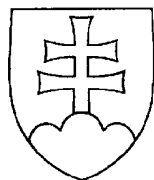


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ  
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 2. 4. 2002  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 01109125.3  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 12. 4. 2001  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: EP  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 7. 7. 2004  
Vestník ÚPV SR č.: 7/2004  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP02/03644  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO02/083652

(11), (21) Číslo dokumentu:

1368-2003

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C07D243/12,  
A61K 31/5513,  
C07D403/10,  
C07D401/04,  
C07D403/14,  
C07D417/10,  
A61P 25/00

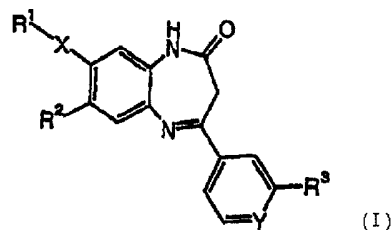
(71) Prihlasovateľ: F. Hoffmann-La Roche AG, Basle, ES;

(72) Pôvodca: Adam Geo, Schopfheim, DE;  
Goetschi Erwin, Reinach, ES;  
Mutel Vincent, Brunstatt, FR;  
Wichmann Juergen, Steinen, DE;  
Woltering Thomas Johannes, Weil am Rhein, DE;

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

(54) Názov: Dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónové deriváty ako mGluR2 antagonisty II

(57) Anotácia:  
Opísané sú dihydrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ónové deriváty všeobecného vzorca (I), ako aj liečivá obsahujúce tieto zlúčeniny, spôsob ich prípravy a ich použitie na prípravu liečiv na liečbu alebo prevenciu akútnych a/alebo chronických neurologických chorôb.



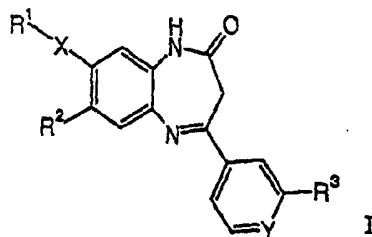
05.04.04

PP 1363-R3

Dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónové deriváty ako mGluR2  
antagonisti II

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I



kde

X je jednoduchá väzba alebo etyndiylová skupina; kde  
v prípade, že X je jednoduchá väzba,

R<sup>1</sup> je kyanoskupina,  
halogén,  
nižší alkyl,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cykloalkyl,  
nižšia alkoxykupina,  
fluór-nížšia alkoxykupina  
fluór-nížší alkyl,

alebo je pyrrol-1-yl, ktorý je nesubstituovaný alebo je  
substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo  
skupiny, ktorú tvorí fluór, chlór, kyanoskupina, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-  
hydroxykupina, fluór-nížší alkyl, nižší alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-nižšia  
alkoxykupina, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)O-R'', -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR'R'', hydroxy-  
nižšia alkoxykupina a -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR'R'',

alebo je fenyl, ktorý je nesubstituovaný alebo je  
substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi vybranými zo  
skupiny, ktorú tvorí halogén, nižší alkyl, fluór-nížší alkyl,



nižšia alkoxykupina, fluór-nížšia alkoxykupina a kyanoskupina;

v prípade, že X je etyndiylová skupina,

R<sup>1</sup> je fenyl, ktorý je nesubstituovaný alebo je substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvorí halogén, nižší alkyl, fluór-nížší alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cykloalkyl, nižšia alkoxykupina a fluór-nížšia alkoxykupina;

R<sup>2</sup> je -NR'R'', fluór-nížšia alkoxykupina alebo 3-oxopiperazin-1-yl, pyrrolidín-1-yl alebo piperidín-1-yl, pričom tieto kruhy sú prípadne substituované R'';

R' je vodík,  
nižší alkyl,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cykloalkyl,  
fluór-nížší alkyl alebo  
2-nížší alkoxy nižší alkyl;

R'' je vodík,  
nižší alkyl,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cykloalkyl,  
fluór-nížší alkyl alebo  
2-nížší alkoxy nižší alkyl;  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-di-nížší alkylamínoskupina,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-morfolínyl,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-pyrrolidínyl,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-piperidínyl alebo  
3-hydroxy-nížší alkyl;

Y je -CH= alebo =N-;

R<sup>3</sup> je halogén,  
nižší alkyl,  
fluór-nížší alkyl,  
nižšia alkoxykupina,  
kyanoskupina,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-OR'',  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NR'R'',



alebo je prípadne substituovaný päťčlenný aromatický heterocyklyl, ktorý môže byť substituovaný halogénom, fluór-nižším alkylom, fluór-nižšou alkoxykupinou, kyanoskupinou,  $-(CH_2)_n-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$ , hydroxykupinou, nižšou alkoxykupinou, nižšou alkyltioxykupinou alebo nižším alkylom, ktorý je prípadne substituovaný fluórom, hydroxykupinou, nižšou alkoxykupinou, kyanoskupinou alebo karbamoyloxykupinou;

n je 0, 1, 2, 3 alebo 4;

a ich farmaceuticky prijateľných adičných solí.

Prekvapivo bolo zistené, že zlúčeniny všeobecného vzorca I sú antagonisti metabotropného glutamátového receptora. Zlúčeniny podľa vynálezu sa vyznačujú cennými terapeutickými vlastnosťami.

V centrálnom nervovom systéme (CNS) sa prenos stimulov uskutočňuje interakciou neurotransmitera, ktorý je vyslaný neurónom, s neuroreceptorom.

Kyselina L-glutamová je najbežnejšie sa vyskytujúci neurotransmitter v CNS a hrá kľúčovú úlohu v rade fyziologických procesov. Stimulačné receptory závislé na glutamáte sú rozdelené do dvoch hlavných skupín. Prvú hlavnú skupinu tvoria iónové kanály regulované ligandmi. Metabotropné glutamátové receptory (mGluR) spadajú do druhej hlavnej skupiny a ďalej spadajú do rodiny G-proteín-spojených receptorov.

V súčasnosti je známych osem rôznych členov týchto mGluR, a niektoré z nich majú dokonca sub-typy. Na základe ich štruktúrnych parametrov, rôznych vplyvov na syntézy





sekundárných metabolitov a rôznej afinite k chemickým zlúčeninám s nízkou molekulovou hmotnosťou, môže byť týchto osem receptorov podrozdelených do troch podskupín: mGluR1 a mGluR5 spadajú do skupiny I, mGluR2 a mGluR3 spadajú do skupiny II a mGluR4, mGluR6, mGluR7 a mGluR8 spadajú do skupiny III.

Ligandy metabotropných glutamátových receptorov spadajúcich do II skupiny môžu byť použité na liečenie alebo prevenciu akútnych a/alebo chronických neurologických chorôb, ako je psychóza, schizofrénia, Alzheimerova choroba, kognitívne choroby a poruchy pamäti.

Ďalšími liečiteľnými indikáciami sú v tejto súvislosti obmedzená funkcia mozgu spôsobená bypass operáciami alebo transplantátmi, špatným zásobovaním mozgu krvou, poraneniami miechy, poraneniami hlavy, hypoxiou spôsobenou tehotenstvom, zástavou srdca a hypoglykémiou. Ďalšími liečiteľnými indikáciami sú Huntingtonova chorea, amyotrofná laterálna skleróza (ALS), demencia spôsobená AIDS, zranenie očí, retinopatia, idiopatický parkinsonizmus alebo parkinsonizmus spôsobený medikamentmi rovnako ako stavy, ktoré vedú k funkciám s glutamátovým deficitom, ako je svalový kŕč, konvulzia, migréna, neschopnosť udržať moč, návyk na nikotín, návyk na opiáty, úzkosť, zvracanie, diskinézia a depresia.

Predmety predkladaného vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky prijateľné soli ako takéto a ich farmaceuticky aktívne substancie, ich príprava, liečivá založené na týchto zlúčeninách a ich príprava a tiež použitie zlúčenín podľa vynálezu na reguláciu a prevenciu vyššie uvedených chorôb, respektíve na prípravu príslušných liečiv.



Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu použiť vo forme svojich preliečiv. Ako príklady sa uvádzajú estery, N-oxidy, fosfátové estery, glykoamidové estery, glyceridové konjugáty a podobne. Preliečivá môžu dodať zlúčeninám podľa predkladaného vynálezu cenné vlastnosti, ako výhodu v absorpcii, farmakokinety v distribúcii a transport do mozgu.

Všetky tautomérne formy zlúčenín podľa vynálezu sú zahrnuté do predkladaného vynálezu.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X je jednoduchá väzba. Zvlášť výhodné sú zlúčeniny, kde  $R^1$  je trifluórmetyl a najmä tie, kde  $R^3$  je kyanoskupina, napríklad nasledujúce zlúčeniny:

4-(4-oxo-8-pyrrolidin-1-yl-7-trifluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)pyridín-2-karbonitril,

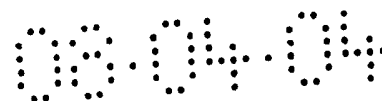
4-[8-(cyklopropylmetylamino)-4-oxo-7-trifluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridín-2-karbonitril,

4-[8-(cyklopropylmetylamino)-4-oxo-7-trifluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridín-2-karbonitril,

4-[4-oxo-8-(2,2,2-trifluóretoxy)-7-trifluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridín-2-karbonitril, a

4-[8-(izopropylmetylamino)-4-oxo-7-trifluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridín-2-karbonitril.

Ďalšie výhodné zlúčeniny sú tie, kde X je jednoduchá väzba,  $R^1$  je trifluórmetyl a  $R^3$  je prípadne substituovaný päťčlenný aromatický heterocyklus, ktorý môže byť substituovaný atómom halogénu, fluór-nižším alkylom, fluór-nižším alkoxydom, kyanoskupinou,  $-(CH_2)_n-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$ , hydroxyskupinou, nižšou alkoxyskupinou, nižšou



alkyltioskupinou alebo nižším alkylom, ktorý je prípadne substituovaný fluórom, hydroxyskupinou, nižšou alkoxyskupinou, kyanoskupinou alebo karbamoyloxyskupinou. Príklady takých zlúčenín sú nasledujúce:

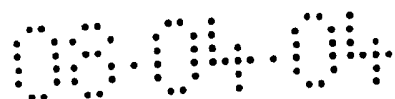
- 7-dimetylamíno-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,
- 7-dimetylamíno-4-[3-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,
- 7-dimetylamíno-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,
- 4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-7-(metylpropylamíno)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,
- 7-(izobutylmetylamíno)-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,
- 7-(izopropylmetylamíno)-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,
- 7-(izobutylmetylamíno)-4-(3-{5-[(izopropylmetylamíno)metyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}fenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,
- 7-(izopropylmetylamíno)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl[1,2,3]-triazol-1-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,
- 7-(metylpropylamíno)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,
- 7-(izobutylmetylamíno)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,
- 4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-7-izobutylamíno-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,
- 7-dimetylamíno-4-[3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,
- 7-dimetylamíno-4-[3-(4-hydroxymetyloxazol-2-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,



fluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
4-[3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl)fenyl]-7-(metylpropylamíno)-8-  
trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón, a  
4-[3-(5-hydroxymetyl[1,3,4]tiadiazol-2-yl)fenyl]-7-(metyl-  
propylamíno)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-  
2-ón.

Tiež sú výhodné zlúčeniny, kde X je jednoduchá väzba a R<sup>1</sup>  
je chlór, napríklad nasledujúce zlúčeniny:

8-chlór-7-izobutylamíno-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-1,3-  
dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
8-chlór-7-(metylpropylamíno)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl-  
[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-  
ón,  
8-chlór-7-(izopropylmetylamíno)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl-  
[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-  
ón,  
8-chlór-7-(izobutylmetylamíno)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl-  
[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-  
ón,  
8-chlór-4-[3-(5-dimetylaminometyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-  
(izobutylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
4-[3-(5-azetidín-1-ylmetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-chlór-  
7-(izopropylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
4-[3-(5-azetidín-1-ylmetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-chlór-  
7-(izobutylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
8-chlór-7-(izobutylmetylamíno)-4-[3-(5-piperidín-1-ylmetyl-  
[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-  
ón,



8-chlór-7-(izopropylmetylamíno)-4-(3-{5-[(izopropylmetyl-  
amíno)metyl][1,2,3]triazol-1-yl}fenyl)-1,3-dihydrobenzo-  
[b][1,4]diazepin-2-ón,  
8-chlór-4-(3-{5-[(izobutylmetylamíno)metyl][1,2,3]triazol-1-  
yl}fenyl)-7-(izopropylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]di-  
azepin-2-ón,  
8-chlór-7-izopropylamíno-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-  
1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
8-chlór-7-(izobutylmetylamíno)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-  
1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
8-chlór-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-7-izobutylamíno-1,3-dihydro-  
benzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
8-chlór-7-(etylmetylamíno)-4-[3-(4-hydroxymetyltiazol-2-  
yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
8-chlór-4-[3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl)fenyl]-7-(metyl-  
propylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
8-chlór-4-[3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl)fenyl]-7-(izopropyl-  
metylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
8-chlór-4-[3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl)fenyl]-7-(izobutyl-  
metylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
8-chlór-7-(etylmetylamíno)-4-[3-(4-hydroxymetyloxazol-2-yl)-  
fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
8-chlór-4-[3-(4-hydroxymetyloxazol-2-yl)fenyl]-7-(metylpropyl-  
amíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
8-chlór-4-[3-(4-hydroxymetyloxazol-2-yl)fenyl]-7-(izopropyl-  
metylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón, a  
8-chlór-4-[3-(4-hydroxymetyloxazol-2-yl)fenyl]-7-(izobutyl-  
metylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón.

Ďalej sú výhodné zlúčeniny, kde X je jednoduchá väzba a  $R^1$  je kyanoskupina. Príklady takých zlúčenín sú nasledujúce:

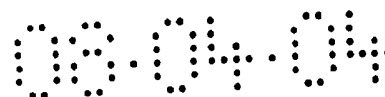


8-dietylamino-2-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-karbonitril a  
2-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-4-oxo-8-piperidín-1-yl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-karbonitril.

Výhodné sú ďalej tie zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde  $R^3$  je prípadne substituovaný 5-členný aromatický heterocyklyl, ktorý môže byť substituovaný halogénom, fluór-nižšou alkylovou skupinou, fluór-nižšou alkoxyskupinou, kyanoskupinou  $-(CH_2)_n-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$  hydroxyskupinou, nižšou alkoxyskupinou, nižšou alkyltioskupinou alebo nižšou alkylovou skupinou, ktorá je prípadne substituovaná fluórom, hydroxyskupinou, nižšou alkoxyskupinou, kyanoskupinou alebo karbamoyloxyskupinou.

Zvlášť výhodné sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde  $R^3$  je prípadne substituovaný 5-členný aromatický heterocyklyl vybraný zo skupiny, ktorú tvorí tiazolyl, oxazolyl, izoxazolyl, imidazolyl, 2H-pyrazolyl, [1,2,3]triazolyl, [1,2,4]triazolyl, [1,3,4]tiadiazolyl a [1,3,4]oxadiazolyl. Príklady takých zlúčenín sú nasledujúce:

7-dimetylamino-8-fenyletynyl-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-ón,  
8-(2-fluórfenyl)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-7-(2,2,2-trifluóretoxy)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-ón,  
7-(etylmetylamino)-8-metyl-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-ón,  
7-dimetylamino-8-metyl-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-ón,



7-(izobutylmetylamino)-8-metyl-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)-fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
7-(izobutylmetylamino)-8-metyl-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl-[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón a  
4-{3-{5-[(cyklopropylmetylamino)metyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-fenyl}-7-(izobutylmetylamino)-8-metyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón.

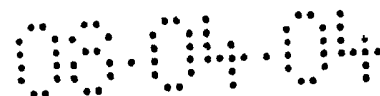
Výhodné sú ďalej zlúčeniny, kde  $R^2$  je  $-N(CH_3)_2$  alebo pyrrolidín. Tiež sú ďalej výhodné zlúčeniny, kde  $R^2$  je izopropylamínoskupina, izopropylmetylamínoskupina, izobutylamínoskupina alebo izobutylmetylamínoskupina.

Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I v rozsahu predkladaného vynálezu sú ďalej tie zlúčeniny, kde  $R^3$  je kyanoskupina alebo prípadne substituovaný päťčlenný aromatický heterocyklyl, ktorý môže byť substituovaný s  $-CH_2OH$  alebo  $-CH_2N(CH_3)_2$ .

Výraz „nižší alkyl“ ako sa používa v predkladanom opise znamená nasýtený uhľovodíkový zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťazcom a obsahujúci 1 až 7 atómov uhlíka, výhodne 1 až 4 atómy uhlíka, ako je metyl, etyl, n-propyl, izopropyl a podobne.

Výraz „nižšia alkoxykupina“ znamená nižší alkylový zvyšok v zmysle vyššie uvedenej definície, viazaný cez atóm kyslíka. Príklady „nižších alkoxylových“ zvyškov zahŕňajú metoxykupinu, etoxykupinu, izopropoxykupinu a podobne.

Výraz „halogén“ znamená fluór, chlór, bróm a jód.



Výraz „fluór-nižší alkyl“ znamená nižší alkylový zvyšok, kde môže byť jeden alebo viacej atómov vodíka nahradených fluórom.

Výraz „fluór-nižšia alkoxykupina“ znamená nižšiu alkoxykupinu v zmysle vyššie uvedenej definície, kde môže byť jeden alebo viacej atómov vodíka nahradených fluórom.

Výraz „C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cykloalkyl“ znamená cykloalkylovú skupinu, obsahujúcu 3 až 6 atómov uhlíka, ako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl alebo cyklohexyl.

Výraz „nižšia alkyltioskupina“ znamená nižší alkylový zvyšok vo vyššie uvedenej definícii, viazaný cez atóm síry, napríklad metylsulfanyl.

Výraz „päť-členný aromatický heterocykl“ znamená furán, tiofén, triazol, pyrrol, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, triazol, oxadiazol, tiadiazol a tetrazol. Výhodné heterocykly sú 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, izoxazol, 1,3-oxazol, 1,3-triazol, 1,3,4-oxadiazol alebo imidazol.

„Prípadne substituovaná“ znamená, že skupina môže alebo nemusí byť substituovaná jednou alebo viacerou, výhodnejšie jednou alebo dvoma substituentmi nezávisle vybranými zo špecifickej skupiny.

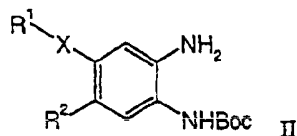
Výraz „farmaceuticky prijateľná soľ“ znamená akúkoľvek soľ odvodenú od anorganickej alebo organickej kyseliny alebo bázy.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľné soli sa môžu pripraviť podľa metód, ktoré zahŕňajú

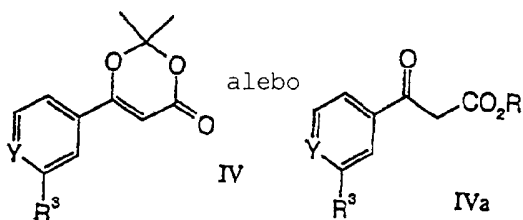


08.04.04

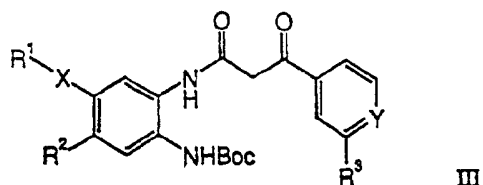
a) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca II



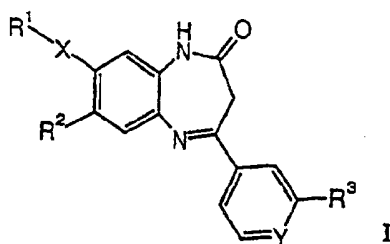
so zlúčeninou všeobecného vzorca IV alebo IVa



kde R je alkyl, výhodne etyl alebo butyl, so zlúčeninou všeobecného vzorca III



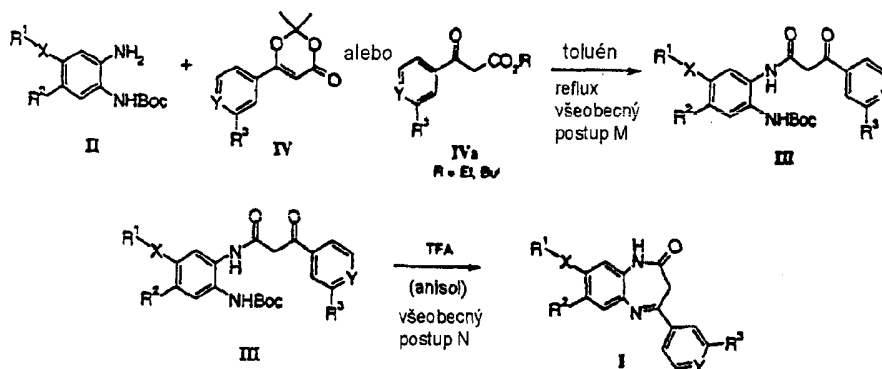
ktorá sa nasledovne podrobí reakcii, pri ktorej sa odstráni chrániaca skupina aminoskupiny a cyklizácii za získania zlúčeniny všeobecného vzorca



kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X a Y sú ako je opísané hore, a keď je to žiadúce, uskutoční sa konverzia získanej zlúčeniny na farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou.



Schéma A

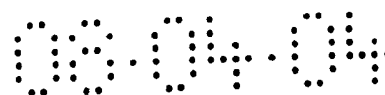


Podľa schémy A, zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> majú význam uvedený hore, sa môžu pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca II cez sekvenciu acylácia - odstránenie chrániacej skupiny - cyklizácia.

Napríklad reakciou zlúčenín všeobecného vzorca II s dioxinómom IV, kde Y a R<sup>3</sup> sú ako je opísané hore, v inertnom rozpúšťadle, ako je toluén alebo xylén, za zvýšenej teploty medzi 80 °C a 160 °C sa získajú zlúčeniny všeobecného vzorca III.

Alternatívne, zlúčeniny všeobecného vzorca III sa môžu tiež pripraviť napríklad reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II s β-ketoesterom (všeobecný vzorec IVa), kde Y a R<sup>3</sup> majú význam uvedený hore, za použitia rovnakých podmienok ako je opísané pre reakciu s dioxinónmi.

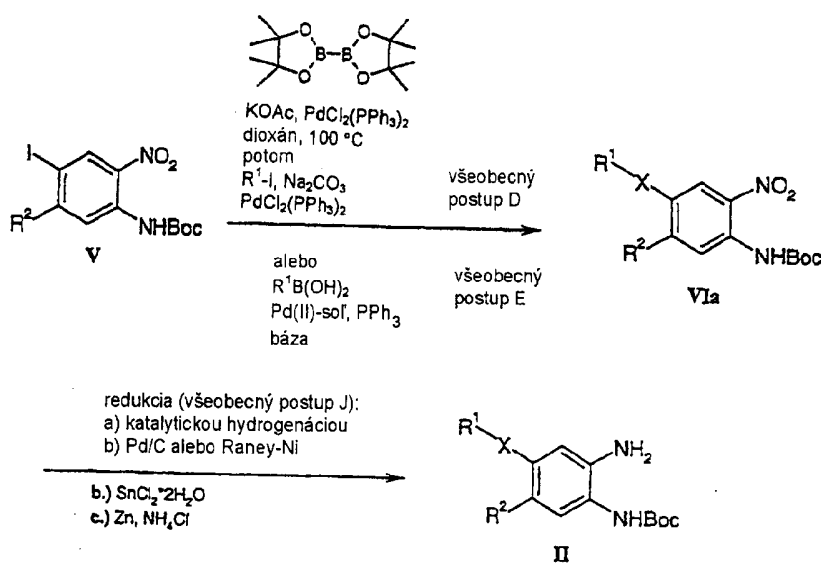
Potom nasleduje štiepenie chrániacej skupiny BOC v zlúčeninách všeobecného vzorca III a sprievodnou cyklizáciou zlúčeniny, v ktorej bola odstránená chrániaca skupina sa získajú žiadané zlúčeniny všeobecného vzorca I. Miesto BOC sa alternatívne môže použiť akákoľvek ďalšia vhodná chrániaca



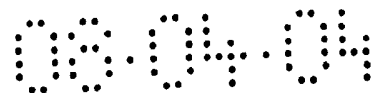
skupina pre aminosú skupinu, napríklad Fmoc alebo benzyloxykarbonylová skupina (Z).

Stupeň odstránenia chrániacej skupiny - cyklizácia sa môže uskutočniť reakciou zlúčenín všeobecného vzorca III s napríklad Bronstedovou kyselinou, ako je kyselina trifluóroctová v inertnom rozpúšťadle, ako je dichlormetán (DCM). Reakcia sa výhodne uskutočňuje pri teplote medzi 0 °C a 50 °C. Môže byť výhodné použiť tiež anizol alebo 1,3-dimetoxybenzén ako zachytávač karbokatiónu v reakčnej zmesi.

