďalšími liečivami, je výhodné použiť jednodávkovú liekovú formu obsahujúcu okrem zlúčeniny všeobecného vzorca (I) i uvedené ďalšie liečivá. Podľa vyššie uvedeného vynálezu rovnako zahrňuje farmaceutická kompozícia obsahujúca okrem zlúčeniny všeobecného vzorca (I) tiež jednu alebo viacero ďalších aktívnych zložiek. Príklady ďalších aktívnych zložiek, ktoré je možné kombinovať so zlúčeninou všeobecného vzorca a ktoré sa podávajú buď samostatne alebo v spoločných farmaceutických kompozíciách, zahrňujú, ale nie sú obmedzené len na ne, nižšie uvedené:

- a) senzibilizátory na inzulín zahrňujúce i) PPAR γ agonisty ako sú glitazóny (napr. troglitazón, pioglitazón, englitazón, MCC-555, BRL49653 a podobne) a zlúčeniny uvedené vo WO 97/27857, 97/28115, 97/28137 a 97/27847; ii) biguanidy ako je metformín a fenformín;
- b) inzulín alebo inzulínmimetiká;
- c) sulfonylmočoviny ako je tolbutamid a glipizid;
- d) inhibítory alfa-glukozidázy (ako je akarbóza);

e) prostriedky znižujúce hladinu cholesterolu ako sú:

i) inhibítory HMG-CoA-reduktázy (lovastatín, simvastatín a pravastatín, fluvastatín, atorvastatín a ďalšie statíny,

ii) sekvestranty (cholestyramín, kolestipol a dialkylaminoalkylované deriváty zosieťovaného dextránu),

iii) nikotinylalkohol kyseliny nikotínovej alebo soľ uvedenej zlúčeniny,

iv) proliferačný-aktivačný receptor a jeho agonisty ako sú deriváty kyseliny fenofibrovej (gemfibrozil, klofibrát, fenofibrát a bezafibrát),

v) inhibítory absorpcie cholesterolu beta-sitosterol a inhibítory (acyl-CoA: cholesterolacyltransferázy), napríklad melínamid,

vi) probukol,

vii) vitamín E a

viii) tyreomimetiká;

f) agonisty PPAR δ ako sú prostriedky uvedené vo WO 97/28149;

g) zlúčeniny s antiobezitným účinkom ako je fenfluramín, dexfenfluramín, fentermín, sibutramín, orlistat a ďalšie agonisty adrenergného beta₃-receptoru;

h) prostriedky modifikujúce príjem potravín ako sú antagonisty neuropeptidu Y (napr. neuropeptidu Y5) uvedené vo WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822 a WO 97/20823;

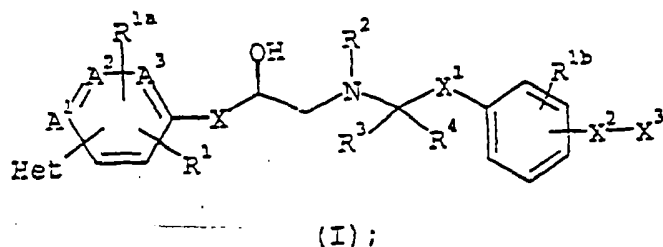
i) agonisty PPAR α ako sú prostriedky opísané vo WO 97/36579, firmy Glaxo;

j) antagonisty PPAR γ ako sú prostriedky opísané vo WO 97/10813 a

k) inhibítory spätného vychytávania serotonínu ako je fluoxetín a sertralín.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca (I):



kde:

A^1 , A^2 a A^3 znamenajú uhlík alebo dusík s výhradou, že len jeden z A^1 , A^2 a A^3 môže znamenať dusík,

Het znamená prípadne substituovaný, prípadne benzo-kondenzovaný 5- alebo 6-členný heterocyklický kruh,

R^1 , R^{1a} a R^{1b} každý nezávisle znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_4 halogénalkyl alebo $SO_2(C_1$ - C_6)alkyl,

R^2 znamená H alebo C_1 - C_6 alkylovú skupinu,

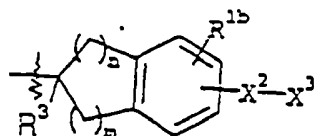
R^3 znamená H alebo C_1 - C_6 alkylovú skupinu,