Schéma B



Podľa schémy B, sa môžu zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde R<sup>1</sup> je fenyl, prípadne substituovaný ako je opísané zhora pre zlúčeniny kde X je jednoduchá väzba a R<sup>2</sup> má význam opísaný hore, pripraviť rôznymi cestami, v závislosti na R<sup>1</sup>, z jódzlučenín všeobecného vzorca V, kde R<sup>2</sup> má význam opísaný hore. Ako je uvedené v schéme B, kľúčový stupeň je kopulačná reakcia Suzukiho typu, za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca VIa.



Zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde  $R^1$ ,  $R^2$  a X sú opísané hore, sa môžu pripraviť podľa reakčnej schémy B, redukciou nitroskupiny v zlúčeninách všeobecného vzorca VIa na amínovú skupinu. Redukcia sa môže napríklad uskutočniť za použitia plynného vodíka za prítomnosti vhodného katalyzátora, napríklad Raney niklu alebo palládia na uhlí. Ďalšia možná redukcia spočíva v použití chloridu cínateho ( $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ) v etanole, pri teplote medzi  $70^\circ\text{C}$  a  $80^\circ\text{C}$  (ako je opísané v Tetrahedron Lett. 1984, 26, 839) alebo alternatívne v polárnych aprotických rozpúšťadlách, ako je DMF, DMA alebo NMP a podobne, prípadne za prítomnosti bázy, napríklad pyridínu alebo trietylamínu a podobne, pri teplote medzi  $0^\circ\text{C}$  a  $80^\circ\text{C}$ . Ďalšia vhodná metóda spočíva v použití zinkového prášku za prítomnosti chloridu amónneho v protickom rozpúšťadle, napríklad vode alebo etanole, pri teplote medzi  $20^\circ\text{C}$  a  $80^\circ\text{C}$ . Presné podmienky pre príslušné zlúčeniny všeobecného vzorca II môžeme nájsť v experimentálnej časti.

Zlúčeniny všeobecného vzorca V, kde  $R^2$  má význam uvedený hore, sa môžu pripraviť rôznymi cestami, v závislosti na individuálnom zvyšku  $R^2$ :

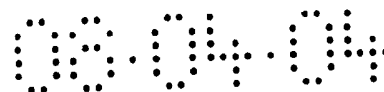
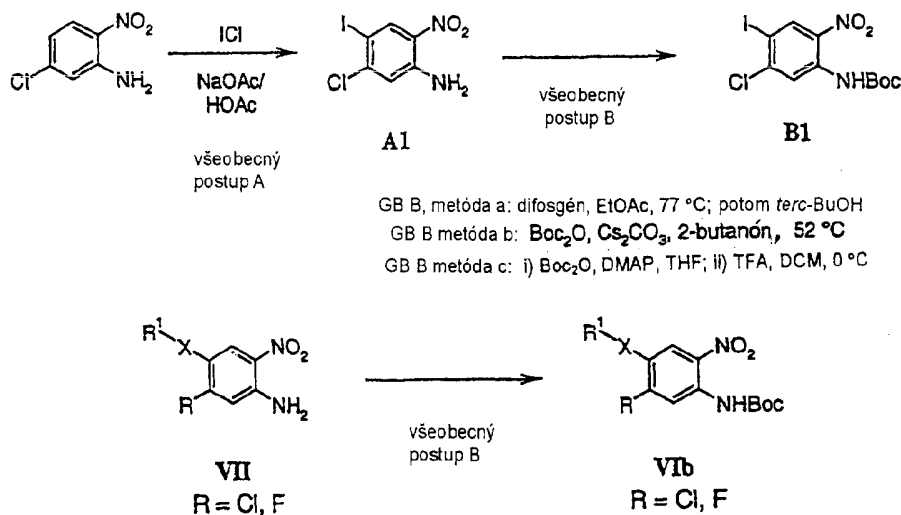


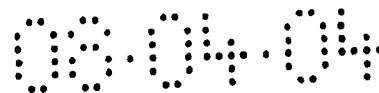
Schéma C



Ako je uvedené v schéme C, zlúčenina B1 sa môže pripraviť z komerčne dostupného 5-chlór-2-nitroanilínu jodáciou za získania syntetického medziproduktu A1, ktorý môže byť zase chránený za získania zlúčeniny B1.

Jodačný stupeň sa môže uskutočniť napríklad za použitia monochloridu jódu v kyseline octovej, za prítomnosti octanu sodného. Reakcia sa môže uskutočniť napríklad pri teplote medzi 20 °C a 80 °C.

Chránenie aminoskej funkčnej skupiny môže byť aplikované pre rad komerčne dostupných východných materiálov alebo zlúčenín syntetizovaných odborníkom, za vzniku zodpovedajúcich 2-nitroanilínov všeobecného vzorca VII, kde X je jednoduchá väzba a  $R^1$  má význam opísaný hore. Táto transformácia vedie na kľúčové medziprodukty všeobecného vzorca VIb a presné podmienky pre príslušné zlúčeniny použité v predkladanom vynáleze môžeme nájsť v experimentálnej časti. Jedna z možností na ochranu aminoskej funkcie je napríklad reakcia



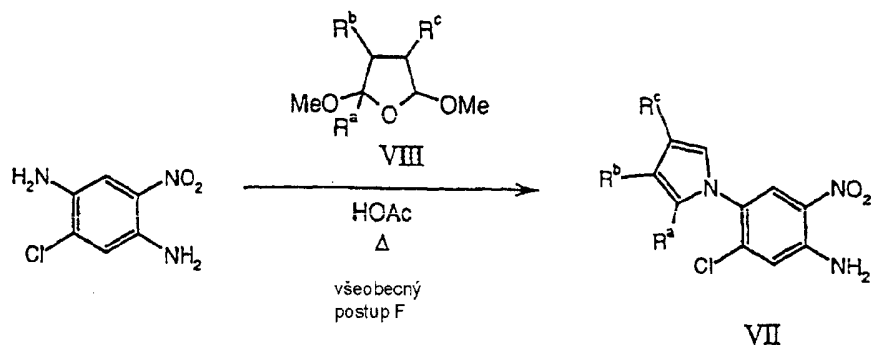
zlúčenín všeobecného vzorca VII s di-*tert*-butylkarbonátom za prítomnosti bázy, ako je uhličitan cesný. Reakcia sa môže uskutočniť v polárnych rozpúšťadlách, ako je acetón alebo butanón a podobne, pri teplotách medzi 20 °C a 60 °C.

Alternatívne sa ochrana aminovej skupiny môže dosiahnuť prípravou medziproduktového izokyanátu reakciou zlúčenín všeobecného vzorca VII s difosgénom, výhodne v aprotickom rozpúšťadle, ako je etylacetát alebo 1,4-dioxán, pri teplotách od 0 °C do 100 °C a následnou reakciou izokyanátu s *tert*-butanolom v rozpúšťadlách, ako je dichlórmetán alebo 1,2-dichlóretán a podobne, pri teplotách medzi 20 °C a 85 °C, za získania žiadanych zlúčenín všeobecného vzorca VIb.

Ďalšia vhodná metóda dosiahnutia tohto ochranného stupňa je tvorba medziproduktu zlúčeniny di-BOC reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca VII s di-*tert*-butylkarbonátom za prítomnosti DMAP v aprotickom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán a podobne a následným selektívnym odstránením jednej skupiny BOC pôsobením Bronstedovej kyseliny, ako je TFA, v aprotickom rozpúšťadle, ako je dichlórmetán, chlórform alebo 1,2-dichlóretán pri teplotách medzi 0 °C a 20 °C za získania žiadanych zlúčenín všeobecného vzorca VIb.

Podľa schémy D, zlúčeniny všeobecného vzorca VI, kde R<sup>1</sup> je pyrrol-1-yl, prípadne substituovaný ako je uvedené hore, X je jednoduchá väzba a R je chlór, sa môže pripraviť zo známeho 5-chlór-2-nitro-1,4-fenylendiamínu [CAS č. 26196-45-2] selektívnou kondenzáciou 4-aminoskupiny s vhodne substituovaným 2,5-dimetoxytetrahydrofuránom ako je opísané v J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 1003.

Schéma D

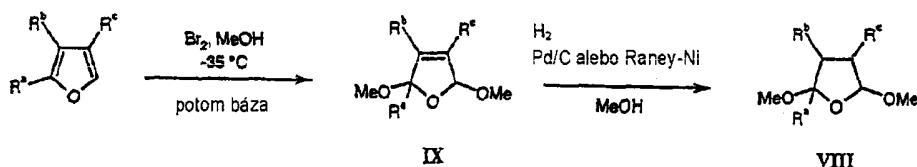


Reakcia sa výhodne uskutočňuje v kyslom prostredí, ako je napríklad kyselina octová alebo kyselina propiónová a podobne, pri teplote medzi 40 °C až 100 °C. Presné podmienky pre príslušné zlúčeniny môžeme nájsť v experimentálnej časti.

Zodpovedajúce substituované 2,5-dimetoxytetrahydrofurány všeobecného vzorca VIII, kde R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> a R<sup>c</sup> majú význam uvedený hore vo všeobecnom nároku pre pyrrol-1-ylové zlúčeniny sú buď komerčne dostupné alebo sa pripravujú z vhodne substituovaného furánu, ako je ukázané v schéme E. Zodpovedajúce substituenty môžu byť prípadne chránené s vhodnými chrániacimi skupinami, ktoré sú odborníkovi známe alebo alternatívne môžu byť zavedené po syntéze pyrrolového kruhu. Dvojstupňová sekvencia sa skladá z reakcie furánu s brómom v MeOH pri nízkej teplote, napríklad pri -35 °C, hneď potom nasleduje spracovanie s bázou, napríklad trietylaminom a podobne alebo uhličitanom draselným alebo hydrogénuhličitanom sodným a podobne. Vzniknutý 2,5-dimetoxydihydrofurán všeobecného vzorca VIII, kde R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> a R<sup>c</sup> majú význam uvedený hore sa môže redukovať katalytickou hydrogenáciou, výhodne v MeOH, s katalyzátormi, ako je napríklad palládium na uhlí alebo Raney nikel a podobne, za vzniku žiadaných 2,5-dimetoxytetrahydrofuránov

všeobecného vzorca VIII. Príklad pre túto sekvenciu môžeme nájsť v Tetrahedron 1971, 27, 1973-1996.

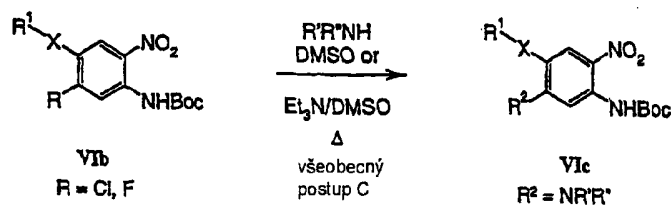
Schéma E



Presné podmienky na syntézu jednotlivých zlúčenín môžeme nájsť v experimentálnej časti.

Ako je uvedené v schéme F, zlúčeniny všeobecného vzorca VIc, kde skupina  $R^2$  je viazaná cez atóm dusíka a je opísaná hore, sa môžu pripraviť z medziproduktových zlúčenín všeobecného vzorca VIb - ktorých individuálne syntézy môžeme nájsť v experimentálnej časti - nukleofilnou substitučnou reakciou s príslušnými amínmi za prítomnosti vhodnej bázy.

Schéma F

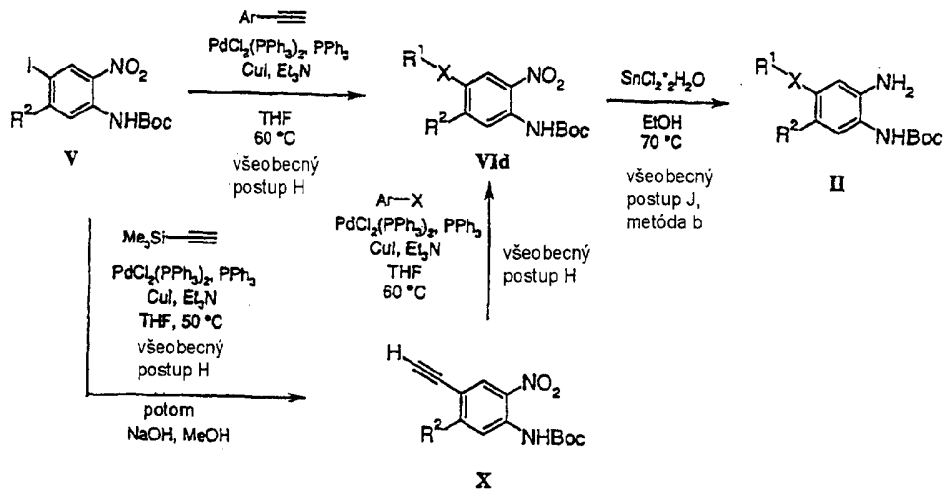


Reakcia sa výhodne uskutočňuje v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid, N-metyl-pyrrolidón alebo dimetylsulfoxid a podobne. Báza môže byť vybraná zo stericky bránených amínov, ako je trietylamin alebo Hünigova báza, alkoxidmi, ako je metoxid a *tert*-butoxid sodný a alebo hydridov, ako je hydrid sodný. Reakcia sa môže uskutočniť pri



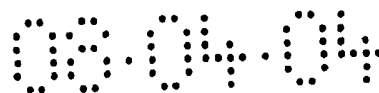
teplotách medzi 20 °C a 110 °C, v závislosti na jednotlivých zlúčeninách, ktoré sa majú syntetizovať.

Schéma G



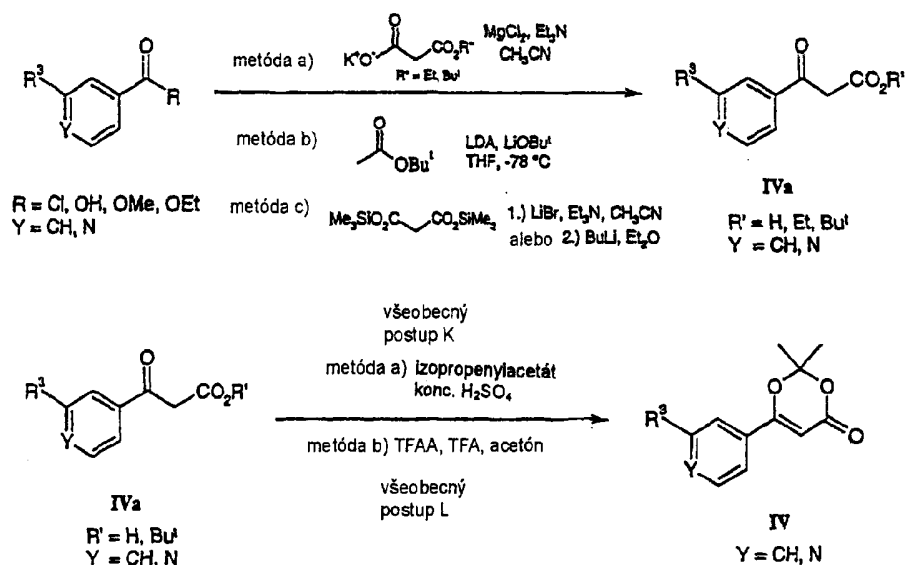
Podľa schémy G, zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde  $R^1$  má význam uvedený hore pre zlúčeniny, kde X je etyndiylová skupina, sa môžu pripraviť rôznymi cestami z jódzlúčenín V, v závislosti na povahe skupín  $R^1$  a  $R^2$ . Ako je ukázané v schéme G, transformácia sa môže napríklad uskutočniť

- priamym pripojením  $R^1$ -alkyndiylového substituentu na zlúčeninu všeobecného vzorca V cez kopuláciu Sonogashirovho typu, za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca Vid a následnou redukciou nitroskupiny alebo
- dvojstupňovou kopuláciou Sonogashirovho typu, v ktorej sa najprv kopuluje trimetylsilylacetylén na zlúčeninu všeobecného vzorca V, za získania, po destilácii s hydroxidom sodným v metanole, medziprodukte X, ktorý sa potom prevedie cez druhú kopuláciu Sonogashirovho typu s vhodným reakčným činidlom  $R^1-I$ ,  $R^1-Br$  alebo  $R^1-OSO_2CF_3$  na zlúčeniny všeobecného vzorca Vid a redukciou nitroz zlúčeniny sa získajú zlúčeniny všeobecného



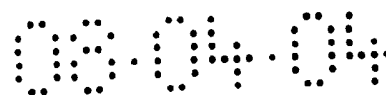
vzorca II. Presné podmienky pre príslušné zlúčeniny môžeme nájsť v experimentálnej časti.

Schéma H



Podľa schémy H sa môžu dioxinóny a  $\beta$ -ketoestery, stavebné bloky všeobecného vzorca IV a IVa pripraviť metódami, ktoré sú odborníkovi známe, zo zodpovedajúcich derivátov karboxylovej kyseliny  $R^3-COR$ , napríklad voľných kyselín, metyl alebo etylesterov a chloridov kyseliny. Presné podmienky pre príslušné zlúčeniny môžeme nájsť v experimentálnej časti.

Farmaceuticky prijateľné soli sa môžu jednoducho pripraviť podľa známych spôsobov ako takých, pričom sa berie do úvahy povaha zlúčeniny, ktorá sa má prevádzať na soľ. Vhodné kyseliny na tvorbu farmaceuticky prijateľných solí bázických zlúčenín všeobecného vzorca I sú anorganické a organické kyseliny, napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná alebo kyselina citrónová, kyselina

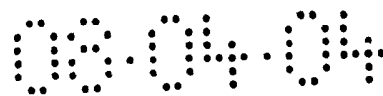


mravenčia, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina octová, kyselina jantárová, kyselina vínna, kyselina metansulfónová, kyselina p-toluénsulfónová a podobne.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky prijateľné soli sú antagonisti metabotropných glutamátových receptorov a môžu sa použiť na liečbu alebo prevenciu akútnych a/alebo chronických neurologických chorôb, ako sú psychóza, schizofrénia, Alzheimerova choroba, kognitívne choroby a poruchy pamäti. Ďalšie liečiteľné indikácie sú zamerané na obmedzenú funkciu mozgu spôsobenú bypassovou operáciou alebo transplantátmi, obmedzenou dodávkou krvi do mozgu, poranením chrbtice, poranením hlavy, hypoxiou spôsobenou tehotenstvom, zástavou srdca a hypoglykémiou. Ďalšie liečiteľné indikácie sú chronická bolesť, Huntingtonova chorea, ALS, demencia spôsobená AIDS, poranenie oka, retinopatia, idiopatický parkinsonizmus alebo parkinsonizmus spôsobený liečivami a tiež stavmi, ktoré vedú k funkciám spôsobeným deficitom glutamátu, ako sú svalové spazmy, konvulzie, migréna, urinárne inkontinencie, závislosť na nikotíne, závislosť na opiátoch, úzkosť, zvracanie, diskinézie a depresie.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky prijateľné soli môžu byť použité ako liečivá, napríklad vo forme farmaceutických prípravkov. Farmaceutické prípravky môžu byť podávané orálne, napríklad vo forme tabliet, potahovaných tabliet, dražé, tvrdých a mäkkých želatínových kapsulí, roztokov, emulzií alebo suspenzií. Tiež môže byť účinné rektálne podávanie, napríklad vo forme čapíkov, alebo parenterálne, napríklad vo forme injekčných roztokov.

Zlúčeniny vzorca I a ich farmaceuticky prijateľné soli môžu byť spracované s farmaceuticky inertnými, anorganickými



alebo organickými nosičmi na výrobu farmaceutických prípravkov. Laktóza, kukuričný škrob alebo jeho deriváty, mastenec, kyselina stearová alebo jej soli a podobne môžu byť napríklad použité ako nosiče v tabletách, potahovaných tabletách, dražé a tvrdých želatínových kapsuliach. Vhodnými nosičmi pre mäkké želatínové kapsule sú napríklad rastlinné oleje, vosky, tuky, polotuhé a tekuté polyoly a podobne; v závislosti na povahe účinnej látky ale všeobecne nie sú požadované žiadne nosiče v prípade mäkkých želatínových kapsulí. Voda, polyoly, sacharóza, invertný cukor, glukóza a podobné sú napríklad vhodné nosiče na výrobu roztokov a sirupov. Adjuvans ako sú alkoholy, polyoly, glycerol, rastlinné oleje a podobne môžu byť použité pre vodné injekčné roztoky vo vode rozpustných solí zlúčenín vzorca I, ale nie je to dané pravidlo. Vhodné nosiče pre čapíky sú napríklad prírodné alebo stužené oleje, vosky, tuky, polotekuté alebo tekuté polyoly a podobne.

Navyše môžu farmaceutické prípravky obsahovať konzervačné látky, solubilizátory, stabilizátory, zvlhčovadlá, emulgátory, sladidlá, farbivá, chuťové prísady, soli na zmenu ozmotického tlaku, pufre, maskovacie látky alebo antioxidanty. Tiež môžu obsahovať ešte ďalšie liečebno hodnotné látky.

Ako bolo zmienené skôr, liečivá obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ a terapeuticky inertný nosič sú tiež predmetom tohto vynálezu, ďalej aj postup výroby takých liečiv, ktorý je charakterizovaný prevedením jednej alebo viacerých zlúčenín vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľných solí, a, pokiaľ je to potrebné, jednej alebo viacerých terapeuticky hodnotných látok, do galenickej dávkovej formy spolu s jedným alebo viacerými terapeuticky inertnými nosičmi.



Dávka sa môže meniť v širokom rozmedzí a bude samozrejme závisieť na individuálnych požiadavkách v každom konkrétnom prípade. Všeobecne je účinná dávka na orálne alebo parenterálne podanie medzi 0,01-20 mg/kg/deň, pričom pre všetky opísané indikácie sa dáva prednosť dávke 0,1-10 mg/kg/deň. Denná dávka je podľa tohto pre dospelého človeka s telesnou hmotnosťou 70 kg v rozmedzí 0,7-1400 mg na deň, prednostne leží medzi 7 a 700 mg na deň.

Predkladaný vynález sa tiež týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky prijateľných solí na prípravu liečiv, najmä na liečbu alebo prevenciu akútnych a/alebo chronických neurologických chorôb uvedených hore.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú antagonisti receptora mGlu II skupiny. Zlúčeniny vykazujú aktivitu, ako je ukázané v skúške ďalej, 10  $\mu\text{M}$  alebo menej, typicky 1  $\mu\text{M}$  alebo menej a ideálne 0,3  $\mu\text{M}$  alebo menej.

V tabulke ďalej sú uvedené niektoré špecifické  $K_i$  hodnoty výhodných zlúčenín.

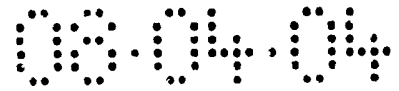
Zlúčenina	$K_i$ mGlu2 ( $\mu\text{M}$ )
3-(8-Dimetylamino-4-oxo-7-fenyletynyl-4,5-dihydro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-yl)benzotrilit	0,030
8-(2,3-Difluórfenyl)-7-dimetylamino-4-(3-[1,2,3] triazol-1-yl-fenyl)-1,3-dihydrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ón	0,070
8-Chlór-7-[(2-metoxetyl)metylamino]-4-[3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ón	0,025



8-Chlór-7-dimetylaminó-4-[3-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl) fenyl]-1,3-dihydro[b][1,4]diazepin-2-ón	0,023
8-Chlór-7-dimetylaminó-4-[3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl) fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón	0,030
8-(2-Fluórfenyl)-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-7-(2,2,2-trifluóretoxy)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón	0,03
8-Chlór-7-dimetylaminó-4-[3-(4-hydroxymetyl-oxazol-2-yl) fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón	0,039
8-Chlór-7-(metylpropylaminó)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl) fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón	0,030
8-Chlór-7-(dietylaminó)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl) fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón	0,044
8-Chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-pyrrolidin-1-yl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón	0,019
8-Chlór-7-(cyklopropylmetylaminó)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl) fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón	0,16
8-Chlór-7-dimetylaminó-4-(3-pyrazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón	0,11
7-Dimetylaminó-4-[3-(3-morfolin-4-ylmetylizoxazol-5-yl) fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón	0,125
7-Dimetylaminó-4-[3-(2-metylsulfanylimidazol-1-	0,019



yl) fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo- [b][1,4]diazepin-2-ón	
4-[8-(Cyklopropylmetylmetylamino)-4-oxo-7-tri- fluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin- 2-yl]pyridín-2-karbonitril	0,05
4-[3-(5-Cyklopropylamínometyl[1,2,3]triazol-1- yl)fenyl-7-dimetylamino-8-trifluórmetyl-1,3- dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón	0,049
4-[4-Oxo-8-(2,2,2-trifluóretoxy)-7-trifluór- metyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2- yl]pyridín-2-karbonitril	0,004
3-[7-Metyl-8-(metylpropylamino)-4-oxo-4,5-di- hydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]benzonitril	0,025
8-Chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1- yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamino)-1,3-dihydro- benzo[b][1,4]diazepin-2-ón	0,02
8-Dietylamino-2-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]- 4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7- karbonitril	0,009
4-[3-(5-Azetidin-1-ylmetyl[1,2,3]triazol-1-yl)- fenyl]-8-chlór-7-(metylpropylamino)-1,3-dihy- drobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón	0,015
8-Chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,4]triazol-1-yl)- fenyl]-7-(izobutylmetylamino)-1,3-dihydro- benzo[b][1,4]diazepin-2-ón	0,089
7-(Metylpropylamino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-yl)- fenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]- diazepin-2-ón	0,027
7-Izobutylmetylamino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-yl)-	0,012



fenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]- diazepin-2-ón	
8-Chlór-4-[3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl)fenyl]- 7-(izobutylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]- diazepin-2-ón	0,003
8-Chlór-7-dimetylamíno-4-[3-(2-etylamínotiazol- 4-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón	0,48
7-Dimetylamíno-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,3,4]tia- diazol-2-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydro- benzo[b][1,4]diazepin-2-ón	0,017
7-Dimetylamíno-4-[3-(2-metyl-5-propyloxazol-4- yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b]- [1,4]diazepin-2-ón	0,046
4-[3-(5-Hydroxymetyl[1,3,4]tiadiazol-2-yl)fenyl]- 7-(metylpropylamíno)-8-trifluórmetyl-1,3- dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón	0,008

Väzba [<sup>3</sup>H]-LY354740 na CHO bunkové membrány transfektované na mGlu2

#### Transfekcia a bunková kultúra

cDNA kódujúca krysí receptorový proteín mGluR1 v pBluescript II bola získaná od prof. S. Nakanishi (Kyoto, Japonsko) a bola subklonovaná do eukaryotického expresného vektora pcDNA I-amp od Invitrogen (NV Leek, Holandsko). Tento vektorový konštrukt (pcD1mGR2) bol kotransfektovaný s psvNeo plazmidom kódujúcim gén na odolnosť voči neomycínu, do CHO buniek modifikovanou metódou na báze fosforečnanu vápenatého, opísanou Chen & Okayama (1988). Bunky boli udržiavané





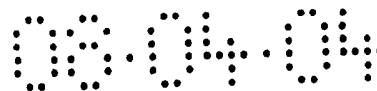
v Dulbeccovom modifikovanom Eagle médiu s redukovaným L-glutamínom (finálna koncentrácia 2 mM) a 10% dialyzovaným zárodkovým telacím sérom od Gibco BRL (Basel, Švajčiarsko). Selekcia sa uskutočnila za prítomnosti G-418 (finálne 1000 µg/ml). Klony boli identifikované reverznou transkripciou 5 µg celkovej RNA, s následnou PCR reakciou za použitia mGlu2 receptorových špecifických primérov 5'-atcactgcttgggtttctggcactg-3' a 5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3' v 60 mM Tris HCl (pH 10), 15 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 25 jednotiek/ml Taq polymérazu v 30 cykloch zahrievania na 60 °C počas 1 minúty, extenzii pri 72 °C počas 30 sekúnd a denaturácii počas 1 min. Pri 95 °C.

#### Príprava membrány

Bunky kultivované ako je uvedené hore, sa zoberú a premyjú sa trikrát studeným PBS a zmrazia sa pri -80 °C. Pelety sa resuspendujú v studenom 20 mM HEPES-NaOH pufrí, obsahujúcom 10 mM EDTA (pH 7,4) a homogenizujú sa polytrónom (Kinematica, AG, Littau, Švajčiarsko) počas 19 sekúnd pri 10 000 ot./minútu. Po odstredovaní počas 30 minút pri 4 °C sa pelety premyjú raz rovnakým pufrom a raz studeným 20 mM HEPES-NaOH pufrom obsahujúcim 0,1 mM EDTA (pH 7,4). Obsah proteínu sa meria za použitia Pierceho metódy (Socochim, Lausanne, Švajčiarsko) a za použitia hovädzieho sérumalbumínu ako štandardu.

#### Väzba [<sup>3</sup>H]-LY354740

Po roztavení sa membrány resuspendujú v studenom 50 mM Tris-HCl pufrí obsahujúcom 2 mM MgCl<sub>2</sub> a 2 mM CaCl<sub>2</sub> (pH 7) (väzbový pufr). Finálna koncentrácia membrán v skúške bola 25



$\mu\text{g}$  proteínu/ml. Inhibičné pokusy sa uskutočňovali s membránami inkubovanými s 10 nM [ $^3\text{H}$ ]-LY354740 pri teplote miestnosti počas 1 hodiny, za prítomnosti rôznych koncentrácií zlúčeniny, ktorá sa má testovať. Po inkubácii sa membrány filtrujú na filteri zo sklenených vlákien Whatmann GF/C a premyjú sa päťkrát studeným väzbovým pufrom. Nešpecifická väzba sa meria za prítomnosti 10  $\mu\text{M}$  DCG IV. Po prenesení obsahu filtrov do plastických nádobiek obsahujúcich 10 ml scintilačnej tekutiny Ultima-gold (Packard, Curych, Švajčiarsko) sa meria rádioaktivita kvapalnou scintiláciou v čítači Tri-Carb 2500 TR (Packard, Curych, Švajčiarsko).

#### Analýza dát

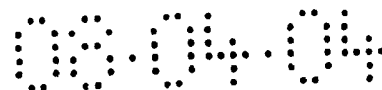
Inhibičné krivky boli preložené so štvorparametrovou logistickou rovnicou poskytujúcou hodnoty  $K_i$  a Hillove koeficienty.

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

##### Všeobecný postup A

Príprava 4-jód-2-nitroanilínov jodáciou 2-nitroanilínov [Podľa Wilson, J. Gerald; Hunt, Frederick C. Aust. J. Chem. 1983, 36, 2317-25]

Do miešaného roztoku 2-nitroanilínu (1,0 mol) v HOAc (500 ml) obsahujúceho bezvodný NaOAc (93-103 g, 1,125-1,25 mol), sa pridá počas 60 minút monochlorid jodný (59-66 ml, 1,125-1,25 mol) v HOAc (300 ml). Reakčná zmes sa zahrieva na danú teplotu, dokiaľ chromatografia na tenkej vrstve (tlc) nevykazuje úplnú konverziu východzieho materiálu, mieša sa



ďalších 30 minút pri 23 °C a potom sa pomaly zriedi s vodou (1000 ml), čím dôjde na oddelenie kryštalického produktu. miešanie pokračuje 1 hodinu a produkt sa odfiltruje, premyje sa HOAc a suší sa vo vákuu pri teplote 60 °C.

#### Príklad A1

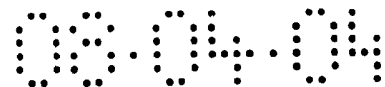
#### 5-Chlór-4-jód-2-nitrofenylamín

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 5-chlór-2-nitroanilínu jodáciou s chloridom jodným v HOAc/NaOAc podľa všeobecného postupu A (80 °C). Získa sa oranžová pevná látka. MS (EI) 298 ( $M^+$ ) a 300 [ $(M+2)^+$ ]; t.t. 202 až 203 °C (rozklad).

#### Všeobecný postup B

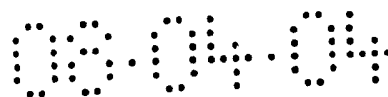
#### Príprava terc-butylesterov (2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny z 2 nitroanilínov

Metóda a (z 2-nitroanilínov): do roztoku difosgénu (4,1 ml, 34,1 mmol) v EtOAc (40 ml) sa pri teplote 0 °C pridá roztok 2-nitroanilínu (45,5 mmol) v EtOAc (200-250 ml) a zmes sa zahrieva pri spätnom toku 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a získa sa hnedá pevná látka, ktorá sa trituruje s horúcim hexánom (200 ml). Pevná látka sa odfiltruje a filtrát sa koncentruje za zníženého tlaku a získa sa čistý 2-nitrofenylizokyanát ako žltá pevná látka. Tento materiál sa zahrieva pri spätnom toku v zmesi prebytku terc-BuOH v  $CH_2Cl_2$  počas 2,5 hodín. Po odstránení rozpúšťadla sa získa oranžová pevná látka, ktorá sa čistí stĺpcovou chromatografiou zmesou hexán/EtOAc a získa sa terc-butylester (2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny ako žltá pevná látka.



Metóda b (z 2-nitroanilínov): do zmesi 2-nitroanilínu (142 mmol) a uhličitanu cesného (55,5 g, 170 mmol) v 2-butanóne (740 ml) sa po kvapkách pridá roztok  $\text{Boc}_2\text{O}$  (37,8 g, 173 mmol) v 2-butanóne (170 ml) a výsledná zmes sa mieša pri 50 °C až 80 °C dokiaľ tlc neindikuje úplnú konverziu. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu, zvyšok sa spracuje zmesou vody (240 ml) a MeOH (240 ml) a extrahuje sa s hexánom (3 x 500 ml). Spojená hexánová vrstva sa premyje solankou (200 ml) a všetky vodné vrstvy sa znovu extrahujú s hexánom (300 ml). Všetky spojené hexánové vrstvy sa sušia nad  $\text{MgSO}_4$ , filtrujú sa a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a získa sa oranžová pevná látka, ktorá sa čistí stĺpcovou chromatografiou zmesou hexán/EtOAc a získa sa *terc*-butylester (2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny ako žltá pevná látka.

Metóda c (z 2-nitroanilínov): do roztoku 2-nitroanilínu (550 mmol) a DMAP (1,22 g, 10 mmol) v THF (1000 ml) sa pri 23 °C pridá počas 70 minút po kvapkách roztok  $\text{Boc}_2\text{O}$  (246 g, 1128 mmol) v THF (500 ml) a miešanie pokračuje pri 23 °C počas 75 minút. Zmes sa odparí do sucha a suší sa pri HV a získa sa tmavohnedá pevná látka. Tento materiál sa rozpustí v DCM (1100 ml), ochladí sa na 0 °C a po kvapkách sa pridá TFA (84 ml, 1100 mmol). Zmes sa mieša pri 0 °C počas 2 hodín, vleje sa do ľadom chladeného nasýteného roztoku  $\text{NaHCO}_3$ , extrahuje s DCM, premyje sa solankou a suší sa nad  $\text{MgSO}_4$ . Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu sa získa tmavohnedá pevná látka, ktorá sa naniesie na silikagél a čistí sa stĺpcovou chromatografiou na silikagéli zmesou hexán/EtOAc a získa sa *terc*-butylester (2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny ako žltá pevná látka.



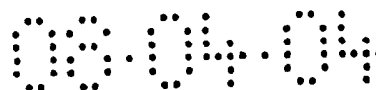
Metóda d (z 2-nitroacetanilidov): do roztoku 2-nitroanilidu (100 mmol) a DMAP (122 mg, 1 mmol) v THF (100 ml) sa pri 23 °C pridá počas 15 minút po kvapkách roztok Boc<sub>2</sub>O (22,92 g, 105 mmol) v THF (100 ml) a miešanie pokračuje pri 23 °C dokiaľ tlc neindikuje úplnosť konverzie. Zmes sa odparí do sucha a suší sa pri HV a získa sa žltá až tmavohnedá pevná látka. Tento materiál sa rozpustí v DCM (200 ml), a po kvapkách sa pridá 25% NH<sub>4</sub>OH (77 ml, 500 mmol). Zmes sa mieša pri 23 °C, dokiaľ tlc neindikuje úplnosť konverzie, vleje sa do 1N roztoku HCl, extrahuje sa s EtOAc, organická vrstva sa premyje nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou a suší sa nad MgSO<sub>4</sub>. Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu sa získa žltá až hnedá pevná látka, ktorá je všeobecne dostatočne čistá na ďalšiu transformáciu alebo, keď je to nevyhnutné, naniesie sa na silikagél a čistí sa stĺpcovou chromatografiou na silikagéli zmesou hexán/EtOAc a získa sa *terc*-butylester (2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny ako žltá pevná látka.

#### Príklad B1

*terc*-Butylester (5-chlór-4-jód-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví cez izokyanát z 5-chlór-4-jód-2-nitrofenylamínu (príklad A1) (7,0 g, 23,45 mmol) s difosgénom (2,12 ml, 17,6 mmol) v EtOAc (30 ml) a následným spracovaním s *terc*-BuOH (100 ml) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecnej metódy B (metóda a). Získa sa ako žltá pevná látka (7,1 g, 76 %).

MS (EI) 398 (M<sup>+</sup>) a 400 [(M+2)<sup>+</sup>]; t.t. 82 až 84 °C.



#### Príklad B2

terc-Butylester (4,5-dichlór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví cez di-Boc-zlúčeninu z komerčne dostupného 4,5-dichlóranilínu (15 g, 72,5 mmol) a Boc<sub>2</sub>O (32,4 g, 148,5 mmol) a následným spracovaním s 2 ekvivalentmi TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu B (metóda c). Získa sa hnedá pevná látka (21,63 g, 97 %).

MS (ISN) 305 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 68 až 73 °C.

#### Príklad B3

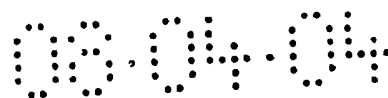
terc-Butylester (5-fluór-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl)-  
karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví cez Boc-zlúčeninu z 5-fluór-2-nitro-4-trifluórmetylfenylamínu; pripravený z komerčne dostupného 4-amíno-2-fluórbenzotrifluoridu acetyláciou s Ac<sub>2</sub>O v toluéne pri 23 °C, nitráciou 100% kyselinou dusičnou pri 10 až 23 °C a deacyláciou s 2N NaOH v THF pri 50 °C] (5,21 g, 23,2 mmol) a Boc<sub>2</sub>O (10,63 g, 48,7 mmol) a následným spracovaním s 2 ekv. TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecnej metódy B (metóda c). Získa sa ako svetložltá pevná látka (6,33 g, 84 %).

MS (ISN) 323 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 104 °C.

#### Príklad B4

terc-Butylester [4-jód-2-nitro-5-(2,2,2-trifluóretoxy)fenyl]-  
karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví cez Boc-zlúčeninu z 4-jód-2-nitro-5-(2,2,2-trifluóretoxy)fenylamínu [pripravený miešaním 5-chlór-4-jód-2-nitrofenylamínu (príklad A1) (8,95 g, 30 mmol), 2,2,2-trifluóretanolu (30 ml) a KOH (4,36 g, 66 mmol) v DMSO (60 ml) pri 23 °C počas 35 dní] (10,41 g, 29 mmol) a Boc<sub>2</sub>O (12,87 g, 59 mmol) a následným spracovaním s 2 ekvivalentmi TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecnej metódy B (metóda c). Získa sa ako žltá pevná látka (13,34 g, 100 %).  
MS (ISN) 461 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad B5

terc-Butylester (5-chlór-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl)-  
karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví cez di-Boc-zlúčeninu z komerčne dostupného 5-chlór-2-nitro-4-trifluórmetylfenylamínu [CAS-č. 35375-74-7] (22,61 g, 94 mmol) a Boc<sub>2</sub>O (42,06 g, 193 mmol) a následným spracovaním s 2 ekvivalentmi TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu B (metóda c). Získa sa ako svetložltá pevná látka (31,82 g, 99 %).  
MS (ISN) 339,1 [(M-H)<sup>-</sup>] a 341 [(M+2-H)<sup>-</sup>]; t.t. 113 až 115 °C.

#### Príklad B6

terc-Butylester (5-chlór-4-fluór-2-nitrofenyl)karbamovej  
kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví cez di-Boc-zlúčeninu z komerčne dostupného 3'-chlór-4'-fluór-6'-nitroacetanilidu [CAS-č. 81962-58-5] (59 g, 254 mmol), a Boc<sub>2</sub>O



(58,13 g, 266 mmol) a následným spracovaním s  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25 %, 77,5 ml, 507 mmol) podľa všeobecného postupu B (metóda d). Získa sa ako žltá pevná látka (73,53 g, 100 %). MS (ISN) 289 [(M-H)<sup>-</sup>] a 291 [(M+2-H)<sup>-</sup>]; t.t. 73 až 74 °C.

#### Príklad B7

terc-Butylester [2-nitro-5-(2,2,2-trifluóretoxy)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

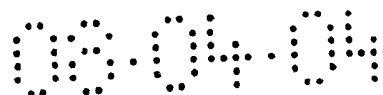
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví cez di-Boc-zlúčeninu z 4-jód-2-nitro-5-(2,2,2-trifluóretoxy)fenylamínu [pripravený miešaním 5-chlór-4-jód-2-nitrofenylamínu (príklad A1), 2,2,2-trifluóretanolu a KOH v DMSO pri 23 °C počas 32,5 dňa] a  $\text{Boc}_2\text{O}$  a následným spracovaním s 2 ekvivalentmi TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu B (metóda c). Získa sa ako žltá pevná látka (18,955 g). MS (ISN) 403 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad B8

terc-Butylester (5-chlór-4-metyl-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví cez di-Boc-zlúčeninu z komerčne dostupného 5-chlór-4-metyl-2-nitroanilínu (10,0 g, 53,6 mmol) a  $\text{Boc}_2\text{O}$  (23,9 g, 109 mmol) a následným spracovaním s 2 ekvivalentmi TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu B (metóda c). Stípcovou chromatografiou (toluén/etylacetát 19:1) sa získa ako svetložltá pevná látka (14,6 g, 95 %). MS (ISN) 285,1 [(M-H)<sup>-</sup>].





#### Príklad B9

*tert*-Butylester (4-kyano-5-fluór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví cez di-Boc zlúčeninu z 4-kyano-5-fluór-2-nitroanilínu (24,9 g, 137 mmol) [Ohmori a kol. J. Med. Chem. 1994, 37, 467-475] a Boc<sub>2</sub>O (61,5 g, 282 mmol) a následným spracovaním s 2 ekvivalentmi TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu B (metóda c). Získa sa stĺpcovou chromatografiou (hexan/etylacetát 4:1) ako svetložltá pevná látka (14,5 g, 39 %).

MS (ISN) 280,1 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Všeobecný postup C

Príprava *tert*-butylesteru 5-N-substituovanej-(2-nitrofenyl)-karbamovej kyseliny

*tert*-Butylester (5-chlór alebo -fluór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny sa mieša so žiadaným aminos, prípadne s DMSO, DMF, DMA, NMP alebo THF a/alebo DIPEA alebo Et<sub>3</sub>N pri teplotách od 23 °C do 130 °C dokiaľ tlc neindikuje úplné zmiznutie chlóru alebo fluóru. Reakčná zmes sa ochladí na 23 °C, vleje sa do ľadovej vody, zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a suší sa vo vákuu. V prípade, že sa produkt nezráža, zmes sa extrahuje s EtOAc, premyje sa vodou a solankou, suší sa nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtráciou a odstránením rozpúšťadla vo vákuu sa získa surový produkt, ktorý sa, keď je to nutné, čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli zmesou hexán/EtOAc a získa sa čistá zlúčenina uvedená v názve.



#### Príklad C1

*tert*-Butylester (4-chlór-5-dimetylamino-2-nitrofenyl)-  
karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4,5-dichlór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B2) (3,0 g, 9,77 mmol) a dimetylamínu (5,6 N v EtOH, 8,7 ml, 48,8 mmol) v DMSO (35 ml) pri teplote 23 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (2,81 g).  
MS (ISP) 316 [(M+H)<sup>+</sup>] a 318 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 136 až 138 °C.

#### Príklad C2

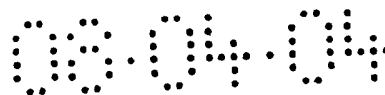
*tert*-Butylester (5-dimetylamino-4-jód-2-nitrofenyl)karbamovej  
kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-chlór-4-jód-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B1) (399 mg, 1 mmol) a dimetylamínu (5,6 N v EtOH, 0,36 ml, 2 mmol) v THF (3 ml) pri 65 °C počas 18 hodín v uzavrenej skúmavke podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (386 mg).  
MS (EI) 407 (M<sup>+</sup>); t.t. 120 až 122 °C.

#### Príklad C3

*tert*-Butylester {4-chlór-5-[(2-metoxyetyl)metylamino]-2-ni-  
trofenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru



(4,5-dichlór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B2) (3,07 g, 10 mmol), N-(2-metoxetyl)metylaminu (2,43 ml, 23 mmol) a Et<sub>3</sub>N (4,2 ml, 30 mmol) v DMSO (20 ml) pri teplote 23 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako hnedý olej (3,57 g).

MS (ISP) 360 [(M+H)<sup>+</sup>] a 362 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad C4

terc-Butylester (5-dimetylamino-2-nitro-4-trifluórmetyl-fenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (5-fluór-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad B3) (1,62 g, 5,0 mmol) a dimetylaminu (5,6 N v EtOH, 4,47 ml, 25,0 mmol) v DMSO (10 ml) pri 23 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (1,48 g). MS (ISN) 348 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 110 °C.

#### Príklad C5

terc-Butylester [4-chlór-5-(etylmetylamino)-2-nitrofenyl]-karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (4,5-dichlór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B2) (3,0 g, 9,77 mmol) a N-etylmetylaminu (2,89 g, 48,8 mmol) v DMSO (35 ml) pri teplote miestnosti podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (3,21 g). MS (ISP) 330,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 94 °C.



#### Príklad C6

*tert*-Butylester [4-chlór-5-(metylpropylamíno)-2-nitrofenyl]-  
karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4,5-dichlór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B2) (3,0 g, 9,77 mmol) a N-metylpropylamínu (2,50 g, 34,2 mmol) v DMSO (30 ml) pri teplote miestnosti podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (3,58 g).

MS (ISP) 344,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 68 °C.

#### Príklad C7

*tert*-Butylester [4-chlór-5-(dietylamióno)-2-nitrofenyl]-  
karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4,5-dichlór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B2) (3,0 g, 9,77 mmol) a dietylamiónu (3,57 g, 48,8 mmol) v DMSO (35 ml) pri teplote 60 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (2,63 g).

MS (ISP) 344,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 95 °C.

#### Príklad C8

*tert*-Butylester (4-chlór-2-nitro-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)-  
karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4,5-dichlór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B2) a



pyrrolidínu v DMSO pri teplote 23 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (6,65 g).  
MS (ISP) 342 [(M+H)<sup>+</sup>] a 344 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 157 až 158 °C.

#### Príklad C9

terc-Butylester [4-chlór-5-(cyklopropylmetylamino)-2-nitro-fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (4,5-dichlór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B2) (3,07 g, 10 mmol) a hydrochloridu cyklopropylmetylamínu (3,22 g, 30 mmol) a Et<sub>3</sub>N (6,97 ml, 50 mmol) v DMSO (30 ml) pri teplote 23 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (3,25 g).

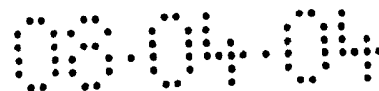
MS (ISP) 342,2 [(M+H)<sup>+</sup>] a 344 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 104 až 106 °C.

#### Príklad C10

terc-Butylester (2-nitro-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluórmetyl-fenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (5-chlór-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad B5) (6,81 g, 20 mmol) a pyrrolidínu (8,27 ml, 100 mmol) v DMSO (70 ml) pri teplote 23 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (7,35 g).

MS (ISN) 374 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 138 až 141 °C.



#### Príklad C11

*tert*-Butylester (5-dimetylamino-4-fluór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-chlór-4-fluór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B6) (4,94 g, 17 mmol) a Me<sub>2</sub>NH (40% v H<sub>2</sub>O, 7,9M, 10,9 ml, 86 mmol) v DMSO (35 ml) pri teplote 23 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (4,93 g).

MS (ISP) 303 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 144 až 148 °C.

#### Príklad C12

*tert*-Butylester (4-chlór-2-nitro-5-piperidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny

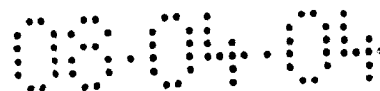
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4,5-dichlór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B2) a piperidínu v DMSO pri teplote 23 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (1,173 g).

MS (ISP) 356 [(M+H)<sup>+</sup>] a 358 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 132 až 133 °C.