R^4 znamená H alebo C_1 - C_6 alkylovú skupinu,

alebo R^3 a R^4 sú spojené a s atómom uhlíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria C_3 - C_6 cyklický kruh,

alebo R^4 a X^1 sú spojené a s atómom uhlíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria C_3 - C_8 cyklický kruh,

alebo R^4 sa spojí s X^1 a s atómom uhlíka, ku ktorému sú oba pripojené a s fenylovou skupinou, ku ktorej je pripojený X^1 , tvoria:



kde:

n a m každý nezávisle znamená 0, 1, 2 alebo 3 s výhradou, že súčet $n + m$ je ≤ 4 a R^3 znamená H,

X znamená OCH_2 , SCH_2 alebo väzbu,

X^1 znamená väzbu alebo C_1 - C_5 divalentnú uhľovodíkovú skupinu,

X^2 znamená O, S, NH, $NHSO_2$, SO_2NH , CH_2 alebo väzbu, a

X^3 znamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu alebo prípadne substituovaný 5- alebo 6-členný heterocyklický kruh,

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde:

A^1 , A^2 a A^3 znamenajú uhlík;

Het skupina je prípadne substituovaná jednou až troma skupinami nezávisle zvolenými zo skupiny zahrňujúcej halogén, hydroxy, oxo, kyano, nitro, fenyľ, benzyl, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 halogénalkyl, C_1 - C_4 alkoxy, COR^8 , CO_2R^8 , $CONR^8R^8$, NR^8R^8 , $NHCO(C_1-C_4alkyl)$, $NHCO(fenyl)$, $NHCO(benzyl)$, SR^8 , $SO(C_1-C_4alkyl)$, $SO_2(C_1-C_4alkyl)$, $SO_2(NR^8R^8)$, $OCO(C_1-C_4alkyl)$, OCO_2R^8 alebo $CONR^8R^8$,

R^1 , R^{1a} a R^{1b} každý nezávisle znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 halogénalkyl alebo $SO_2(C_1-C_4)alkyl$,

R^2 znamená H alebo C_1 - C_4 alkylovú skupinu,

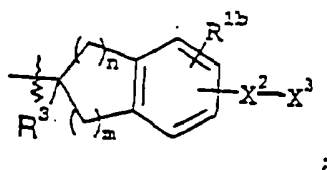
R^3 a R^4 každý nezávisle znamená H alebo C_1 - C_4 alkylovú skupinu,

alebo R^3 a R^4 sú spojené a s atómom uhlíka, ku ktorému sú pripojené,

tvoria C₃-C₆ cyklický kruh,

alebo R⁴ a X¹ sú spojené a s atómom uhlíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria C₃-C₈ cyklický kruh,

alebo R⁴ sa spojí s X¹ a s atómom uhlíka, ku ktorému sú oba pripojené a s fenylovou skupinou, ku ktorej je pripojený X¹, tvoria:

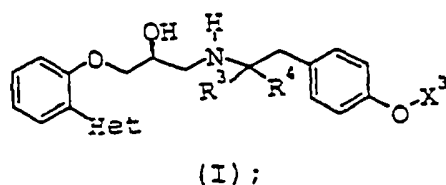


X³ znamená skupinu prípadne substituovanú jednou až troma skupinami nezávisle zvolenými zo skupiny zahrňujúcej halogén, hydroxy, oxo, kyano, nitro, feny, benzyl, C₁-C₄alkyl, C₁-C₄halogénalkyl, C₁-C₄alkoxy, COR⁸, CO₂R⁸, CONR⁸R⁸, NR⁸R⁸, NHCO(C₁-C₄alkyl), NHCO(feny), NHCO(benzyl), SR⁸, SO(C₁-C₄alkyl), SO₂(C₁-C₄alkyl), SO₂(NR⁸R⁸), OCO(C₁-C₄alkyl), OCO₂R⁸ alebo OCONR⁸R⁸, a

R⁸ nezávisle pri každom výskyte znamená H alebo C₁-C₄alkylovú skupinu,

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

3. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo 2 všeobecného vzorca:



kde:

Het sa zvolí zo skupiny zahrňujúcej furán, izotiazol, izoxazol, oxazol; a tiofén; kde uvedené Het skupiny sú prípadne substituované jednou skupinou zo

skupiny zahrňujúcej fluór, metyl, kyano, SO_2NH_2 alebo COCH_3 ,

R^3 a R^4 každý nezávisle znamená H alebo metylovú skupinu,

X^3 znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej fenyľ, pyridyl alebo pyridazinyľ alebo uvedenú skupinu substituovanú jednou alebo dvoma skupinami zo skupiny zahrňujúcej chlór, kyano, CONH_2 alebo SO_2CH_3 ,