#### Príklad C13

*tert*-Butylester (4-fluór-2-nitro-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-chlór-4-fluór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B6) (5,81 g, 20 mmol) a pyrrolidínu (8,27 ml, 100 mmol) v DMSO (40



ml) pri teplote 23 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (6,42 g).

MS (ISP) 326 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 188 až 193 °C.

#### Príklad C14

*tert*-Butylester (5-azetidín-1-yl-4-chlór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4,5-dichlór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B2) (6,14 g, 20 mmol), azetidínu (2,33 ml, 34 mmol) a Et<sub>3</sub>N (8,4 ml, 60 mmol) v DMSO (40 ml) pri teplote 23 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako oranžová pevná látka (5,85 g).

MS (EI) 327 (M<sup>+</sup>) a 329 [(M+2)<sup>+</sup>].

#### Príklad C15

*tert*-Butylester (5-azetidín-1-yl-2-nitro-4-trifluórmetyl-fenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-chlór-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad B5), azetidínu a Et<sub>3</sub>N v DMSO pri teplote 23 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (6,925 g).

MS (ISN) 360 [(M-H)<sup>-</sup>].



#### Príklad C16

*tert*-Butylester [5-(cyklopropylmetylamino)-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-chlór-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad B5) (5,11 g 15 mmol), hydrochloridu cyklopropylmetylamínu (5,47 g, 45 mmol) a Et<sub>3</sub>N (10,5 ml, 75 mmol) v DMSO (50 ml) pri teplote 23 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (5,73 g).

MS (ISN) 388 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 51 °C.

#### Príklad C17

*tert*-Butylester [5-(cyklopropylmetylamino)-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

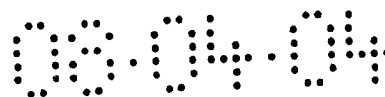
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-chlór-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad B5) (3,40 g, 10 mmol) a hydrochloridu cyklopropylmetylamínu (3,22 g, 30 mmol) a Et<sub>3</sub>N (6,97 ml, 50 mmol) v DMSO (50 ml) pri teplote 23 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (3,74 g).

MS (ISP) 374,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad C18

*tert*-Butylester (2-dimetylamino-2'-fluór-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamovej kyseliny





Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-chlór-2'-fluór-5-nitrobifenyl-4-yl)karbamovej kyseliny (príklad D3) (9,568 g, cca 26 mmol) a Me<sub>2</sub>NH (60% v H<sub>2</sub>O, 12 ml) v DMSO (87 ml) pri teplote 23 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (4,54 g).  
MS (ISP) 376,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad C19

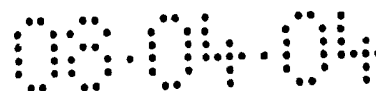
*tert*-Butylester (5-dimetylamino-4-metyl-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-chlór-4-metyl-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B8) (3,5 g, 12,2 mmol) a dimetylamínu (11 ml, 33% v EtOH, 61,0 mmol) v DMSO (35 ml) pri teplote 50 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (3,50 g, 97 %).  
MS (ISP) 296,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad C20

*tert*-Butylester (4-kyano-5-dimetylamino-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4-kyano-5-fluór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B9) (2,0 g, 7,11 mmol) a dimetylamínu (6,3 ml, 33% v EtOH, 35,0 mmol) v DMSO (30 ml) pri teplote miestnosti podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (1,87 g, 86 %).  
MS (ISP) 307,3 [(M+H)<sup>+</sup>].



#### Príklad C21

*tert*-Butylester [4-metyl-5-(metylpropylamino)-2-nitrofenyl]-  
karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-chlór-4-metyl-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B8) (3,5 g, 12,2 mmol) a N-metylpropylamínu (6,5 ml, 61,0 mmol) v DMSO (35 ml) pri teplote 55 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltý olej (3,89 g, 98 %).  
MS (ISP) 324,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad C22

*tert*-Butylester [5-(etylmetylamino)-4-metyl-2-nitrofenyl]-  
karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-chlór-4-metyl-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B8) (3,5 g, 12,2 mmol) a N-etylmetylamínu (5,5 ml, 61,0 mmol) v DMSO (35 ml) pri teplote 55 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (3,58 g, 95 %).  
MS (ISP) 310,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad C23

*tert*-Butylester [4-chlór-5-(izopropylmetylamino)-2-nitro-  
fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4,5-dichlór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B2) (5,0 g, 16,3 mmol) a N-izopropylmetylamínu (5,95 g, 81,4 mmol)



v DMSO (50 ml) pri teplote 75 °C podľa všeobecného postupu C.  
Získa sa ako žltá pevná látka (4,07 g, 73 %).  
MS (ISP) 344,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad C24

*tert*-Butylester [4-chlór-5-(izobutylmetylamino)-2-nitrofenyl]-  
karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru  
(4,5-dichlór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B2)  
(5,0 g, 16,3 mmol) a N-izobutylmetylamínu (7,09 g, 81,4 mmol)  
v DMSO (50 ml) pri teplote miestnosti podľa všeobecného  
postupu C. Získa sa ako hnedý olej (5,79 g, 99 %).  
MS (ISP) 358,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

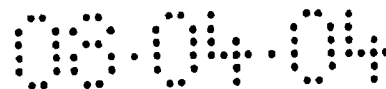
#### Príklad C25

*tert*-Butylester (4-kyano-2-nitro-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)-  
karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru  
(4-kyano-5-fluór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B9)  
(2,0 g, 7,11 mmol) a pyrrolidínu (2,94 ml, 35,6 mmol) v DMSO  
(30 ml) pri teplote miestnosti podľa všeobecného postupu C.  
Získa sa ako žltá pevná látka (1,97 g, 83 %).  
MS (ISP) 331,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad C26

*tert*-Butylester [4-kyano-5-(metylpropylamino)-2-nitrofenyl]-  
karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (4-kyano-5-fluór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B9) (1,95 g, 6,93 mmol) a *N*-metylpropylamínu (3,72 ml, 34,7 mmol) v DMSO (20 ml) pri teplote miestnosti podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (1,75 g, 75 %).

MS (ISP) 333,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad C27

*terc*-Butylester (4-kyano-5-dietylamiño-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (4-kyano-5-fluór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B9) (1,95 g, 6,93 mmol) a *N,N*-dietylamiínu (3,60 ml, 34,7 mmol) v DMSO (20 ml) pri teplote miestnosti podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (1,78 g, 77 %).

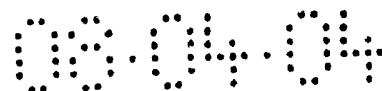
MS (ISP) 333,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad C28

*terc*-Butylester [4-kyano-5-(izopropylmetylamiño)-2-nitrofenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (4-kyano-5-fluór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B9) (1,95 g, 6,93 mmol) a *N*-izopropyl-*N*-metylamiínu (3,60 ml, 34,7 mmol) v DMSO (30 ml) pri teplote miestnosti podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (1,84 g, 79 %).

MS (ISP) 333,3 [(M-H)<sup>-</sup>].



#### Príklad C29

*tert*-Butylester [4-kyano-5-(izobutylmetylamíno)-2-nitrofenyl]-  
karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4-kyano-5-fluór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B9) (1,95 g, 6,93 mmol) a N-izobutyl-N-metylamínu (3,02 g, 34,7 mmol) v DMSO (20 ml) pri teplote miestnosti podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (1,87 g, 77 %).

MS (ISP) 347,4 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad C30

*tert*-Butylester (4-kyano-2-nitro-5-piperidin-1-ylfenyl)-  
karbamovej kyseliny

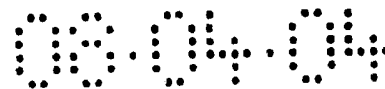
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4-kyano-5-fluór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B9) (2,0 g, 7,11 mmol) a piperidínu (3,51 ml, 35,6 mmol) v DMSO (20 ml) pri teplote miestnosti podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (1,94 g, 79 %).

MS (ISP) 345,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad C31

*tert*-Butylester (4-Chlór-5-izobutylamíno-2-  
nitrofenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4,5-dichlór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B2) (3,0 g, 9,77 mmol) a izobutylamínu (3,57 g, 48,8 mmol) v DMSO



(20 ml) pri teplote 55 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako hnedá pevná látka (2,26 g, 67 %).

MS (ISP) 344,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad C32

*tert*-Butylester [5-(metylpropylamíno)-2-nitro-4-trifluórmetyl-fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-chlór-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad B5) (4,00 g, 11,7 mmol), *N*-metylpropylamínu (1,89 ml, 17,6 mmol) a trietylaminu (5,73 ml, 41,1 mmol) v DMSO (30 ml) pri teplote miestnosti podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (4,04 g, 91 %).

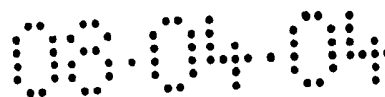
MS (ISP) 378,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad C33

*tert*-Butylester [5-(izobutylmetylamíno)-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-chlór-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad B5) (4,00 g, 11,7 mmol), *N*-izobutylmetylamínu (1,54 g, 17,6 mmol) a trietylaminu (5,73 ml, 41,1 mmol) v DMSO (30 ml) pri teplote miestnosti podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (4,18 g, 91 %).

MS (ISP) 390,3 [(M-H)<sup>-</sup>].



#### Príklad C34

*tert*-Butylester [5-(izopropylmetylamino)-2-nitro-4-trifluór-metylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-chlór-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad B5) (4,00 g, 11,7 mmol), N-izopropylmetylamínu (3,67 ml, 35,2 mmol) a trietylaminu (5,73 ml, 41,1 mmol) v DMSO (30 ml) pri teplote 50 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (3,27 g, 74 %).

MS (ISP) 376,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad C35

*tert*-Butylester [5-(izobutylmetylamino)-4-metyl-2-nitrofenyl]-karbamovej kyseliny

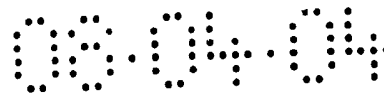
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-chlór-4-metyl-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B8) (3,01 g, 10,5 mmol) a N-izobutylmetylamínu (4,56 g, 52,3 mmol) v DMSO (30 ml) pri teplote 55 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltý olej (1,84 g, 52 %).

MS (ISP) 336,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad C36

*tert*-Butylester (4-metyl-2-nitro-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)-karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-chlór-4-metyl-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B8)



(3,01 g, 10,5 mmol) a pyrrolidínu (4,33 ml, 52,3 mmol) v DMSO (30 ml) pri teplote 55 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (3,27 g, 97 %).

MS (ISP) 320,3 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 145 °C.

#### Príklad C37

*tert*-Butylester (4-chlór-5-izopropylamíno-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4,5-dichlór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B2) (5,0 g, 16,3 mmol) a izopropylamínu (7,0 ml, 81,4 mmol) v DMSO (35 ml) pri teplote 55 °C podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako hnedá pevná látka (3,95 g, 73 %).

MS (ISP) 330,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

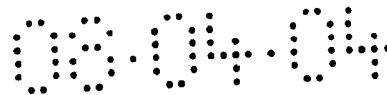
#### Príklad C38

*tert*-Butylester (5-izobutylamíno-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-chlór-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad B5) (5,00 g, 14,7 mmol), izobutylamínu (7,36 ml, 73,4 mmol) v DMSO (35 ml) pri teplote miestnosti podľa všeobecného postupu C. Získa sa ako žltá pevná látka (5,39 g, 97 %).

MS (ISP) 376,3 [(M-H)<sup>-</sup>].





## Všeobecný postup D

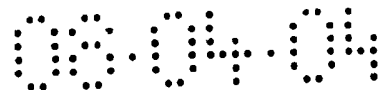
Príprava *tert*-butylesterov (4-aryl-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny priamou Suzukiho kondenzáciou *tert*-butylesterov (4-jód-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny s arylborónovými kyselinami

Zmes *tert*-butylesteru (4-jód-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (3,0 mmol), arylborónovej kyseliny (4,5 mmol) a  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (2 mol %) sa zahrieva pri spätnom toku s 1,4-dioxánom (25 ml) a 2M roztokom  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (7,5 ml) [alebo alternatívne s 1M roztokom  $\text{NaHCO}_3$  (7,5 ml),  $\text{LiCl}$  (6,0 mmol) a  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (3 mol %) v DME (30 ml); je tiež možné použiť  $\text{Et}_3\text{N}$  (9,0 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3 mol %),  $\text{PPh}_3$  (6 mol %) v DMF (10 ml) pri teplote 100 °C] dokiaľ tlc neindikuje kompletnú konverziu jódu. Zmes sa preniesie do deliaceho lievika, pridá sa voda (25 ml) a produkt sa extrahuje s éterom alebo EtOAc (3 x 30 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú solankou (50 ml) a sušia sa nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Po odstránení rozpúšťadla sa získa hnedý zvyšok, ktorý sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli zmesou cyklohexán/éter alebo cyklohexán/EtOAc a získa sa zlúčenina uvedená v názve.

## Príklad D1

*tert*-Butylester (2-dimetylamino-2',3'-difluór-5-nitrobifenyl-4-yl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z (5-dimetylamino-4-jód-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad C2) a 2,3-difluórfenylborónovej kyseliny podľa všeobecného postupu D. Získa sa ako žltá pevná látka (3,096 g).



MS (ISN) 392 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad D2

terc-Butylester [2'-fluór-5-nitro-2-(2,2,2-trifluóretoxy)bifenyl-4-yl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru [4-jód-2-nitro-5-(2,2,2-trifluóretoxy)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad B4) a 2-fluórfenylborónovej kyseliny podľa všeobecného postupu D. Získa sa ako žltá pevná látka (1,39 g). MS (ISP) 491 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 73 až 75 °C.

#### Príklad D3

terc-Butylester (2-chlór-2'-fluór-5-nitrobifenyl-4-yl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (5-chlór-4-jód-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad B1) (30 g, 75,3 mmol) a 2-fluórfenylborónovej kyseliny (13,82 g, 98,8 mmol) podľa všeobecného postupu D. Získa sa ako svetložltá guma (1,39 g). MS (ISN) 365,0 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Všeobecný postup E

Príprava terc-butylesterov (4-aryl-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny Suzukiho kondenzáciou terc-butylesterov (4-jód-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny s bis(pinakoláto)diborónom a následnou reakciou s arylhalogenidmi

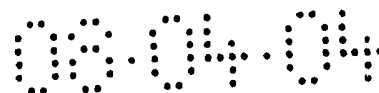


Zmes *tert*-butylesteru (4-jód-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (2,0 ml), bis(pinakolato)diborónu (2,2 mmol), KOAc (6,0 mmol) a PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (3 mol %) v 1,4-dioxáne (25 ml) sa mieša pri teplote 100 °C dokiaľ tlc neindikuje kompletnú konverziu jódu [pozri Tetr. Lett. 1997, 38, 3841-3844]. Po pridání arylhalogenidu (4,0 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3 mol %) a roztoku 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,5 ml) sa zmes mieša pri 100 °C dokiaľ tlc neindikuje úplnú konverziu medziproduktového borónového esteru. Zmes sa preniesie do deliaceho lievika, pridá sa voda (30 ml) a produkt sa extrahuje s éterom alebo s EtOAc (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú solankou (100 ml) a sušia sa nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po odstránení rozpúšťadla sa získa hnedý zvyšok, ktorý sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli zmesou cyklohexán/éter alebo cyklohexán/EtOAc a získa sa zlúčenina uvedená v názve.

#### Všeobecný postup F

Príprava 5-chlór-2-nitro-4-pyrrol-1-ylfenylamínov kondenzáciou 5-chlór-2-nitro-1,4-fenylendiamínu s 2,5-dimetoxytetrahydrofuránmi [pozri J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 1003-1005]

Zmes 5-chlór-2-nitro-1,4-fenylendiamínu (4,69 g, 25 mmol), 2,5-dimetoxytetrahydrofuránu (26-32,5 mmol) v HOAc (150 ml) sa mieša pri 60 až 120 °C dokiaľ tlc neindikuje kompletnú konverziu fenylendiamínu. Po ochladení na 23 °C sa zmes vleje do solanky (500 ml) a extrahuje sa s EtOAc (3 x 200 ml). Ochladené organické vrstvy sa premyjú solankou (300 ml) a sušia sa nad MgSO<sub>4</sub>. Po odstránení rozpúšťadla sa získa hnedý zvyšok, ktorý sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli zmesou cyklohexán/EtOAc a získa sa zlúčenina uvedená v názve.



#### Všeobecný postup G

Príprava 2,5-dimetoxydihydrofuránov bromáciou furánov v MeOH  
[pozri. Tetrahedron 1971, 27, 1973-1996]

Do roztoku furánu (177,5 mmol) v zmesi bezvodého éteru (54 ml) a abs. MeOH (79 ml) udržiavanom pri teplote  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  sa pridá pomaly a za miešania bróm (10,0 ml, 195 mmol) v MeOH (105 ml). Reakčná zmes sa mieša 30 minút, plynným  $\text{NH}_3$  sa upraví na pH 8 a nechá sa zahriať na teplotu  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Zmes sa vleje do ľadovej vody, extrahuje sa s éterom (3 x 400 ml), premyje sa solankou a suší sa nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Po odparení rozpúšťadla sa získa žltá kvapalina, ktorá sa čistí vákuovou destiláciou a získa sa zlúčenina uvedená v názve.

#### Všeobecný postup H

Príprava *terc*-butylesterov (4-alkynyl-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny Sonogashiraovou kopuláciou *terc*-butylesterov (4-jód-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny s acetylénovými zlúčeninami;  
a tiež Sonogashiraovou kopuláciou *terc*-butylesteru (4-etynyl-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny s arylhalogenidmi

Zmes halogenidu (3,0-4,5 mmol), acetylénovej zlúčeniny (3,0-4,5 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (13,5 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (5 mol %) a  $\text{PPh}_3$  (2,5 mol %) v THF (12 ml) [pokiaľ sa jedná o veľmi nerozpustný materiál, môže sa pridať do 12 ml DMF] sa mieša 20 minút pri  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$  za preplachovania s argónom. Pridá sa  $\text{CuI}$  (1,2 mol %) a miešanie pokračuje pri  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  pod atmosférou argónu, dokiaľ tlc neindikuje úplnú konverziu minoritnej zložky [pozri J. Org.



Chem. 1998, 63, 8551]. Zmes sa preniesie do deliaceho lievika, pridá sa 5% kyselina citrónová (50 ml) a produkt sa extrahuje s EtOAc (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú s nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) a solankou (50 ml) a nasleduje sušenie nad MgSO<sub>4</sub>. Po odstránení rozpúšťadla sa získa žltý zvyšok, ktorý sa čistí stípcovou chromatografiou na silikagéli zmesou hexán/EtOAc alebo sa tritureuje s hexánom alebo s vodným EtOH a získa sa zlúčenina uvedená v názve.

#### Príklad H1

*tert*-Butylester (5-hydroxymetyl-2-nitro-4-fenyletynyl-fenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-dimetylamino-4-jód-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad C2) (386 mg, 0,97 mmol) a fenylacetylénu (149 mg, 1,46 mmol) podľa všeobecného postupu H. Získa sa ako oranžová pevná látka (370 mg).

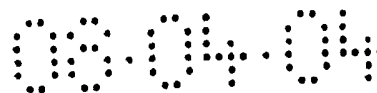
MS (EI) 381 (M<sup>+</sup>); t.t. 141 až 149 °C.

#### Všeobecný postup J

Príprava *tert*-butylesteru (2-aminofenyl)karbamovej kyseliny redukciou *tert*-butylesterov (2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny

#### Metóda a: Katalytická hydrogenácia

Zmes nitrozlúčeniny (1,0 mmol) v MeOH alebo EtOH a THF (1:1, cca 20 ml) [alebo len EtOAc pre aromatické chloridy] a 10% palládia na uhlí (20 mg), Raney-Ni (20 mg) alebo 5% platiny na uhlí sa intenzívne mieša pri 23 °C pod atmosférou



vodíka, dokiaľ tlc neindikuje kompletnú konverziu. Katalyzátor sa odfiltruje, premyje sa dôkladne s MeOH alebo EtOH a THF (1:1) [alebo EtOAc], rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a získa sa zlúčenina uvedená v názve, ktorá je dostatočne čistá na ďalšiu transformáciu, ale môže sa kryštalizovať z horúceho hexánu, pokiaľ to je nevyhnutné.

Metóda b: Redukcia s  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

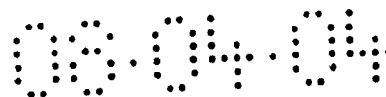
Zmes nitrozlúčeniny (1,0 mmol) a  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5,0 mmol) sa buď mieša v EtOH (30 ml) pri teplote 70 až 80 °C alebo alternatívne v pyridíne (3 ml) a DMF (12 ml) pri teplote 23 °C a pod argónom, dokiaľ tlc nevykazuje kompletnú konverziu [pozri Tetr. Lett. 1984, 25, 839]. Do reakčnej zmesi sa pridá nasýtený roztok  $\text{NaHCO}_3$  na úpravu pH na 8 a zmes sa extrahuje s EtOAc (2 x 100 ml). Spojená organická vrstva sa premyje solankou a suší sa nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Po odstránení rozpúšťadla sa získa žltá pevná látka, ktorá sa, pokiaľ to je nevyhnutné, čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli.

Metóda c: Redukcia Zn a  $\text{NH}_4\text{Cl}$

Do zmesi nitrozlúčeniny (1,0 mmol) v EtOH/THF/nasýtený roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1:1:1, 30 ml) sa pridá zinkový prášok (3,0 ml) a zmes sa mieša pri 70 °C pod atmosférou argónu, dokiaľ tlc nevykazuje úplný priebeh konverzie. Nasleduje spracovanie vo vodnom prostredí ako je opísané hore.

Příklad J1

terc-Butylester (2-amino-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4-chlór-5-dimetylamino-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad C1) (2,76 g, 8,74 mmol) redukciou s  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako oranžová pevná látka (2,3 g).

MS (ISP) 286 [(M+H)<sup>+</sup>] a 288 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 96 až 101 °C.

Príklad J2

*tert*-Butylester (2-amino-5-dimetylamino-4-fenyletynylfenyl)-karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-dimetylamino-2-nitro-4-fenyletynylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad H1) redukciou s  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako hnedá pevná látka (1,927 g).

MS (ISP) 352 [(M+H)<sup>+</sup>].

Príklad J3

*tert*-Butylester (5-amino-2-dimetylamino-2',3'-difluórbifenyl-4-yl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-dimetylamino-2',3'-difluór-5-nitrobifenyl-4-yl)karbamovej kyseliny (príklad D1) redukciou s  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako oranžová pevná látka (2,206 g).

MS (ISP) 364 [(M+H)<sup>+</sup>].



#### Príklad J4

terc-Butylester {2-amíno-4-chlór-5-[(2-metoxyetyl)metyl-amíno]fenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru {4-chlór-5-[(2-metoxyetyl)metylamíno]-2-nitrofenyl}karbamovej kyseliny (príklad C3) (3,46 g, 9,62 mmol) redukciou s  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako žltá pevná látka (2,25 g).

MS (ISP) 330 [(M+H)<sup>+</sup>] a 332 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 112 °C.

#### Príklad J5

terc-Butylester [5-amíno-2'-fluór-2-(2,2,2-trifluóretoxy)bifenyl-4-yl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru [2'-fluór-5-nitro-2-(2,2,2-trifluóretoxy)bifenyl-4-yl]karbamovej kyseliny (príklad D2) hydrogenáciou s 10% Pd/C podľa všeobecného postupu J (metóda a). Získa sa ako šedá pevná látka (1,17 g).

MS (ISP) 401 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad J6

terc-Butylester (2-amíno-5-dimetylamíno-4-trifluórmetylfenyl)-karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (5-dimetylamíno-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny hydrogenáciou s 10% Pd/C podľa všeobecného postupu J





(metóda a). Získa sa ako amorfná žltá látka (1,34 g).  
MS (ISP) 320 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad J7

*tert*-Butylester [2-amino-4-chlór-5-(etylmetylamino)fenyl]-  
karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [4-chlór-5-(etylmetylamino)-2-nitrofenyl]karbamovej kyseliny (príklad C5) (3,0 g, 9,09 mmol) redukciou s SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (2,64 g).

MS (ISP) 300,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 81 °C.

#### Príklad J8

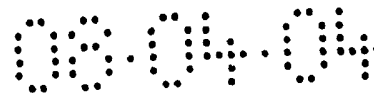
*tert*-Butylester [2-amino-4-chlór-5-(metylpropylamino)-  
fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [4-chlór-5-(metylpropylamino)-2-nitrofenyl]karbamovej kyseliny (príklad C6) (3,15 g, 9,16 mmol) redukciou s SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (2,58 g).

MS (ISP) 314,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 92 °C.

#### Príklad J9

*tert*-Butylester 2-amino-4-chlór-5-  
(dietylamino)fenyl]karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [4-chlór-5-(dietylamíno)-2-nitrofenyl]karbamovej kyseliny (príklad C7) (2,25 g, 6,54 mmol) redukciou s  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako oranžová pevná látka (1,55 g).

MS (ISP) 314,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 110 °C.

Príklad J10

*tert*-Butylester (2-amíno-4-chlór-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny

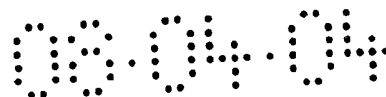
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4-chlór-2-nitro-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad C8) redukciou s  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako červená pevná látka (4,80 g). MS (ISP) 312 [(M+H)<sup>+</sup>] a 314 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 136 až 138 °C.

Príklad J11

*tert*-Butylester [2-amíno-4-chlór-5-(cyklopropylmetylamíno)-fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [4-chlór-5-(cyklopropylmetylamíno)-2-nitrofenyl]karbamovej kyseliny (príklad C9) (3,2 g, 9,36 mmol) redukciou s  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako hnedá pevná látka (2,00 g).

MS (ISP) 312 [(M+H)<sup>+</sup>] a 314 [(M+2+H)<sup>+</sup>].



#### Príklad J12

*tert*-Butylester (2-amíno-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluórmetyl-fenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-nitro-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad C10) (7,35 g, 19,75 mmol) hydrogenáciou s 10% Pd/C podľa všeobecného postupu J (metóda a). Získa sa ako svetlá oranžová pevná látka (6,75 g).

MS (ISP) 346 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 101 až 103 °C.

#### Príklad J13

*tert*-Butylester (2-amíno-5-dimetylamíno-4-fluórfenyl)-karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-dimetylamíno-4-fluór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad C11) (4,88 g, 16 mmol) hydrogenáciou s 10% Pd/C podľa všeobecného postupu J (metóda a). Získa sa ako zelená pevná látka (4,55 g).

MS (ISP) 270 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 120 až 123 °C.

#### Príklad J14

*tert*-Butylester (2-amíno-4-chlór-5-piperidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4-chlór-2-nitro-5-piperidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny



(příklad C12) redukcíou s  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa svetlohnedá pevná látka (747 mg).  
MS (ISP) 326  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  a 328  $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$ ; t.t. 149 až 151 °C.

#### Príklad J15

*tert*-Butylester (2-amíno-4-fluór-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4-fluór-2-nitro-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (příklad C13) (6,37 g, 20 mmol) hydrogenáciou s 10% Pd/C podľa všeobecného postupu J (metóda a). Získa sa ako šedá pevná látka (5,92 g).

MS (ISP) 296  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; t.t. 75 až 76 °C.

#### Príklad J16

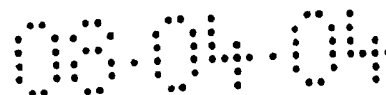
*tert*-Butylester (2-amíno-5-azetidin-1-yl-4-chlórfenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-azetidin-1-yl-4-chlór-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (příklad C14) hydrogenáciou s 5% Pt/C podľa všeobecného postupu J (metóda a). Získa sa ako biela pevná látka (3,664 g).

MS (ISP) 298  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  a 300  $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$ ; t.t. 176 až 179 °C.

#### Príklad J17

*tert*-Butylester (2-amíno-5-azetidin-1-yl-4-trifluórmetyl-fenyl)karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-azetidín-1-yl-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad C15) hydrogenáciou s 5% Pt/C podľa všeobecného postupu J (metóda a). Získa sa ako biela pevná látka (5,173 g).

MS (ISP) 332 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 166 až 167 °C.

#### Príklad J18

*tert*-Butylester [2-amíno-5-(cyklopropylmetylamíno)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [5-(cyklopropylmetylamíno)-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl]-karbamovej kyseliny (príklad C16) (5,66 g, 14,5 mmol) redukciou s SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako žltá pevná látka (4,7 g).

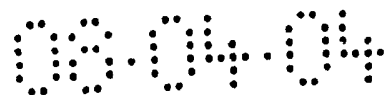
MS (ISP) 360 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 56 °C.

#### Príklad J19

*tert*-Butylester [2-amíno-5-(cyklopropylmetylamíno)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [5-(cyklopropylmetylamíno)-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl]-karbamovej kyseliny (príklad C17) (3,74 g, 9,96 mmol) redukciou s SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako oranžová polotuhá pevná látka (2,00 g).

MS (ISP) 346,4 [(M+H)<sup>+</sup>].



#### Príklad J20

terc-Butylester (5-amino-2-dimetylamino-2'-fluórbifenyl-4-yl)-  
karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru  
(2-dimetylamino-2'-fluór-5-nitrobifenyl-4-yl)karbamovej  
kyseliny (príklad C18) (4,54 g, 12,1 mmol) hydrogenáciou s 10%  
Pd/C podľa všeobecného postupu J (metóda a). Získa sa ako  
svetlohnedá pevná látka (3,324 g).

MS (ISP) 346,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad J21

terc-Butylester [2-amino-5-(2,2,2-trifluóretoxy)-4-trifluór-  
metylfenyl]karbamovej kyseliny

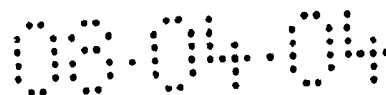
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru  
[2-nitro-5-(2,2,2-trifluóretoxy)-4-  
trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad B7)  
hydrogenáciou s 5% Pt/C podľa všeobecného postupu J (metóda  
a). Získa sa ako žltá pevná látka (17,374 g).

MS (ISP) 375 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad J22

terc-Butylester (2-amino-5-dimetylamino-4-  
metylfenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru  
(5-dimetylamino-4-metyl-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny  
(príklad C19) (3,22 g, 10,9 mmol) hydrogenáciou s 10% Pd/C



podľa všeobecného postupu J (metóda a). Získa sa ako šedá pevná látka (2,05 g, 58 %).

MS (ISP) 266,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 78 °C.

#### Príklad J23

*tert*-Butylester (2-amino-4-kyano-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4-kyano-5-dimetylamino-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad C20) (3,9 g, 12,7 mmol) redukciou s SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (2,05 g, 58 %).

MS (ISP) 277,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 120 °C.

#### Príklad J24

*tert*-Butylester [2-amino-4-metyl-5-(metylpropylamino)fenyl]-karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [4-metyl-5-(metylpropylamino)-2-nitrofenyl]karbamovej kyseliny (príklad C21) (3,59 g, 11,1 mmol) hydrogenáciou s 10% Pd/C podľa všeobecného postupu J (metóda a). Získa sa ako purpurová pevná látka (3,23 g, 99 %).

MS (ISP) 294,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad J25

*tert*-Butylester [2-amino-5-(etylmetylamino)-4-metylfenyl]-karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [5-(etylmetylamino)-4-metyl-2-nitrofenyl]karbamovej kyseliny (príklad C22) (3,28 g, 10,6 mmol) hydrogenáciou s 10% Pd/C podľa všeobecného postupu J (metóda a). Získa sa ako purpurová pevná látka (2,94 g, 99 %).

MS (ISP) 280,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad J26

*tert*-Butylester [2-amino-4-chlór-5-(izopropylmetylamino)-fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [4-chlór-5-(izopropylmetylamino)-2-nitrofenyl]karbamovej kyseliny (príklad C23) (4,07 g, 11,8 mmol) redukciou s SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (3,08 g, 83 %).

MS (ISP) 314,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 116 °C.

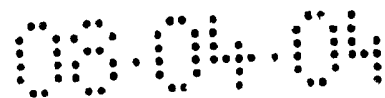
#### Príklad J27

*tert*-Butylester [2-amino-4-chlór-5-(izobutylmetylamino)-fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [4-chlór-5-(izobutylmetylamino)-2-nitrofenyl]karbamovej kyseliny (príklad C24) (5,55 g, 15,5 mmol) redukciou s SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (3,98 g, 78 %).

MS (ISP) 328,3 [(M+H)<sup>+</sup>].





Príklad J28

*tert*-Butylester (2-amino-4-kyano-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4-kyano-2-nitro-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad C25) (1,82 g, 5,48 mmol) redukciou s  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (1,27 g, 77 %).

MS (ISP) 303,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Príklad J29

*tert*-Butylester [2-amino-4-kyano-5-(metylpropylamino)fenyl]-karbamovej kyseliny

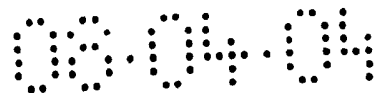
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [4-kyano-5-(metylpropylamino)-2-nitrofenyl]karbamovej kyseliny (príklad C26) (1,64 g, 4,90 mmol) redukciou s  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako tmavočervený olej (1,24 g, 83 %).

MS (ISP) 305,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Príklad J30

*tert*-Butylester (2-amino-4-kyano-5-dietylamínofenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4-kyano-5-dietylamino-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad C27) (1,66 g, 4,96 mmol) redukciou s  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  podľa



všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (1,38 g, 91 %).

MS (ISP) 305,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 151 °C.

#### Príklad J31

terc-Butylester [2-amíno-4-kyano-5-(izopropylmetylamíno)-fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru [4-kyano-5-(izopropylmetylamíno)-2-nitrofenyl]karbamovej kyseliny (príklad C28) (1,73 g, 5,17 mmol) redukciou s SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (1,56 g, 99 %). MS (ISP) 305,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 77 °C.

#### Príklad J32

terc-Butylester [2-amíno-4-kyano-5-(izobutylmetylamíno)-fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru [4-kyano-5-(izobutylmetylamíno)-2-nitrofenyl]karbamovej kyseliny (príklad C29) (1,76 g, 5,05 mmol) redukciou s SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (1,55 g, 96 %). MS (ISP) 319,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 88 °C.

#### Príklad J33

terc-Butylester (2-amíno-4-kyano-5-piperidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4-kyano-2-nitro-5-piperidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad C30) (2,08 g, 5,71 mmol) redukciou s  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (1,67 g, 99 %).

MS (ISP) 317,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 86 °C.

#### Príklad J34

*tert*-Butylester (2-amíno-4-chlór-5-izobutylamínofenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (4-chlór-5-izobutylamíno-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad C31) (1,93 g, 5,61 mmol) redukciou s  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako hnedá pevná látka (1,30 g, 74 %).

MS (ISP) 314,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad J35

*tert*-Butylester [2-amíno-5-(metylpropylamíno)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [5-(metylpropylamíno)-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad C32) (3,78 g, 10,0 mmol) hydrogenáciou s 10% Pd/C podľa všeobecného postupu J (metóda a). Získa sa ako ružový olej (3,40 g, 98 %).

MS (ISP) 248,4 [(M+H)<sup>+</sup>].



#### Príklad J36

*tert*-Butylester [2-amíno-5-(izobutylmetylamíno)-4-trifluór-metylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [5-(izobutylmetylamíno)-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad C33) (3,88 g, 9,91 mmol) hydrogenáciou s 10% Pd/C podľa všeobecného postupu J (metóda a). Získa sa ako oranžový olej (2,70 g, 75 %).  
MS (ISP) 362,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad J37

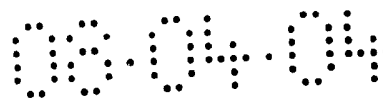
*tert*-Butylester [2-amíno-5-(izopropylmetylamíno)-4-trifluór-metylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [5-(izopropylmetylamíno)-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad C34) (2,98 g, 7,90 mmol) hydrogenáciou s 10% Pd/C podľa všeobecného postupu J (metóda a). Získa sa ako oranžový olej (2,42 g, 88 %).  
[0324] MS (ISP) 348,5 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad J38

*tert*-Butylester [2-amíno-5-(izobutylmetylamíno)-4-metylfenyl]-karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [5-(izobutylmetylamíno)-4-metyl-2-nitrofenyl]karbamovej kyseliny (príklad C35) (1,48 g, 4,39 mmol) hydrogenáciou s 10%



Pd/C podľa všeobecného postupu J (metóda a). Získa sa ako biela pevná látka (1,08 g, 80 %).

MS (ISP) 308,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 71 °C.

#### Príklad J39

terc-Butylester (2-amíno-4-metyl-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (4-metyl-2-nitro-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad C36) (3,27 g, 10,2 mmol) hydrogenáciou s 10% Pd/C podľa všeobecného postupu J (metóda a). Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (2,48 g, 83 %).

MS (ISP) 292,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 115 °C.

#### Príklad J40

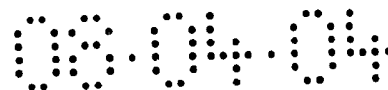
terc-Butylester (2-amíno-4-chlór-5-izopropylamínofenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (4-chlór-5-izopropylamíno-2-nitrofenyl)karbamovej kyseliny (príklad C37) (3,75 g, 11,3 mmol) redukciou s SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O podľa všeobecného postupu J (metóda b). Získa sa ako hnedá pevná látka (2,90 g, 86 %).

MS (ISP) 303,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad J41

terc-Butylester [2-amíno-5-(izobutylamíno)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [5-(izobutylamino)-2-nitro-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad C38) (5,28 g, 13,99 mmol) hydrogenáciou s 10% Pd/C podľa všeobecného postupu J (metóda a). Získa sa ako svetložltá pevná látka (3,69 g, 76 %).

MS (ISP) 348,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 141 °C.

Nasledujúce príklady sa týkajú prípravy etyl- alebo *tert*-butyl- 3-aryl-3-oxopropionátov (všeobecný vzorec IVa) ktoré sa používajú ako stavebné bloky pri syntéze cieľových zlúčenín (syntetická schéma H):

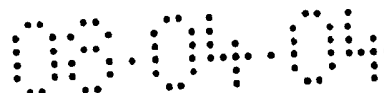
Všeobecný postup K

Metóda a) Príprava etyl- alebo *tert*-butyl- 3-aryl-3-oxopropionátov

Etyl- alebo *tert*-butyl- 3-aryloxopropionáty sa pripravujú z chloridov arylkyseliny a etyl- alebo *tert*-butylmalonátovej draselnej soli [CAS-č. 6148-64-7 a 75486-33-8] s Et<sub>3</sub>N a MgCl<sub>2</sub> v CH<sub>3</sub>CN pri teplote 23 °C podľa Synthesis 1993, 290. Pokiaľ sa použije pri tejto reakcii voľná arylkarboxylová kyselina, aktivuje sa pred reakciou s malonátovou soľou spracovaním s etylchlórformiátom a Et<sub>3</sub>N v THF/CH<sub>3</sub>CN pri teplote 0 °C.

Metóda b) Príprava *tert*-butyl-3-aryl-3-oxopropionátu

*tert*-butyl-3-aryl-3-oxopropionáty sa alternatívne pripravujú z metyl alebo etylarylesterov spracovaním s lítium*tert*-butylacetátom [pripravený spracovaním *tert*-butylacetátu s lítiumdiizopropylamidom v THF pri teplote



-78 °C] za prítomnosti lítium terc-butoxidu podľa Synthesis 1985, 45. Pokiaľ produkt obsahuje po spracovaní východzí materiál, tento materiál sa môže odstrániť selektívnym zmydlovaním s LiOH v THF/MeOH/H<sub>2</sub>O pri teplote 23 °C.

Metóda c) Príprava 3-aryl-3-oxopropiónových kyselín

3-Aryl-3-oxopropiónové kyseliny sa pripravujú z arylchloridov a bis(trimetylsilyl)malonátu s Et<sub>3</sub>N a LiBr v CH<sub>3</sub>CN pri teplote 0 °C podľa Synth. Commun. 1985, 15, 1039 (metóda c1) alebo s n-BuLi v éteri pri teplote -60 °C až 0 °C podľa Synthesis 1979, 787 (metóda c2).

Príklad K1

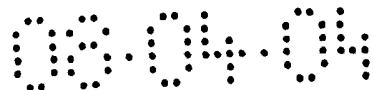
Etyléster 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 3-[1,2,3]triazol-1-ylbenzoovej kyseliny [pripravené zahrievaním pri spätnom toku metyl-3-azidobenzoátu [CAS-č. 93066-93-4] v trimetylsilylacetyléne a následným zmydlovaním s vodným NaOH zahrievaním v EtOH], aktiváciou s etylchlórformiátom/Et<sub>3</sub>N a reakciou s etylmalonátovou draselnou solou s Et<sub>3</sub>N a MgCl<sub>2</sub> v CH<sub>3</sub>CN podľa všeobecnej metódy K (metóda a). Získa sa svetložltá pevná látka (2,22 g).

MS (EI) 259 (M<sup>+</sup>); t.t. 72 až 74 °C.

Príklad K2

terc-Butylester 3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metyl-3-kyanobenzoátu [CAS-č. 13531-48-1] spracovaním s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa svetlohnedá olejovitá polopevná látka.

MS (EI) 245 (M<sup>+</sup>).

#### Príklad K3

*terc*-Butylester 3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z etylesteru 2-kyanoizonikotínovej kyseliny [CAS-č. 58481-14-4] spracovaním s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (7,70 g). MS (ISN) 245 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad K4

*terc*-Butylester 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z etyl-3-(3-metylizoxazol-5-yl)benzoátu [pripravený reakciou etyl-3-etylnylbenzoátu [CAS-č. 178742-95-5] so zmesou NCS, acetaldoximu, Et<sub>3</sub>N a katalytického množstva pyridínu v CHCl<sub>3</sub> pri teplote 50 °C podľa Tetrahedron 1984, 40, 2985-2988] spracovaním s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako žltá pevná látka (2,54 g). MS (ISP) 302 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 50 až 56 °C.





#### Príklad K5

*tert*-Butylester (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxy-metyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny

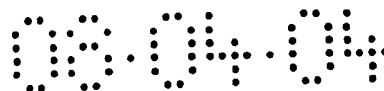
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metylesteru (RS)-3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]benzovej kyseliny [pripravený nasledujúcou sekvencou: i.) metyl-3-azidobenzoát [CAS-č. 93066-93-4] (15,55 g, 88 mmol) a (RS)-*tert*-butyldimetyl[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl]silán [CAS-č. 135294-85-8] (33,50 g, 132 mmol) sa zahrieva na 60 °C počas 10 dní; ii) Získaný materiál (48,2 g, cca 88 mmol) sa mieša v TBAF (300 ml, 1M v THF) pri teplote 70 °C počas 6 dní a nasledovne sa zahrieva pri spätnom toku v 1N HCl (400 ml) počas 2 hodín; iii) Získaný materiál (16,15 g, 74 mmol) sa mieša v MeOH (400 ml) a konc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 ml pri teplote 23 °C počas 11 dní; iv) Časť získaného materiálu (4,60 g, 19,7 mmol) sa nechá reagovať s 3,4-dihydro-2H-pyránom (2,67 ml, 29,5 mmol) a katalytickým množstvom *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O v DCM (38 ml) pri teplote 23 °C počas 20 hodín] (6,20 g, 19,5 mmol) spracovaním s lítium *tert*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako žltý olej (8,47 g).

MS (ISP) 402 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad K6

*tert*-Butylester 3-[2-(3-metylizoxazol-5-yl)pyridin-4-yl]-3-oxopropiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metylesteru 2-(3-metylizoxazol-5-yl)izonikotínovej kyseliny [pripravený i) reakciou metylesteru 2-jodizonikotínovej kyseliny [CAS-č.



134579-47-8] s trimetylsilylacetylénom podľa všeobecného postupu H; ii) desyláciou reakciou s  $K_2CO_3$  v MeOH pri teplote  $0\text{ }^\circ\text{C}$  počas 4 hodín; iii) cykloadíciou so zmesou NCS, acetalđoxímu,  $Et_3N$  a katalytického množstva pyridínu v  $CHCl_3$  pri teplote  $50\text{ }^\circ\text{C}$  podľa Tetrahedron 1984, 40, 2985-2988] spracovaním s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako hnedá pevná látka (5,17 g). MS (EI) 302 ( $M^+$ ); t.t. 59 až  $67\text{ }^\circ\text{C}$ .

#### Príklad K7

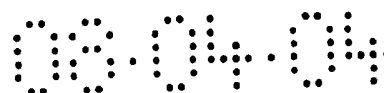
*terc*-Butylester 3-[3-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-oxo-propiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metylesteru 3-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)benzoovej kyseliny [pripravený i) reakciou 1-(3-brómfenyl)-3-dimetylamínopropenónu [CAS-č. 163852-04-8] s metylhydrazínom v EtOH pri teplote  $23\text{ }^\circ\text{C}$  počas 2,5 dní; ii) chromatografickou separáciou získaných izomérov; iii) spracovaním čistého izoméru s  $nBu-Li$  v THF pri teplote  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  počas 1 hodiny, hneď potom sa reakcia zastaví prúdom  $CO_2$  a uskutoční sa esterifikácia s MeOH a koncentrovanou  $H_2SO_4$  pri teplote  $23\text{ }^\circ\text{C}$  počas 48 hodín] spracovaním s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa žltý olej (5,96 g).

MS (EI) 300 ( $M^+$ ).

#### Príklad K8

*terc*-Butylester 3-[3-(5-dimetylamínometyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metylesteru 3-(5-dimetylamínometyl[1,2,3]triazol-1-yl)benzoovej kyseliny [pripravený z metyl-3-azidobenzoátu podľa syntetických postupov i) až iii) ako je opísané v príprave príkladu K5 a reakciou získaného produktu s  $\text{SOCl}_2$  v THF pri teplote 0 až 23 °C počas 1 hodiny a následným pridaním dimetylamínu (7,9 M v  $\text{H}_2\text{O}$ ) a miešaním pri teplote 23 až 70 °C počas 1 hodiny (2,14 g, 8,22 mmol) spracovaním s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako žltý olej (2,90 g).

MS (ISP) 345 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad K9

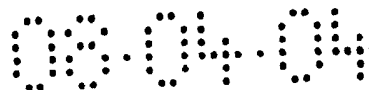
*terc*-Butylester 3-[3-(3-metoxymetylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metyl-3-(3-metoxymetylizoxazol-5-yl)benzoátu [pripravený reakciou etyl-3-etylnylbenzoátu [CAS-č. 178742-95-5] so zmesou NCS, 2-metoxyacetaldoxímu [CAS-č. 71494-93-4],  $\text{Et}_3\text{N}$  a katalytického množstva pyridínu v  $\text{CHCl}_3$  pri teplote 50 °C podľa Tetrahedron 1984, 40, 2985-2988] spracovaním s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako svetložltá kvapalina (1,548 g).

MS (EI) 331 (M<sup>+</sup>).

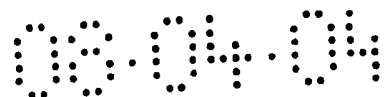
#### Príklad K10

*terc*-Butylester (RS)-3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxy-metyl)triazol-2-yl]fenyl}propiónovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metylesteru (RS)-3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)thiazol-2-yl]benzoovej kyseliny [pripravený nasledujúcou sekvenciou: i) Zmes metylesteru 3-tiokarbamoylbenzoovej kyseliny [CAS-č. 106748-27-0] (7,8 g), 1,3-dichlór-2-propanónu (8,4 g) a hydrogénuhličitanu sodného (8,4 g) v 1,4-dioxáne (180 ml) sa zahrieva na 60 °C počas 24 hodín. Reakčná zmes sa ochladí na 20 °C a pridá sa do miešaného roztoku metoxidu sodného (5,4 g) v metanole (200 ml). Miešanie pokračuje počas 0,5 hodiny. Zmes sa vleje do ľadom chladenej 2N HCl (200 ml) a produkt sa extrahuje s etylacetátom. Organická vrstva sa premyje solankou, suší sa nad síranom sodným a odparí sa vo vákuu. Zvyšok sa kryštalizuje zo zmesi dichlórmetán/hexán a získa sa metylester 3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl)benzoovej kyseliny (7,5 g) ako svetlohnedé kryštály, 115 až 117 °C. ii) Zmes tohto materiálu (7,5 g), dihydropyránu (4,1 ml) hydrátu kyseliny p-toluénsulfónovej (0,19 g) v etylacetáte (50 ml) sa mieša pri 20 °C počas 1 hodiny. Roztok sa zriedi s etylacetátom, premyje sa 5% roztokom hydrogénuhličitanu sodného a solankou, suší sa nad síranom sodným a odparí sa vo vákuu. Zvyškový olej sa čistí chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetát/hexán (1:2) ako eluentu a získa sa metylester (RS)-3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)thiazol-2-yl]benzoovej kyseliny (9,6 g) ako svetložltý olej] (3,5 g, 11 mmol) spracovaním s lítium terc-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako svetložltý olej (3,8 g).