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

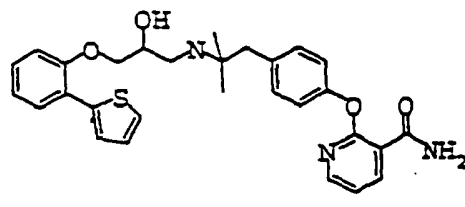
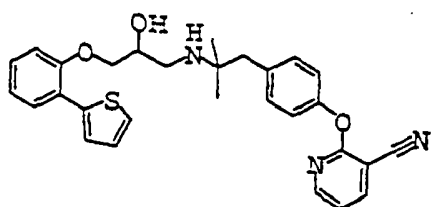
4. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek nároku 1 až 3, kde Het znamená skupinu tién-2-yl prípadne obsahujúcu jednu substitučnú skupinu zo skupiny zahrňujúcej fluór, metyl, kyano, SO_2NH_2 alebo COCH_3 ; R^3 a R^4 oba znamenajú metylovú skupinu; a X^3 znamená fenylovú alebo pyridylovú skupinu, kde uvedené skupiny X^3 sú raz substituované kyanovou skupinou alebo skupinou CONH_2 ,

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

5. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek nároku 1 až 4, kde X^3 znamená pyridylovú skupinu raz substituovanú kyanovou skupinou alebo skupinou CONH_2 ,

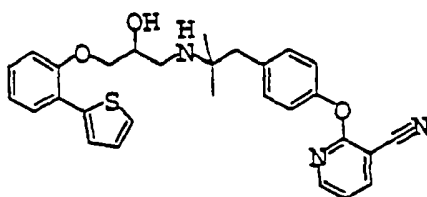
alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

6. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek nároku 1 až 5, ktorá je zvolená zo skupiny zahrňujúcej:



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

7. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek nároku 1 až 6, ktorou je:



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

8. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, ktorá je vo forme hydrochloridovej soli.

9. Zlúčenina podľa nároku 7, ktorá je vo forme soli zo skupiny zahrňujúcej hemifumarát, benzoát, salicylát alebo R-mandelát.

10. Spôsob agonizácie β_3 -receptoru, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje podávanie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 pacientovi, u ktorého je to potrebné.

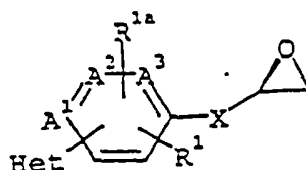
11. Spôsob liečenia obezity, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje podávanie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 pacientovi, u ktorého je toto liečenie potrebné.

12. Spôsob liečenia diabetes typu II, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje podávanie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 pacientovi, u ktorého je toto liečenie potrebné.

13. Farmaceutický prostriedok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 a farmaceuticky prijateľný nosič.

14. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 na použitie pri liečení diabetes typu II, obezity alebo na agonizáciu β_3 -receptoru.

15. Zlúčenina všeobecného vzorca (II):



kde:

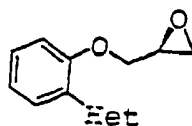
A^1 , A^2 a A^3 znamenajú uhlík alebo dusík s výhradou, že len jeden z A^1 , A^2 a A^3 môže znamenať dusík,

Het znamená prípadne substituovaný, prípadne benzo-kondenzovaný 5- alebo 6-členný heterocyklický kruh,

R^1 a R^{1a} každý nezávisle znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, hydroxy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_4 halogénalkyl alebo $SO_2(C_1$ - C_6 alkyl),

alebo jej soľ.

16. Zlúčenina podľa nároku 15 všeobecného vzorca:

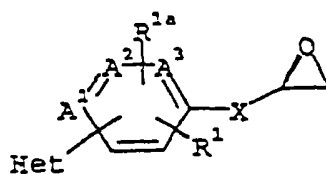


kde:

Het sa zvolí zo skupiny zahrňujúcej benzotiofén, furán, izotiazol, izoxazol, oxazol, tiofén; a tiazol; a kde uvedené Het skupiny sú prípadne raz substituované skupinou zo skupiny zahrňujúcej fluór, chlór, metyl, kyano, SO_2NH_2 alebo $COCH_3$,

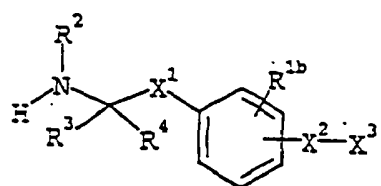
alebo jej soľ.

17. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9, vyznačujúci sa tým, že zahrňuje reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (II):



II;

so zlúčeninou všeobecného vzorca (III):



III;

v prítomnosti vhodného rozpúšťadla.