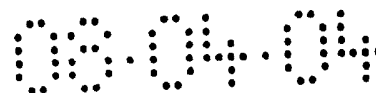
MS (ISP) 418,2 [(M+H)<sup>+</sup>].



#### Príklad K11

terc-Butylester (RS)-3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxy-metyl)oxazol-2-yl]fenyl}propiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metylesteru (RS)-3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)oxazol-2-yl]benzoovej kyseliny [pripravený nasledujúcou sekvencou: i) zmes metylesteru 3-karbamoylbenzoovej kyseliny [CAS-č. 106748-24-7] (17,9 g) a 1,3-dichlór-2-propanónu (14,0 g) sa zahrieva na 140 °C počas 1,5 hodiny. Zmes sa ochladí na 20 °C a opatrne sa pridá koncentrovaná kyselina sírová (12 ml). Zmes sa mieša 10 minút a potom sa vleje do ľadovej vody. Produkt sa extrahuje s etylacetátom a organická vrstva sa premyje solankou, suší sa nad síranom sodným a odparí sa vo vákuu. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi etylacetát/hexán (1:1) ako eluentu a získa sa metylester 3-(4-chlórmetylloxazolyl)benzoovej kyseliny (11,8 g) ako svetložltý olej. MS (ISP) 252,2 [(M+H)<sup>+</sup>]. ii) Roztok tohto materiálu (7,6 g) a monohydrát hydroxidu litného (5,0 g) v DMSO (30 ml) sa zahrieva na teplotu 60 °C počas 7 hodín. Ochladená reakčná zmes sa vleje do ľadovej vody a zmes sa extrahuje s dietyléterom. Vodná vrstva sa okyslí na pH 1 pridaním 6N HCl a vzniknutá zrazenina sa zoberie filtráciou a kryštalizuje sa zo zmesi dichlórmetán/hexán. Svetložlté kryštály (5,5 g) sa rozpustia v DMSO (25 ml) a po pridaní N,N,N',N'-tetrametylguanidínu (4,4 ml) a metyljodidu (2,2 ml) sa zmes mieša pri 20 °C počas 1 hodiny. Pridá sa etylacetát a zmes sa premyje postupne vodou, 1N HCl a solankou. Organická vrstva sa suší nad síranom sodným a odparí sa vo vákuu. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu (1:1) ako eluentu a čistený produkt sa kryštalizuje zo zmesi

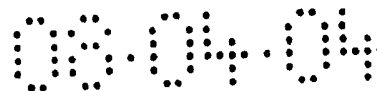


dietyléter/hexán a získa sa metylester 3-(4-hydroxymetyl-oxazol-2-yl)benzoovej kyseliny (2,1 g) ako biele kryštály, teploty tavenia 118 až 119 °C. iii) Zmes tohto materiálu (2,1 g), dihydropyránu (1,2 ml) a hydrátu kyseliny p-toluénsulfónovej (0,1 g) v etylacetáte (15 ml) sa mieša pri teplote 20 °C počas 1 hodiny. Roztok sa zriedi s etylacetátom, premyje sa 5% roztokom hydrogénuhličitanu sodného a solankou, suší sa nad síranom sodným a odparí sa vo vákuu. Zvyškový olej sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi etylacetát/hexán (1:2) ako eluentu a získa sa metylester (RS)-3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)oxazol-2-yl]benzoovej kyseliny (3,5 g) ako svetložltý olej (3,5 g, 11 mmol) spracovaním s lítium terc-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako svetložltý olej (3,8 g). MS (ISP) 402,5 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad K12

terc-Butylester (RS)-3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy-metyl)izoxazol-5-yl]fenyl}propánovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metylesteru (RS)-3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-5-yl]benzoovej kyseliny [pripravený nasledujúcou sekvencou: i.) metylester 4-(3-brómfenyl)-2,4-dioxobutánovej kyseliny [CAS-č. 151646-31-0] (7,55 g, 23 mmol) a hydrochlorid hydroxylamínu (4,74 g, 68 mmol) sa zahrievajú pri spätnom toku s EtOH počas 1 hodiny; ii) Získaný ester (5,94 g, 20 mmol) sa redukuje LiAlH<sub>4</sub> (761 mg, 20 mmol) v THF pri teplote -10 °C počas 1 hodiny; iii) Získaný alkohol (4,90 g, 19 mmol) sa nechá reagovať s 3,4-dihydro-2-pyránom a katalytickým množstvom p-TsOH.H<sub>2</sub>O v DCM pri teplote 23 °C počas 20 hodín. iv) Získaný THP-éter

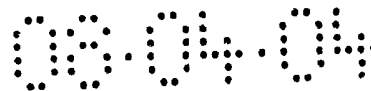


(5,24 g, 15 mmol) sa spracuje s n-BuLi pri teplote  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  počas 45 minút a potom prúdom  $\text{CO}_2$ . v) Získaná surová kyselina sa mieša v MeOH (90 ml) a koncentrovanej  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (6,5 ml) pri teplote  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  počas 12 hodín. vi) Získaný materiál (2,01 g, 8,62 mmol) sa nechá reagovať s 3,4-dihydro-2H-pyránom (1,17 ml, 12,9 mmol) a katalytickým množstvom p-TsOH.H<sub>2</sub>O v DCM (17 ml) pri teplote  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$  počas 5 hodín] (2,44 g, 7,7 mmol) spracovaním s lítium terc-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako žltý olej (3,06 g).  
MS (ISP) 402 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad K13

terc-Butylester (RS)-3-{3-[3-metyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy-metyl)izoxazol-5-yl]fenyl}-3-oxo-propiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metylesteru (RS)-3-[3-metyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy-metyl)izoxazol-5-yl]-benzoovej kyseliny [pripravený nasledujúcou sekvencou i.) etylester (3-brómfenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny [CAS-č. 21575-91-7], pyrrolidín a TMSOTf v benzéne sa zahrievajú pri spätnom toku 16 hodín (Org. Synth. 53, 59); ii.) Získaný etylester 3-(3-brómfenyl)-3-pyrrolidín-1-yl-akrylovej kyseliny sa nechá reagovať s nitroetánom,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  pri teplote  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; iii.) Získaný etylester 5-(3-brómfenyl)-3-metylizoxazol-4-karboxylovej kyseliny sa redukuje  $\text{LiAlH}_4$  v THF pri teplote  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  počas 1 hodiny. iv.) Získaný [5-(3-brómfenyl)-3-metyl-izoxazol-4-yl]metanol sa nechá reagovať s 3,4-dihydro-2H-pyránom a katalytickým množstvom p-TsOH.H<sub>2</sub>O v DCM pri teplote  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$  počas 20 hodín. iv) Získaný THP-éter sa spracuje s n-BuLi pri teplote  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  počas 45 minút a potom prúdom  $\text{CO}_2$ . v.) Získaná surová kyselina sa mieša v MeOH a koncentro-



vanej H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pri teplote 50 °C počas 18 hodín. vi) Získaný metylester 3-(4-hydroxymetyl-3-metylizoxazol-5-yl)benzoovej kyseliny sa nechá reagovať s 3,4-dihydro-2H-pyránom a katalytickým množstvom p-TsOH.H<sub>2</sub>O v DCM pri teplote 23 °C počas 1 hodiny] spracovaním s lítium terc-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako svetložltý olej (972 mg).

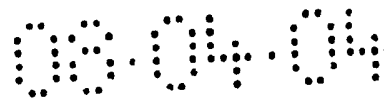
MS (EI) 416 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Priklad K14

terc-Butylester (RS)-3-{3-[2-metyl-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymetyl)-2H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-oxo-propiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metylesteru (RS)-3-[2-metyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-2H-pyrazol-3-yl]-benzoovej kyseliny [pripravený nasledujúcou sekvencou: i.) etylester 4-(3-brómfenyl)-2,4-dioxobutánovej kyseliny [CAS-č. 151646-31-0] (6,135 g, 21 mmol), MeNHNH<sub>2</sub> (1,296 ml, 25 mmol) a HCl (4M v dioxáne, 6,25 ml, 25 mol) v EtOH (35 ml) sa zahrieva pri spätnom toku 1,5 hodiny; ii.) Získaný etylester 5-(3-brómfenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-karboxylovej kyseliny (7,02 g, 22,7 mmol) sa redukuje s LiAlH<sub>4</sub> (862 mg, 22,7 mmol) v THF (60 ml) pri teplote -10 °C počas 1 hodiny. Získaný [5-(3-brómfenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl]metanol (6,34 g, 24 mmol) sa nechá reagovať s 3,4-dihydro-2H-pyránom (3,25 ml, 36 mmol) a katalytickým množstvom p-TsOH.H<sub>2</sub>O v DCM (50 ml) pri teplote 23 °C počas 23 hodín. iv.) Získaný (RS)-[5-(3-brómfenyl)-1-metyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-1H-pyrazol (8,64 g, 25 mmol) sa spracuje s n-BuLi pri teplote -78 °C počas 45 minút a potom prúdom CO<sub>2</sub>. v.) Získaná surová kyselina sa mieša v MeOH (90 ml) a koncentrovanej H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6,5 ml) pri teplote 50 °C





počas 5 hodín. vi) Získaný metylester 3-(5-hydroxymetyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)benzoovej kyseliny (3,41 g, 13,85 mmol) sa nechá reagovať s 3,4-dihydro-2H-pyránom a katalytickým množstvom p-TsOH.H<sub>2</sub>O v DCM (28 ml) pri teplote 23 °C počas 18 hodín] (3,93 g, 11,9 mmol) spracovaním s lítium terc-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako žltý olej (4,90 g).  
MS (ISP) 415 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad K15

terc-Butylester (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxy-metyl)izoxazol-3-yl]fenyl}propiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metylesteru (RS)-3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-3-yl]benzoovej kyseliny [pripravený z metylesteru (Z)-3-(hydroxyimínometyl)benzoovej kyseliny [CAS-č. 91186-80-0] spracovaním s NCS, katalytickým množstvom pyridínu v CHCl<sub>3</sub> nasledované pridaním (RS)-tetrahydro-2-(2-propynyloxy)-2H-pyránu a pomalým pridávaním Et<sub>3</sub>N v CHCl<sub>3</sub> pri 23 °C] spracovaním s lítium terc-butylacetátom podľa všeobecnej metódy K (metóda b). Získa sa ako žltý olej (3,00 g).  
MS (ISN) 400,5 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad K16

terc-Butylester 3-oxo-3-(3-pyrazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metylesteru 3-pyrazol-1-yl-benzoovej kyseliny [CAS-č. 168618-35-7]



spracovaním s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako žltý olej (5,00 g). MS (EI) 286 (M<sup>+</sup>).

#### Príklad K17

*terc*-Butylester (RS)-3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxy-metyl)pyrazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metylesteru (RS)-3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrazol-1-yl]benzoovej kyseliny [pripravený nasledujúcou sekvencou: i.) Zmes hydrochloridu metylesteru 3-hydrazinbenzoovej kyseliny [CAS-č. 167626-26-8] (15,14 g, 75 mmol), benzylesteru 2-kyano-3-etoxyakrylovej kyseliny [CAS-č. 32016-27-6] (17,36 g, 75 mmol) a Et<sub>3</sub>N (10,5 ml, 75 mmol) v izopropanole (115 ml) sa zahrieva pri spätnom toku 1,5 hodiny. ii.) Získaný benzylester 5-amino-1-(3-metoxycarbonylfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylovej kyseliny (26,0 g, 74 mmol) sa zahrieva pri spätnom toku s izopentylnitrilom (30 ml, 225 mmol; 10 ml) v THF (200 ml) počas 22 hodín. iii.) Získaný benzylester 1-(3-metoxycarbonylfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylovej kyseliny (18,98 g, 56 mmol) sa hydrogenuje za prítomnosti Pd/C (10% Pd/C, 600 mg, 1 mol %) v EtOAc (350 ml) a THF (250 ml) pri teplote 23 °C počas 16 hodín. iv.) Získaná 1-(3-metoxycarbonylfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina (13,70 g, 55,6 mmol) sa redukuje s BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub> (28,46 ml, 278,2 mmol) v THF (364 ml) pri teplote 5 až 23 °C počas 16 hodín. v.) Získaný metylester 3-(4-hydroxymetylpyrazol-1-yl)benzoovej kyseliny (10,66 g, 45,9 mmol) sa nechá reagovať s 3,4-dihydro-2H-pyránom (6,24 ml, 68,9 mmol) a katalytickým množstvom *p*-TsoH.H<sub>2</sub>O v DCM (91 ml) pri teplote 23 °C počas 22 hodín] (14,18 g, 44,8 mmol)

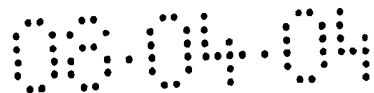


spracovaním s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako žltý olej (15,87 g).  
MS (ISN) 399 [(M-H)].

#### Príklad K18

*terc*-Butylester (RS)-3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxy-metyl)izoxazol-3-yl]fenyl}propiónovej kyseliny

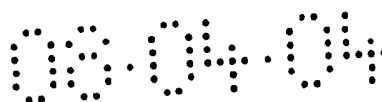
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metylesteru (RS)-3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-3-yl]benzoovej kyseliny [pripravený nasledujúcou sekvencou: i.) metylester (Z)-3-(hydroxyimínometyl)benzoovej kyseliny [CAS-č. 91186-80-0] sa spracuje s NCS, katalytickým množstvom pyridínu v CHCl<sub>3</sub> a potom sa pridá *terc*-butylester (E)-3-pyrrolidin-1-yl-akrylovej kyseliny [CAS-č. 340257-76-3] a pomaly sa pridá Et<sub>3</sub>N v CHCl<sub>3</sub> pri teplote 23 °C. ii.) Získaný *terc*-butylester 3-(3-metoxykarbonylfenyl)izoxazol-4-karboxylovej kyseliny sa mieša v kyseline mravenčej pri teplote 50 °C počas 18 hodín. iii.) Získaná 3-(3-metoxykarbonylfenyl)izoxazol-4-karboxylová kyselina sa redukuje s BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub> v THF pri teplote 5 až 23 °C počas 16 hodín. iv.) Získaný metylester 3-(4-hydroxymetylizoxazol-3-yl)benzoovej kyseliny sa nechá reagovať s 3,4-dihydro-2H-pyránom a katalytickým množstvom *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O v DCM pri teplote 23 °C počas 1 hodiny] spracovaním s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako žltý olej (1,817 g).  
MS (ISN) 400 [(M-H)].



#### Príklad K19

*tert*-Butylester (RS)-3-{3-[2-metyl-4-(tetrahydropyran-2-yl-oxymetyl)-2H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-oxopropiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metylesteru (RS)-3-[2-metyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-2H-pyrazol-3-yl]-benzoovej kyseliny [pripravený nasledujúcou sekvencou: i.) 3-brómbenzoylchlorid a metylester 3-izopropylamínokrylovej kyseliny [CAS-č. 89895-40-9] reaguje v toluéne a Et<sub>3</sub>N podľa Synthesis 1982, 318. ii.) Získaný metylester 2-(3-brómbenzoyl)-3-izopropylamínokrylovej kyseliny reaguje s metylhydrazínom v éteri pri 23 °C podľa Synthesis 1982, 318. iii.) Získaný metylester 5-(3-brómfenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-karboxylovej kyseliny sa redukuje s LiAlH<sub>4</sub> v THF pri teplote -10 °C počas 1 hodiny. Získaný [5-(3-brómfenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl]metanol sa nechá reagovať s 3,4-dihydro-2H-pyránom a katalytickým množstvom p-TsOH.H<sub>2</sub>O v DCM pri teplote 23 °C počas 20 hodín. v.) Získaný (RS)-5-(3-brómfenyl)-1-metyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-1H-pyrazol sa spracuje s n-BuLi pri teplote -78 °C počas 45 minút a potom prúdom CO<sub>2</sub>. vi.) Získaná surová kyselina sa mieša v MeOH a koncentrovanej H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pri 50 °C počas 18 hodín. vii.) Získaný metylester 3-(4-metoxymetyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)benzoovej kyseliny sa nechá reagovať s 1M roztokom BBr<sub>3</sub> v DCM pri teplote -78 °C až 23 °C počas 1 hodiny. Získaný surový bromid reaguje s KOAc v DMF pri teplote 60 °C počas 30 minút. Získaný surový acetát reaguje s roztokom NaOMe v MeOH pri teplote 23 °C počas 20 minút. x.) Získaný metylester 3-(4-hydroxymetyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)benzoovej kyseliny reaguje s 3,4-dihydro-2H-pyránom a katalytickým množstvom p-TsOH.H<sub>2</sub>O v DCM pri teplote 23 °C počas 1 hodiny] spracovaním s lítium *tert*-butylacetátom

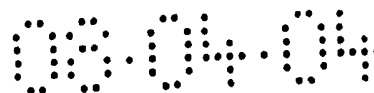


podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako žltá pevná látka (11,106 g).  
MS (ISN) 413 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad K20

*tert*-Butylester (RS)-3-oxo-3-(3-{2-[2-(tetrahydropyran-2-yl-  
oxy)etyl]-2H-pyrazol-3-yl}fenyl)propiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metylesteru (RS)-3-{2-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl]-2H-pyrazol-3-yl}benzoovej kyseliny [pripravený i.) reakciou 1-(3-bromfenyl)-3-dimetylamínopropenónu [CAS-č. 163852-04-8] s 2-hydroxyetylhydrazínom v EtOH pri teplote 23 °C počas 2,5 dňa. ii) Získaná zmes pyrazolov (12,36 g, 35,19 mmol) reaguje s 3,4-dihydro-2H-pyránom (4,79 ml, 52,8 mmol) a katalytickým množstvom *p*-TsOH.H<sub>2</sub>O v DCM (70 ml) pri teplote 23 °C počas 20 hodín. iii.) chromatografickou separáciou získaných izomérov. iv) spracovaním čistého izoméru (7,35 g, 73,7 mmol) s *n*-BuLi (13,08 ml, 20,9 mmol) v THF (42 ml) pri teplote -75 °C počas 45 minút a nasledovne prúdom CO<sub>2</sub>. v.) Získaná (RS)-3-{2-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-etyl]-2H-pyrazol-3-yl}benzoová kyselina (4,56 g, 14,1 mmol) reaguje s KHCO<sub>3</sub> (2,89 g, 28,8 mmol) a MeI (0,99 ml, 15,9 mmol) v DMF (29 ml) pri teplote 23 °C počas 2 hodín] (2,96 g, 8,96 mmol) spracovaním s lítium *tert*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako žltý olej (3,00 g).  
S (ISP) 415 [(M+H)<sup>+</sup>].



#### Príklad K21

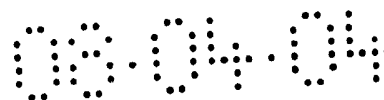
terc-Butylester (RS)-3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yl-  
oxy)etyl][1,2,3]triazol-1-yl}fenyl)propiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metylesteru (RS)-  
3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl][1,2,3]triazol-1-yl}ben-  
zoovej kyseliny [pripravený nasledujúcou sekvencou: i.) metyl-  
3-azidobenzoát [CAS č. 93066-93-4] a (RS)-terc-butyldimetyl[4-  
(tetrahydropyran-2-yloxy)but-1-ynyl]silán [CAS č. 198411-20-0]  
sa zahrievajú na teplotu 60 °C počas 10 dní. ii.) Získaný  
materiál sa mieša v TBAF (1M v THF) pri teplote 70 °C počas 6  
dní a nasledovne sa zahrieva pri spätnom toku v 1N HCl počas 2  
hodín. iii.) Získaná 3-[5-(2-hydroxyetyl)-[1,2,3]triazol-1-  
yl]benzoová kyselina sa mieša v MeOH a koncentrovanej H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
pri teplote 23 °C počas 11 dní. iv.) Získaný metylester 3-[5-  
(2-hydroxyetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]benzoovej kyseliny reaguje  
s 3,4-dihydro-2H-pyránom a katalytickým množstvom p-TsOH.H<sub>2</sub>O  
v DCM pri teplote 23 °C počas 20 hodín] spracovaním s lítium  
terc-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b).  
Získa sa ako žltý olej (6,748 g).  
MS (ISP) 416 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad K22

Etylester (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-  
pyrazol-1-yl]fenol}propiónovej kyseliny

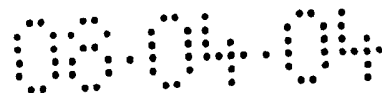
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z (RS)-3-[5-(tetra-  
hydropyran-2-yloxymetyl)pyrazol-1-yl]benzoovej kyseliny  
[pripravená nasledujúcou sekvencou: i.) Zmes 3-  
hydrazínobenzoovej kyseliny [CAS č. 38235-71-1], etylesteru 4-



dimetylamino-2-oxobut-3-enovej kyseliny [CAS č. 67751-14-8] v kyseline octovej sa zahrieva pri spätnom toku 15,5 hodiny.

ii.) Získaný etylester 2-(3-karboxyfenyl)-2H-pyrazol-3-karboxylovej kyseliny sa mieša v zmesi DMF-di-terc-butylacetal v toluéne pri 80 °C počas 45 hodín. iii.) Získaný etylester 2-(3-terc-butoxykarbonylfenyl)-2H-pyrazol-3-karboxylovej kyseliny sa zmydlovatí s 3N NaOH v THF pri teplote 0 až 23 °C počas 16 hodín. iv.) Získaná 2-(3-terc-butoxykarbonylfenyl)-2H-pyrazol-3-karboxylová kyselina sa redukuje s  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  v THF pri 5 až 23 °C počas 18 hodín. v.) Získaný terc-butylester 3-(5-hydroxymetylpyrazol-1-yl)benzoovej kyseliny (3,188 g, 11,62 mmol) sa mieša v kyseline mravenčej (22 ml) pri teplote 50 °C počas 5 hodín. Získaná surová kyselina sa mieša v MeOH (50 ml) a  $\text{SOCl}_2$  (1,54 ml, 21,25 mmol) pri 23 °C počas 6,5 hodiny.

vii.) Získaný metylester 3-(5-hydroxymetylpyrazol-1-yl)benzoovej kyseliny (2,84 g, 12,2 mmol) reaguje s 3,4-dihydro-2H-pyránom (1,66 ml, 18,3 mmol) a katalytickým množstvom p-TsOH.H<sub>2</sub>O v DCM (25 ml) pri teplote 23 °C počas 3 dní. viii.) Získaný metylester (RS)-3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrazol-1-yl]benzoovej kyseliny (2,926 g, 9,25 mmol) sa zmydlovatí s 6N NaOH (5 ml) v THF (20 ml) pri teplote 23 °C počas 3 hodín] (1,90 g, 6,3 mmol) aktiváciou s  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  (0,63 ml, 6,6 mmol) a  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 ml, 7,0 mmol) v THF (9 ml)/ $\text{CH}_3\text{CN}$  (7 ml) pri teplote 0 °C počas 2 hodín a potom nasleduje reakcia s draselnou monoetylmalonátovou soľou (2,15 g, 12,6 mmol),  $\text{MgCl}_2$  (1,5 g, 15,8 mmol) a  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,9 ml, 20,8 mmol) pri teplote 0 až 23 °C počas 2 dní podľa všeobecného postupu K (metóda a). Získa sa ako svetložltý olej (1,124 g). MS (ISP) 373,4 [(M+H)<sup>+</sup>].



#### Príklad K23

terc-Butylester 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 3-[1,2,3]triazol-1-ylbenzoovej kyseliny [pripravená zahrievaním pri spätnom toku metyl-3-azidobenzoátu [CAS č. 93066-93-4] v trimetylsilylacetyléne a následným zmydlovaním s vodným NaOH v refluxujúcom EtOH] (10,0 g, 52,86 mmol) aktiváciou zmesou etylchlórformiát/Et<sub>3</sub>N a reakciou s draselnou soľou mono-terc-butylmalonátu s Et<sub>3</sub>N a MgCl<sub>2</sub> v CH<sub>3</sub>CN podľa všeobecného postupu K (metóda a). Získa sa ako oranžový olej (11,55 g).

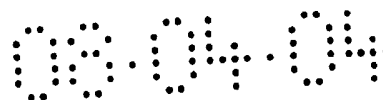
MS (ISP) 288 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad K24

terc-Butylester (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxy-metyl)[1,2,4]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metylesteru (RS)-3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,4]triazol-1-yl]benzoovej kyseliny [pripravený nasledujúcou sekvencou: i.) metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzoát, [CAS č. 167626-27-9] (39,4 g, 194 mmol) sa zahrieva s 36% zmesou formaldehyd-voda (250 ml) v autokláve počas 41 hodín na teplotu 150 °C. Kryštalizáciou z vody a zmesi etylacetát/hexán (1:1) sa získa svetlohnedá pevná látka (24,3 g, 54 %) t.t. 164 °C; ii.) Získaný materiál (24,3 g, 104 mmol) reaguje s 3,4-dihydro-2H-pyránom (29,3 ml, 320 mmol) a katalytickým množstvom p-TsOH.H<sub>2</sub>O v zmesi dichlormetán (360 ml)/THF (300 ml) pri





teplote 23 °C počas 20 hodín. Čistením stípcovou chromatografiou na silikagéli (toluén/etylacetát 1:1) sa získa svetlohnedý olej] (16,6 g, 52,3 mmol) spracovaním s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako svetložltý olej (14,3 g, 68 %). MS (ISP) 400,4 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad K25

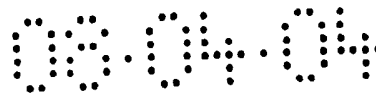
*terc*-Butylester 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metyl-3-[1,2,4]triazol-1-yl-benzoátu [CAS-č. 167626-27-9] spracovaním s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako oranžová kvapalina (2,41 g). MS (EI) 287 (M<sup>+</sup>).

#### Príklad K26

*terc*-Butylester 3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z metyl-3-(1H-imidazol-1-yl)benzoátu [pripravený z 3-(1H-imidazol-1-yl)benzoovej kyseliny (J. Med. Chem. 1987, 30, 1342; CAS-č. [108035-47-8] zahrievaním pri spätnom toku so zmesou koncentrovaná kyselina sírová/MeOH] spracovaním s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b). Získa sa ako oranžovo-hnedý olej. MS (ISP) 287 [(M+H)<sup>+</sup>].



#### Príklad K27

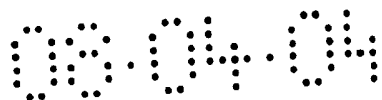
terc-Butylester 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-  
thiazol-2-yl]fenyl]prepiónovej kyseliny

a) Metylester 3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl)benzoovej kyseliny

Zmes metylesteru 3-tiokarbamoylbenzoovej kyseliny (7,8 g), 1,3-dichlór-2-propanónu (8,4 g) a NaHCO<sub>3</sub> (8,4 g) v 1,4-dioxáne (180 ml) sa zahrieva na 60 °C počas 24 hodín. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu 20 °C a pridá sa do miešaného roztoku NaOMe (5,4 g) v MeOH (200 ml). Miešanie pokračuje 0,5 hodiny. Zmes sa vleje do ľadom chladenej 2N HCl (200 ml) a produkt sa extrahuje s AcOEt. Organická vrstva sa premyje solankou, suší sa a odparí sa vo vákuu. Zvyšok sa kryštalizuje zo zmesi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexán a získa sa metylester 3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl)benzoovej kyseliny (7,5 g) ako svetlohnedé kryštály, t.t. 115 až 117 °C.

b) Metylester 3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)thiazol-2-yl]benzoovej kyseliny

Zmes materiálu pripravenom v a) (7,5 g), dihydropyránu (4,1 ml) a hydrátu p-toluénsulfónovej kyseliny (0,19 g) v AcOEt (50 ml) sa mieša pri 20 °C počas 1 hodiny. Roztok sa zriedi s AcOEt, premyje sa 5% roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou, suší sa nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odparí sa vo vákuu. Vzniknutý zvyškový olej sa čistí chromatografiou na sílikagéli za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:2) ako eluentu a získa sa metylester 3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)thiazol-2-yl]benzoovej kyseliny (9,6 g) ako svetložltý olej.



c) *tert*-Butylester 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxy-metyl)thiazol-2-yl]fenyl]propiónovej kyseliny

Vzorka materiálu pripravenom v b) (3,3 g) sa spracuje s lítium *tert*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b) a získa sa *tert*-butylester 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)thiazol-2-yl]fenyl]propiónovej kyseliny (3,25 g) ako svetložltý olej, MS (ISP) 418,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Príklad K28

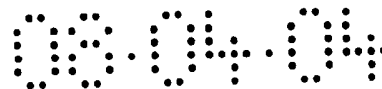
*tert*-Butylester 3-oxo-3-[3-(2-bróm-1,1-dimetoxyetyl)fenyl]-propiónovej kyseliny

a) Metylester 3-(2-bróm-1,1-dimetoxyetyl)benzoovej kyseliny

Zmes 3-(2-brómacetyl)benzoovej kyseliny [CAS-č. 62423-73-8] (2,43 g), hydrátu 4-toluénsulfónovej kyseliny (0,38 g) a trimetylorctoformiátu (5,5 ml) v MeOH (40 ml) sa zahrieva pri spätnom toku počas 20 hodín. Ochladený roztok sa zriedi s EtOAc (0,15 l), premyje sa 5% roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou, suší sa a po odparení vo vákuu sa získa metylester 3-(2-bróm-1,1-dimetoxyetyl)benzoovej kyseliny (3,0 g) ako svetložltý olej.

b) *tert*-Butylester 3-oxo-3-[3-(2-bróm-1,1-dimetoxyetyl)fenyl]-propiónovej kyseliny

Metylester 3-(2-bróm-1,1-dimetoxyetyl)benzoovej kyseliny (3,9 g) sa spracuje s lítium *tert*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b) a získa sa *tert*-butylester



3-oxo-3-[3-(2-bróm-1,1-dimetoxyetyl)fenyl]propiónovej kyseliny (2,8 g) ako žltý olej.

Príklad K29

terc-Butylester 3-oxo-3-[3-(2-metyloxazol-4-yl)fenyl]propiónovej kyseliny

a) 3-(2-Metyloxazol-4-yl)benzoová kyselina

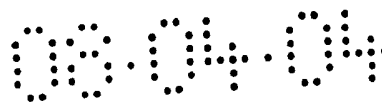
Zmes 3-(2-brómacetyl)benzoovej kyseliny (2,43 g) a acetamidu (1,77 g) sa zahrieva za miešania na teplotu 130 °C počas 40 minút. Zmes sa ochladí a zriedi sa s H<sub>2</sub>O (30 ml) a vzniknutá zrazenina sa zoberie filtráciou a získa sa 3-(2-metyl-oxazol-4-yl)benzoová kyselina (1,51 g) ako hnedá pevná látka.

b) Metylester 3-(2-metyloxazol-4-yl)benzoovej kyseliny

Roztok 3-(2-metyloxazol-4-yl)benzoovej kyseliny (1,42 g) v zmesi MeOH (30 ml) a 4N HCl/Et<sub>2</sub>O (6 ml) sa zahrieva na teplotu 40 °C počas 4 hodín. Roztok sa odparí vo vákuu a zvyškový olej sa mieša s H<sub>2</sub>O (30 ml) a pH zmesi sa upraví na okolo 6 pridaním nasýteného roztoku NaHCO<sub>3</sub>. Zrazenina sa izoluje filtráciou a získa sa metylester 3-(2-metyloxazol-4-yl)benzoovej kyseliny (1,18 g) ako svetlohnedá pevná látka. MS (ISP) 218,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

c) terc-Butylester 3-oxo-3-[3-(2-metyloxazol-4-yl)fenyl]-propiónovej kyseliny

Metylester 3-(2-metyloxazol-4-yl)benzoovej kyseliny (1,02 g) sa spracuje s lítium terc-butylacetátom podľa všeobecného



postupu K (metóda b) a získa sa surový *tert*-butylester 3-oxo-3-[3-(2-metyloxazol-4-yl)fenyl]propiónovej kyseliny (1,50 g) ako svetložltý olej.

#### Príklad K30

*tert*-Butylester 3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-[1,3,4]tiadiazol-2-yl]fenyl}propiónovej kyseliny

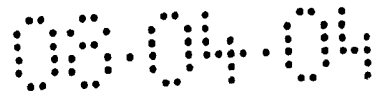
a) Metylester 3-(N'-*tert*-butoxykarbonylhydrazínokarbonyl)benzoovej kyseliny

Zmes metylesteru 3-(N'-*tert*-butoxykarbonylhydrazínokarbonyl)benzoovej kyseliny (1,47 g) a Lawessonovho činidla (1,62 g) v toluéne (30 ml) sa zahrieva na 70 °C počas 1,5 hodiny. Reakčná zmes sa zahustí vo vákuu a potom sa podrobí chromatografii na silikagéli za použitia zmesi EtOAc/hexán (1:2) ako eluentu a získa sa metylester 3-(N'-*tert*-butoxykarbonylhydrazínokarbonyl)benzoovej kyseliny (1,31 g) ako žltá pevná látka.

MS (ISP) 328,3 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>].

b) Trifluóracetát metylesteru 3-hydrazínotiokarbonylbenzoovej kyseliny

Roztok metylesteru 3-(N'-*tert*-butoxykarbonylhydrazínokarbonyl)benzoovej kyseliny (0,93 g) v TFA (9 ml)/anizol (2 ml) sa mieša pri teplote 0 °C počas 1 hodiny. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a získa sa surový trifluóracetát metylesteru 3-hydrazínotiokarbonylbenzoovej kyseliny (0,98 g) ako kryštalizujúci olej.



c) Metylester 3-(5-hydroxymetyl[1,3,4]tiadiazol-2-yl)benzoovej kyseliny

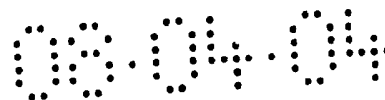
Zmes trifluóracetátu metylesteru 3-hydrazinotiokarbonylbenzoovej kyseliny (0,49 g) a hydrochloridu etylesteru 2-chloracetimidovej kyseliny (0,47 g) v EtOH (6 ml) sa zahrieva na teplotu 80 °C počas 2,5 hodiny. Zmes sa zriedi s AcOEt a premyje sa 1N HCl a solankou. Organická vrstva sa suší a odparí. Zvyškový olej (0,8 g) sa rozpustí v MeOH (5 ml), pridá sa MeONa (0,08 g) a roztok sa zahrieva na 65 °C počas 0,5 hodiny. Zmes sa zriedi s AcOEt a premyje sa s 1N HCl a solankou. Organická vrstva sa suší a odparí a zvyšok sa kryštalizuje zo zmesi AcOEt/hexán a získa sa metylester 3-(5-hydroxymetyl[1,3,4]tiadiazol-2-yl)benzoovej kyseliny (0,15 g) ako biela pevná látka.

MS (ISP) 251,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

d) Metylester 3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,3,4]tiadiazol-2-yl]benzoovej kyseliny

Zmes metylesteru 3-(5-hydroxymetyl[1,3,4]tiadiazol-2-yl)benzoovej kyseliny (7,8 g), dihydropyránu (5,6 ml) a hydrátu p-toluénsulfónovej kyseliny (0,59 g) v AcOEt (80 ml) sa mieša pri teplote 20 °C počas 1 hodiny. Roztok sa zriedi s AcOEt, premyje sa 5% roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou, suší sa a odparí sa vo vákuu. Zvyškový olej sa čistí chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:2) ako eluentu a získa sa metylester 3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,3,4]tiadiazol-2-yl]benzoovej kyseliny (5,85 g) ako svetložltý olej.

e) *tert*-Butylester 3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,3,4]tiadiazol-2-yl]fenyl}propiónovej kyseliny



Metylester 3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,3,4]tiadiazol-2-yl]benzoovej kyseliny sa spracuje s lítium terc-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b) a získa sa surový terc-butylester 3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymetyl)[1,3,4]tiadiazol-2-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (8,9 g) ako svetložltý olej.

Príklad K31

terc-Butylester 3-Oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl][1,3,4]tiadiazol-2-yl}fenyl)propiónovej kyseliny

a) Metylester 3-[5-(2-hydroxyetyl)[1,3,4]tiadiazol-2-yl]benzoovej kyseliny

Zmes trifluóracetátu metylesteru 3-hydrazínotiokarbonylbenzoovej kyseliny (0,45 g) a hydrochloridu etylasteru 3-hydroxypropionimidovej kyseliny (0,35 g) v pyridíne (5 ml) sa zahrieva na 100 °C počas 1,5 hodiny. Zmes sa zriedi s AcOEt a premyje sa s 1N HCl a solankou. Organická vrstva sa suší a odparí a zvyškový olej sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:1) ako eluentu a získa sa metylester 3-[5-(2-hydroxyetyl)[1,3,4]tiadiazol-2-yl]benzoovej kyseliny (0,37 g) ako biela pevná látka.

MS (ISP) 265,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) Metylester 3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl]-[1,3,4]tiadiazol-2-yl}benzoovej kyseliny

Zmes metylesteru 3-[5-(2-hydroxyetyl)[1,3,4]tiadiazol-2-yl]benzoovej kyseliny (1,86 g), dihydropyránu (0,95 ml) a



hydrátu p-toluénsulfónovej kyseliny (0,13 g) v AcOEt (25 ml) sa mieša pri teplote 20 °C počas 1 hodiny. Roztok sa zriedi s AcOEt, premyje sa 5% roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou, suší sa a odparí sa vo vákuu. Zvyškový olej sa čistí chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:2) ako eluentu a získa sa metylester 3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl]-[1,3,4]tiadiazol-2-yl}benzoovej kyseliny (1,60 g) ako svetložltý olej.

c) *tert*-Butylester 3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl][1,3,4]tiadiazol-2-yl}fenyl)propiónovej kyseliny

Metylester 3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl][1,3,4]tiadiazol-2-yl}benzoovej kyseliny (1,60 g) sa spracuje s lítium *tert*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b) a získa sa *tert*-butylester 3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl][1,3,4]tiadiazol-2-yl}fenyl)propiónovej kyseliny (2,1 g) ako svetložltý olej.

#### Príklad K32

*tert*-Butylester 3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]fenyl}propiónovej kyseliny

a) Metylester 3-(5-hydroxymetyl[1,3,4]oxadiazol-2-yl)benzoovej kyseliny

Zmes metylesteru 3-hydrazínokarbonylbenzoovej kyseliny (0,97 g) a hydrochloridu etylesteru 2-chloracetimidovej kyseliny (0,95 g) v EtOH (20 ml) sa zahrieva na 80 °C počas 1 hodiny. Zmes sa zriedi s AcOEt a premyje sa 1N HCl a solankou.





Organická vrstva sa suší a odparí a zvyškový olej (1,1 g) sa rozpustí v DMF (4 ml). Po pridaní AcOK (0,59 g) a KI (0,07 g) sa zmes mieša pri teplote 100 °C počas 0,5 hodiny. Po ochladení na 20 °C sa pridá MeOH (10 ml) a NaOMe (0,14 g) a miešanie pokračuje počas 0,5 hodín pri teplote 65 °C. Zmes sa zriedi s AcOEt a premyje sa 1N HCl a solankou. Organická vrstva sa suší a odparí a zvyšok sa kryštalizuje zo zmesi AcOEt/hexán a získa sa metylester 3-(5-hydroxymetyl[1,3,4]oxadiazol-2-yl)benzoovej kyseliny (0,72 g) ako biela pevná látka.

MS (ISP) 235,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) Metylester 3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,3,4]-tiadiazol-2-yl]benzoovej kyseliny

Zmes metylesteru 3-(5-hydroxymetyl[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzoovej kyseliny (9,8 g), dihydropyránu (7,7 ml) a hydrátu p-toluénsulfónovej kyseliny (0,80 g) v AcOEt (100 ml) sa mieša pri 20 °C počas 1 hodiny. Roztok sa zriedi s AcOEt, premyje sa 5% roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou, suší sa a odparí sa. Zvyškový olej sa čistí chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:2) ako eluentu a získa sa metylester 3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,3,4]tiadiazol-2-yl]benzoovej kyseliny (12,6 g) ako svetložltý olej.

c) *tert*-Butylester 3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxy-metyl)[1,3,4]oxadiazol-2-yl]fenyl}propiónovej kyseliny

Metylester 3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,3,4]tiadiazol-2-yl]benzoovej kyseliny (12,6 g) sa spracuje s lítium *tert*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b) a získa sa surový c) *tert*-butylester 3-oxo-3-{3-[5-



(tetrahydropyran-2-yloxyetyl) [1,3,4]oxadiazol-2-yl}fenyl}propiónovej kyseliny  
(17,0 g) ako svetložltý olej.

Príklad K33

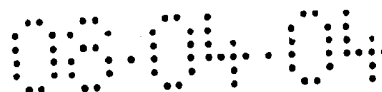
terc-Butylester 3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl] [1,3,4]oxadiazol-2-yl}fenyl}propiónovej kyseliny

a) Metylester 3-[5-(2-hydroxyetyl) [1,3,4]oxadiazol-2-yl]-benzoovej kyseliny

Zmes surového metylesteru 3-hydrazínokarbonylbenzoovej kyseliny (2,90 g) a hydrochloridu etylesteru 3-hydroxypropiónimidovej kyseliny (2,76 g) v pyridíne (10 ml) sa zahrieva na 100 °C počas 2 hodín. Zmes sa zriedi s AcOEt a premyje sa 1N HCl a solankou. Organická vrstva sa suší a odparí a zvyškový olej sa kryštalizuje z Et<sub>2</sub>O a získa sa metylester 3-[5-(2-hydroxyetyl) [1,3,4]oxadiazol-2-yl]benzoovej kyseliny (2,5 g) ako biela pevná látka, MS (ISP) 249,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) Metylester 3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl] [1,3,4]-tiadiazol-2-yl}benzoovej kyseliny

Zmes 3-[5-(2-hydroxyetyl) [1,3,4]oxadiazol-2-yl]benzoovej kyseliny (7,45 g), dihydropyránu (4,1 ml) a hydrátu p-toluénsulfónovej kyseliny (0,57 g) v AcOEt (80 ml) sa mieša pri 20 °C počas 2 hodín. Roztok sa zriedi s AcOEt, premyje sa 5% roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou, suší sa a odparí sa vo vákuu. Zvyšok sa čistí chromatografiou na silikagéli, za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:2) ako eluentu a získa sa metylester 3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl] [1,3,4]tiadiazol-2-



yl}benzoovej kyseliny (8,2 g) ako svetložltý olej.

c) *tert*-Butylester 3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-etyl] [1,3,4]oxadiazol-2-yl}fenyl)propiónovej kyseliny

Metylester 3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl] [1,3,4]tiadiazol-2-yl}benzoovej kyseliny (8,2 g) sa spracuje s lítium *tert*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b) a získa sa surový *tert*-butylester 3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl] [1,3,4]oxadiazol-2-yl}fenyl)propiónovej kyseliny (11,6 g) ako svetložltý olej.

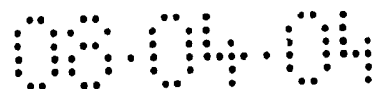
Príklad K34

*tert*-Butylester 3-(3-oxazol-4-ylfenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny

a) Metylester 3-oxazol-4-ylbenzoovej kyseliny

[Zmes 3-(2-brómacetyl)benzoovej kyseliny (1,94 g) a formamidu (1,08 g) sa zahrieva a mieša pri teplote 130 °C počas 3 hodín. Zmes sa rozdelí medzi AcOEt a solanku, organická vrstva sa suší a odparí a zvyškový olej sa rozpustí v zmesi MeOH (30 ml) a 4N HCl/Et<sub>2</sub>O (8 ml). Zmes sa udržiava pri 20 °C počas 18 hodín, roztok sa zahustí vo vákuu, zriedi sa s EtOAc, premyje sa nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou, suší sa a odparí sa. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:3) ako eluentu a získa sa metylester 3-oxazol-4-ylbenzoovej kyseliny (0,85 g) ako nie celkom biela pevná látka.

MS (ISP) 204,1 [(M+H)<sup>+</sup>].



b) *tert*-Butylester 3-(3-oxazol-4-ylfenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny

Metylester 3-oxazol-4-ylbenzoovej kyseliny (0,85 g) sa spracuje s lítium *tert*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b) a získa sa surový *tert*-butylester 3-(3-oxazol-4-ylfenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny (1,46 g) ako svetložltý olej.

Príklad K35

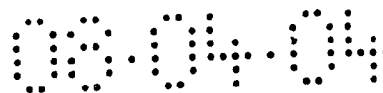
*tert*-Butylester 3-oxo-3-(3-tiazol-4-ylfenyl)propiónovej kyseliny

a) Metylester 3-tiazol-4-ylbenzoovej kyseliny

Roztok 3-(2-brómacetyl)benzoovej kyseliny (1,22 g) a tioformamidu (0,46 g) v EtOH (5 ml) sa zahrieva na 80 °C počas 1 hodiny. Zmes sa rozdelí medzi AcOEt a solanku, organická vrstva sa suší a odparí. Zvyškový olej sa rozpustí v zmesi MeOH (20 ml) a 4N HCl/Et<sub>2</sub>O (5 ml). Zmes sa udržiava pri 20 °C počas 18 hodín, roztok sa zahustí vo vákuu, zriedi sa s EtOAc, premyje sa nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou, suší sa a odparí sa. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:3) ako eluentu a získa sa metylester 3-tiazol-4-ylbenzoovej kyseliny (0,98 g) ako nie celkom biela pevná látka.

MS (ISP) 220,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) *tert*-Butylester 3-oxo-3-(3-tiazol-4-ylfenyl)propiónovej kyseliny



Metylester 3-tiazol-4-ylbenzoovej kyseliny (0,91 g) sa spracuje s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b) a získa sa surový *terc*-butylester 3-oxo-3-(3-tiazol-4-ylfenyl)propiónovej kyseliny (1,54 g) ako svetložltý olej.

#### Príklad K36

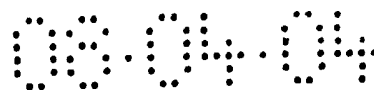
*terc*-Butylester 3-[3-(5-metyloxazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny

##### a) Metylester 3-*terc*-butoxykarbonylacetylbenzoovej kyseliny

Dimetylizoftalát (67,9 g) sa spracuje s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b) a získa sa surový metylester 3-*terc*-butoxykarbonylacetylbenzoovej kyseliny (74,5 g) ako svetložltý olej.

##### b) Metylester 3-propionylbenzoovej kyseliny

Do miešaného roztoku metylesteru 3-*terc*-butoxykarbonylacetylbenzoovej kyseliny (11,1 g) a MeI (2,2 ml) v DMF (40 ml) sa pridá po kvapkách pri teplote 0 °C NaH (55% disperzia v minerálnom olej, 1,4 g). Miešanie pokračuje pri 0 °C počas 15 minút a pri 20 °C počas 30 minút. Zmes sa rozdelí medzi AcOEt a solanku a pH sa upraví na 7 pridaním 3N HCl. Organická vrstva sa suší a odparí. Zvyšok sa mieša v zmesi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) a TFA (30 ml) počas 40 minút pri teplote 20 °C. Po odparení rozpúšťadiel sa roztok zvyšku v EtOAc extrahuje ľadom chladeným roztokom Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a vodné extrakty sa bezprostredne okyslia s 3N HCl a extrahujú sa s AcOEt. Rozpúšťadlo tohto extraktu sa odparí a zvyšok sa zahrieva v zmesi toluénu (40 ml) a 3N HCl (3 ml) na 100 °C počas 1



hodiny. Ochladená zmes sa zriedi s AcOEt, premyje sa nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou, suší sa a odparením sa získa metylester 3-propionylbenzoovej kyseliny (3,87 g) ako biela pevná látka.

MS (ISP) 193,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

c) Metylester rac-3-(2-brómpropionyl)benzoovej kyseliny

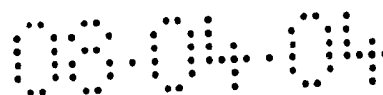
Zmes metylesteru 3-propionylbenzoovej kyseliny (3,6 g) a CuBr<sub>2</sub> (7,45 g) v AcOEt (45 ml) sa zahrieva pri spätnom toku 2 hodiny. Nerozpustný materiál sa odfiltruje a číry roztok sa premyje solankou, suší sa a po odparení sa získa surový metylester rac-3-(2-bróm-propionyl)benzoovej kyseliny (5,0 g) ako svetložltý olej.

d) Metylester 3-(5-metyloxazol-4-yl)benzoovej kyseliny

Metylester rac-3-(2-brómpropionyl)benzoovej kyseliny (5,42 g) a formamid (3,6 ml) sa spolu zahrievajú na teplotu 130 °C počas 5 hodín. Zmes sa rozdelí medzi AcOEt a solanku, organická vrstva sa suší a odparí a zvyškový olej sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:4) ako eluentu a získa sa metylester 3-(5-metyloxazol-4-yl)benzoovej kyseliny (2,52 g) ako biela pevná látka.

e) *terc*-Butylester 3-[3-(5-metyloxazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny

Metylester 3-(5-metyloxazol-4-yl)benzoovej kyseliny (0,87 g) sa spracuje s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b) a získa sa surový *terc*-butylester 3-[3-(5-metyloxazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (1,46 g) ako svetložltý olej.



Príklad K37

terc-Butylester 3-[3-(2-metyl-5-propyloxazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny

a) Metylester 3-pent-4-enoylbenzoovej kyseliny

Do miešaného roztoku metylesteru 3-terc-butoxykarbonylacetylbenzoovej kyseliny (11,1 g) a allylbromidu (3,0 ml) v DMF (40 ml) sa pridá po častiach pri teplote 0 °C NaH (55% disperzia v minerálnom oleji, 1,44 g). Miešanie pokračuje pri 0 °C počas 20 minút a pri 20 °C počas 30 minút. Zmes sa rozdelí medzi AcOEt a solanku a pH sa upraví na 7 pridaním 3N HCl. Organická vrstva sa suší a odparí. Zvyškový olej sa mieša v zmesi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) a TFA (30 ml) počas 40 minút pri teplote 20 °C. Po odparení rozpúšťadiel sa roztok zvyšku v AcOEt extrahuje ľadom chladeným roztokom Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a vodné extrakty sa bezprostredne okyslia s 3N HCl a extrahujú sa s AcOEt. Rozpúšťadlo tohto extraktu sa odparí a zvyšok sa zahrieva v zmesi toluénu (40 ml) a 3N HCl (2 ml) na 100 °C počas 1 hodiny. Ochladená zmes sa zriedi s AcOEt, premyje sa nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou, suší sa a odparením sa získa metylester 3-pent-4-enoylbenzoovej kyseliny (5,11 g) ako svetložltý olej.

MS (ISP) 236,2 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>].

b) Metylester rac-3-(2-brómpentanoyl)benzoovej kyseliny

Vzorka metylesteru 3-pent-4-enoylbenzoovej kyseliny (3,93 g) sa hydrogenuje v AcOEt (50 ml) za prítomnosti 5% Pd-C (190 mg) počas 30 minút pri teplote 20 °C. Katalyzátor sa odfiltruje, do roztoku sa pridá CuBr<sub>2</sub> (4,44 g) a zmes sa



zahrieva pri spätnom toku 1 hodinu. Nerozpustný materiál sa odfiltruje z chladnej zmesi a číry roztok sa premyje 1N HCl a solankou, suší sa a po odparení sa získa surový metylester rac-3-(2-brómpentanoyl)benzoovej kyseliny (3,6 g) ako svetložltý olej.

c) Metylester 3-(2-metyl-5-propyloxazol-4-yl)benzoovej kyseliny

Vzorka metylesteru rac-3-(2-brómpentanoyl)benzoovej kyseliny (1,50 g) a acetamidu (0,89 g) sa zahrieva spoločne na teplotu 130 °C počas 15 hodín. Zmes sa rozdelí medzi AcOEt a solanku, organická vrstva sa suší a odparí a zvyškový olej sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:3) ako eluentu a získa sa metylester 3-(2-metyl-5-propyloxazol-4-yl)benzoovej kyseliny (0,47 g) ako svetložltý olej.

d) *terc*-Butylester 3-[3-(2-metyl-5-propyloxazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny

Metylester 3-(2-metyl-5-propyloxazol-4-yl)benzoovej kyseliny (0,47 g) sa spracuje s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b) a získa sa surový *terc*-butylester 3-[3-(2-metyl-5-propyloxazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (0,58 g) ako svetlohnedý olej.

Príklad K38

*terc*-Butylester 3-[3-(5-metyltiazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny

a) Metylester 3-(5-metyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny





Roztok surového metylesteru rac-3-(2-brómpropionyl)benzoovej kyseliny (2,71 g) a tioformamidu (1,83 g) v EtOH (20 ml) sa zahrieva pri spätnom toku počas 1 hodiny. Zmes sa rozdelí medzi AcOEt a solanku, organická vrstva sa suší a odparí a zvyškový olej sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:4) ako eluentu a získa sa metylester 3-(5-metyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny (2,41 g) ako biela pevná látka.

b) *tert*-Butylester 3-[3-(5-metyltiazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny

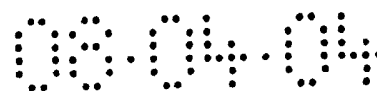
Vzorka metylesteru 3-(5-metyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny (1,05 g) sa spracuje s lítium *tert*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b) a získa sa surový *tert*-butylester 3-[3-(5-metyltiazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (1,9 g) ako svetložltý olej.

Príklad K39

*tert*-Butylester 3-[3-(2,5-dimetyltiazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny

a) Metylester 3-(2,5-dimetyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny

Zmes metylesteru rac-3-(2-brómpropionyl)benzoovej kyseliny (6,78 g) a tioacetamidu (5,63 g) sa zahrieva na teplotu 130 °C počas 20 minút. Zmes sa rozdelí medzi AcOEt a H<sub>2</sub>O, organická vrstva sa suší a odparí a zvyškový olej sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:4) ako eluentu a získa sa metylester 3-(2,5-dimetyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny (4,97 g) ako žltý olej.



b) *tert*-Butylester 3-[3-(2,5-dimetyltiazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny

Vzorka metylesteru 3-(2,5-dimetyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny (0,99 g) sa spracuje s lítium *tert*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b) a získa sa *tert*-butylester 3-[3-(2,5-dimetyltiazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (1,12 g) ako svetložltý olej.

Príklad K40

*tert*-Butylester 3-oxo-3-[3-[5-metyl-4-(tetrahydropyran-2-yl-oxymetyl)thiazol-4-yl]fenyl]propiónovej kyseliny

a) Metylester 3-(2-hydroxymetyl-5-metyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny

Roztok metylesteru *rac*-3-(2-brómpropionyl)benzoovej kyseliny (2,71 g) a 2-(*tert*-butylkarbonyloxy)tioacetamidu (2,1 g) v EtOH (20 ml) sa zahrieva pri spätnom toku 6 hodín. Zmes sa rozdelí medzi AcOEt a solanku, organická vrstva sa suší a odparí. Roztok zvyškového oleja a NaOMe (0,54 g) v MeOH (20 ml) sa mieša pri teplote 60 °C počas 1 hodiny. Roztok sa zriedi s AcOEt, premyje sa 1N HCl a solankou, suší sa a po odparení sa získa metylester 3-(2-hydroxymetyl-5-metyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny (1,17 g) ako biele kryštály.  
MS (ISP) 264,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) Metylester 3-[5-metyl-4-(tetrahydropyran-2-ylloxymetyl)-thiazol-4-yl]benzoovej kyseliny

Zmes metylesteru 3-(2-hydroxymetyl-5-metyltiazol-4-yl)-



benzoovej kyseliny (1,05 g), dihydropyránu (0,73 ml) a hydrátu p-toluénsulfónovej kyseliny (0,07 g) v AcOEt (10 ml) sa mieša pri teplote 20 °C počas 1 hodiny. Roztok sa zriedi s AcOEt, premyje sa 5% roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou, suší sa a odparí. Zvyškový olej sa čistí chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:3) ako eluentu a získa sa metylester 3-[5-metyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)thiazol-4-yl]benzoovej kyseliny (1,45 g) ako svetložltý olej.

c) *terc*-Butylester 3-oxo-3-[3-[5-metyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)thiazol-4-yl]fenyl]propiónovej kyseliny

Metylester 3-[5-metyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)thiazol-4-yl]benzoovej kyseliny (1,45 g) sa spracuje s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b) a získa sa surový *terc*-butylester 3-oxo-3-[3-[5-metyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)thiazol-4-yl]fenyl]propiónovej kyseliny (2,13 g) ako svetložltý olej.

Príklad K41

*terc*-Butylester 3-oxo-3-[3-[5-propyl-4-(tetrahydropyran-2-yl-oxymetyl)thiazol-2-yl]fenyl]propiónovej kyseliny

a) Metylester 3-(2-hydroxymetyl-5-metyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny

Vzorka metylesteru *rac*-3-(2-brómpentanoyl)benzoovej kyseliny (0,60 g) a 2-(*terc*-butylkarbonyloxy)tioacetamid (0,36 g) v EtOH (4 ml) sa zahrieva pri spätnom toku počas 5 hodín. Zmes sa rozdelí medzi AcOEt a 5% roztok NaHCO<sub>3</sub>, organická vrstva sa premyje solankou, suší sa a odparí sa. Roztok zvyškového oleja a NaOMe (0,13 g) v MeOH (10 ml) sa mieša pri



teplote 60 °C počas 30 minút. Roztok sa zriedi s AcOEt, premyje sa 1 N HCl a solankou, suší sa po odparení sa získa metylester 3-(2-hydroxymetyl-5-metyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny (0,44 g) ako olej.

b) Metylester 3-[5-propyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-tiazol-2-yl]benzoovej kyseliny

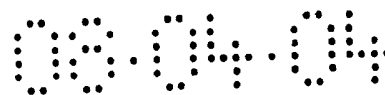
Metylester 3-(2-hydroxymetyl-5-metyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny (0,38 g), dihydropyrán (0,73 ml) a hydrát p-toluén-sulfónovej kyseliny (0,07 g) v AcOEt (10 ml) sa mieša pri teplote 20 °C počas 1 hodiny. Roztok sa zriedi AcOEt, premyje sa s 5% roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou, suší sa a odparí sa. Zvyškový olej sa čistí chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:3) ako eluentu a získa sa metylester 3-[5-propyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)tiazol-2-yl]benzoovej kyseliny (0,36 g) ako svetložltý olej.

c) terc-Butylester 3-oxo-3-[3-[5-propyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)tiazol-2-yl]fenyl]propiónovej kyseliny

Metylester 3-[5-propyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-tiazol-2-yl]benzoovej kyseliny (0,34 g) sa spracuje s lítium terc-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b) a získa sa surový terc-butylester 3-oxo-3-[3-[5-propyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)tiazol-2-yl]fenyl]propiónovej kyseliny (0,42 g) ako svetložltý olej.

Príklad K42

terc-Butylester 3-oxo-3-[3-[2-metyl-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymetyl)tiazol-4-yl]fenyl]propiónovej kyseliny



a) Metylester 3-(5-brómmetyl-2-metyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny

Zmes metylesteru 3-(2,5-dimetyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny (3,96 g), N-brómsukcinimidu (3,13 g) a  $\alpha,\alpha'$ -bis(izobutyronitrilu) (0,02 g) v  $\text{CCl}_4$  (60 ml) sa zahrieva pri spätnom toku 30 minút. Ochladená zmes sa filtruje a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa surový metylester 3-(5-brómmetyl-2-metyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny (6,2 g) ako olej.

b) Metylester 3-(5-hydroxymetyl-2-metyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny

Metylester 3-(5-brómmetyl-2-metyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny sa mieša v DMF (16 ml) spoločne s KOAc (2,35 g) pri teplote 20 °C počas 20 minút. Pridá sa MeOH (32 ml) a NaOMe (0,86 g) a miešanie pokračuje pri teplote 50 °C počas 30 minút. Zmes sa rozdelí medzi AcOEt a solanku a organická vrstva sa suší a odparí. Zvyškový olej sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:1) ako eluentu a získa sa metylester 3-(5-hydroxymetyl-2-metyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny (2,93 g) ako biela pevná látka.

c) Metylester 3-[2-metyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-tiazol-4-yl]benzoovej kyseliny

Metylester 3-(5-hydroxymetyl-2-metyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny (0,38 g), dihydropyrán (2,01 ml) a hydrát p-toluénsulfónovej kyseliny (0,21 g) v AcOEt (25 ml) sa mieša pri teplote 20 °C počas 1 hodiny. Roztok sa zriedi s AcOEt, premyje sa 5% roztokom  $\text{NaHCO}_3$  a solankou, suší sa a odparí.



Zvyškový olej sa čistí chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:3) ako eluentu a získa sa metylester 3-[2-metyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)thiazol-4-yl]benzoovej kyseliny (3,8 g) ako svetložltý olej.

d) *terc*-Butylester 3-oxo-3-[3-[2-metyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)thiazol-4-yl]fenyl]propiónovej kyseliny

Metylester 3-[2-metyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)thiazol-4-yl]benzoovej kyseliny sa spracuje s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b) a získa sa surový *terc*-butylester 3-oxo-3-[3-[2-metyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)thiazol-4-yl]fenyl]propiónovej kyseliny (5,45 g) ako svetložltý olej.

Príklad K43

*terc*-Butylester 3-oxo-3-{[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-thiazol-4-yl]fenyl}propiónovej kyseliny

a) Metylester 3-(5-brómmetyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny

Zmes metylesteru 3-(5-metyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny (2,40 g), *N*-brómsukcinimidu (2,01 g) a  $\alpha,\alpha'$ -bis(izobutyronitrilu) (0,02 g) v  $\text{CCl}_4$  (40 ml) sa zahrieva pri spätnom toku 30 minút. Ochladená zmes sa filtruje a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa surový metylester 3-(5-brómmetyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny (3,36 g) ako olej.

b) Metylester 3-(5-hydroxymetyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny



Metylester 3-(5-brómmetyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny sa mieša v DMF (10 ml) spoločne s KOAc (1,52 g) pri teplote 20 °C počas 30 minút. Pridá sa MeOH (20 ml) a NaOMe (0,84 g) a miešanie pokračuje pri 50 °C počas 30 minút. Zmes sa rozdelí medzi AcOEt a solanku a organická vrstva sa suší a odparí. Zvyškový olej sa chromatografuje na silikagélu za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:2) ako eluentu a získa sa metylester 3-(5-hydroxymetyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny (1,43 g) ako biela pevná látka.

c) Metylester 3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)tiazol-4-yl]benzoovej kyseliny

Metylester 3-(5-hydroxymetyltiazol-4-yl)benzoovej kyseliny (1,25 g), dihydropyrán (0,84 ml) a hydrát p-toluénsulfónovej kyseliny (0,10 g) v AcOEt (12 ml) sa mieša pri 20 °C počas 3 hodín. Roztok sa zriedi s AcOEt, premyje sa 5% roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou, suší sa a odparí. Zvyškový olej sa čistí chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:3) ako eluentu a získa sa metylester 3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)tiazol-4-yl]benzoovej kyseliny (1,60 g) ako svetložltý olej.

d) *terc*-Butylester 3-oxo-3-{[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)tiazol-4-yl]fenyl}propiónovej kyseliny

Metylester 3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)tiazol-4-yl]benzoovej kyseliny sa spracuje s lítium *terc*-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b) a získa sa surový *terc*-butylester 3-oxo-3-{[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)tiazol-4-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (2,3 g) ako svetložltý olej.

## Príklad K44

terc-Butylester 3-[3-(2-izopropyl-3H-imidazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny

## a) Metylester 3-dihydroxyacetylbenzoovej kyseliny

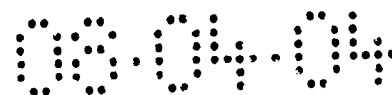
Zmes 3-(2-brómacetyl)benzoovej kyseliny (2,43 g), DMSO (17 ml) a 48% HBr (3,4 ml) sa zahrieva na teplotu 55 °C počas 30 minút. Zmes sa rozdelí medzi AcOEt a H<sub>2</sub>O a organická vrstva sa premyje solankou, suší sa a po odparení sa získa metylester 3-dihydroxyacetylbenzoovej kyseliny (1,06 g) ako biela pevná látka.

## b) Metylester 3-(2-izopropyl-3H-imidazol-4-yl)benzoovej kyseliny

Roztok metylesteru 3-dihydroxyacetylbenzoovej kyseliny (0,36 g) a 2-metylpropionaldehydu (0,24 ml) v 5% vodnom amoniaku (6 ml) sa zahrieva na teplotu 100 °C počas 1 hodiny. Zmes sa odparí vo vákuu a roztok zvyšku v zmesi MeOH (10 ml) a 4N HCl/Et<sub>2</sub>O (2 ml) sa zahrieva na teplotu 40 °C počas 18 hodín. Roztok sa zahustí vo vákuu, zriedi sa s AcOEt, premyje sa nasýteným roztokom Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a solankou, suší sa a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia AcOEt ako eluentu a získa sa metylester 3-(2-izopropyl-3H-imidazol-4-yl)benzoovej kyseliny (0,37 g) ako svetložltý olej.

## c) terc-Butylester 3-[3-(2-izopropyl-3H-imidazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny





Metylester 3-(2-izopropyl-3H-imidazol-4-yl)benzoovej kyseliny sa spracuje s lítium terc-butylacetátom podľa všeobecného postupu K (metóda b) a získa sa surový terc-butylester 3-[3-(2-izopropyl-3H-imidazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (0,25 g) ako svetložltý olej.

Nasledujúce príklady sa týkajú prípravy 6-aryl-2,2-dimetyl-[1,3]dioxin-4-ónov (vzorec IV), ktoré sa používajú ako stavebné bloky v príprave cieľových zlúčenín (syntetická schéma H):

Všeobecný postup L

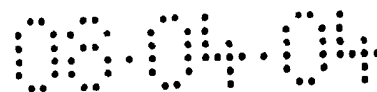
Príprava 6-aryl-2,2-dimetyl-[1,3]dioxin-4-ónov

Metóda a)

6-Aryl-2,2-dimetyl[1,3]dioxin-4-óny sa pripravujú z 3-aryl-3-oxopropiónových kyselín a katalytického množstva koncentrovanej kyseliny sírovej alebo kyseliny trifluóroctovej (TFA) v izopropenylacetáte pri teplote 23 °C podľa Chem. Pharm. Bull. 1983, 31, 1896. Finálne produkty sa čistia stĺpcovou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi hexán/EtOAc.

Metóda b)

6-Aryl-2,2-dimetyl[1,3]dioxin-4-óny sa pripravujú z terc-butyl-3-aryl-3-oxopropionátov spracovaním s anhydridom kyseliny trifluóroctovej (TFAA) v zmesi TFA a acetónu pri teplote 23 °C podľa Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2253. Finálne produkty sa, pokiaľ to je nutné, čistia stĺpcovou chromatografiou na silikagéli zmesou hexán/EtOAc.



#### Príklad L1

#### 3-(2,2-Dimetyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)benzotrilit

3-(3-Kyanofenyl)-3-oxopropiónová kyselina sa pripraví z 3-kyanobenzoylchloridu (828 mg, 5 mmol) a bis(trimetylsilyl)malonátu (2,56 ml, 10 mmol) s n-BuLi (1,6M v hexáne, 6,25 ml) v éteri pri teplote -60 °C až 0 °C podľa všeobecného postupu M (metóda c). Surový materiál (1,04 g) sa prevedie na zlúčeninu uvedenú v názve miešaním v izopropenylacetáte a TFA podľa všeobecného postupu L (metóda a). Získa sa ako svetložltá pevná látka (0,8 g). MS (EI) 229 (M<sup>+</sup>); t.t. 138 °C (rozklad).

#### Príklad L2

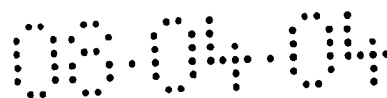
#### 4-(2,2-Dimetyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)pyridín-2-karbonitrilit

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru 3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad M10) miešaním v zmesi TFA/acetón s TFAA podľa všeobecného postupu L (metóda b). Získa sa ako hnedá pevná látka (3,30 g). MS (EI) 230 (M<sup>+</sup>); t.t. 132 °C (rozklad).

#### Príklad L3

#### 6-(3-Imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxin-4-ón

3-(3-Imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropiónová kyselina sa pripraví z hydrochloridu 3-(1H-imidazol-1-yl)benzoylchloridu [pripravený spracovaním 3-(1H-imidazol-1-yl)benzoovej kyseliny (J. Med. Chem. 1987, 30, 1342; CAS-č. [108035-47-8] s SOCl<sub>2</sub>) a bis(trimetylsilyl)malonátu s Et<sub>3</sub>N a LiBr v CH<sub>3</sub>CN pri teplote



0 °C podľa všeobecného postupu K (metóda c1). Surový materiál sa prevedie na zlúčeninu uvedenú v názve miešaním v izopropylacetáte a koncentrovanej kyseline sírovej podľa všeobecnej metódy L (metóda a). Získa sa ako oranžová polopevná látka (617 mg).

MS (EI) 270 (M<sup>+</sup>).

#### Príklad L4

#### 2,2-Dimetyl-6-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)[1,3]dioxin-4-ón

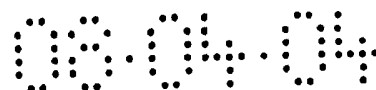
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny (príklad K23) miešaním v zmesi TFA/acetón s TFAA podľa všeobecnej metódy L (metóda b). Získa sa ako béžová pevná látka (7,80 g).

MS (EI) 271 (M); t.t. 144 až 147 °C (rozklad).

#### Všeobecný postup M

Príprava *terc*-butylesteru {2-[3-aryl-3-oxo-propionylamino]fenyl}karbamovej kyseliny reakciou *terc*-butylesterov (2-aminofenyl)karbamovej kyseliny s etyl- alebo *terc*-butyl-3-aryl-3-oxo-propionátmi alebo 6-aryl-2,2-dimetyl[1,3]dioxin-4-ónmi.

Zmes *terc*-butylesteru (2-aminofenyl)karbamovej kyseliny alebo (1,0-1,2 mmol) a (1,0-1,5 mmol) etyl- alebo *terc*-butyl-3-aryl-3-oxopropionátu alebo 6-aryl-2,2-dimetyl[1,3]dioxin-4-ónu sa zahrieva v toluéne (4-8 ml) na teplotu 80 °C až 120 °C dokiaľ tlc neindikuje úplnú spotrebu minoritnej zložky. Roztok sa potom ochladí na teplotu 23 °C, hneď potom produkt obvykle



kryštalizuje (v prípade, že ku kryštalizácii nedochádza, pridá sa ďalší hexán alebo éter alebo sa reakčná zmes podrobí priamo chromatografii na silikagéli). Pevná látka sa odfiltruje, premyje sa éterom alebo zmesou éteru a hexánu a po sušení vo vákuu sa získa terc-butylester {2-[3-aryl-3-oxopropionyl-amino]fenyl}karbamovej kyseliny, ktorý sa použije priamo v nasledujúcom stupni alebo, keď je to nevyhnutné, čistí sa rekryštalizáciou alebo stĺpcovou chromatografiou.

#### Príklad M1

terc-Butylester {4-chlór-2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxo-propionyl-amino]-5-dimetylamínofenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J1) (0,5 mmol) a etylesteru 3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny [CAS-č. 62088-13-5; pripravený z 3-kyanobenzoylchloridu podľa všeobecného postupu K, metóda a] (0,55 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako biela pevná látka (160 mg).

MS (ISP) 457 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 159 až 163 °C.

#### Príklad M2

terc-Butylester {4-chlór-5-dimetylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]-triazol-1-ylfenyl)propionylamino]fenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J1) (143 mg, 0,5 mmol) a etylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny (príklad K1)



(150 mg, 0,58 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako béžová pevná látka (160 mg).

MS (ISP) 499 [(M+H)<sup>+</sup>] a 501 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 136 až 137 °C.

#### Príklad M3

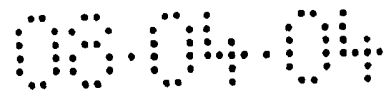
*tert*-Butylester (RS)-[4-chlór-5-dimetylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}-propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J1) (143 mg, 0,5 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (250 mg, 0,62 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltý olej (257 mg). MS (ISP) 613 [(M+H)<sup>+</sup>] a 615 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M4

*tert*-Butylester {2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxo-propionylamino]-5-dimetylamino-4-fenyletynylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J2) a 3-(2,2-dimetyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)benzotrilonu (príklad L1) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako oranžová pevná látka (108 mg). MS (ISP) 523 [(M+H)<sup>+</sup>].



#### Príklad M5

*tert*-Butylester {5-dimetylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionylamino]-4-fenyletynylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J2) a etylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny (príklad K1) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako oranžová pevná látka (148 mg).  
MS (ISP) 565 [(M+H)<sup>+</sup>].

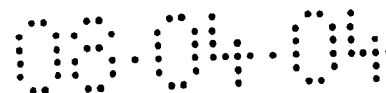
#### Príklad M6

*tert*-Butylester (4-chlór-5-dimetylamino-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J1) (143 mg, 0,5 mmol) a *tert*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (450 mg, 0,75 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako biela pevná látka (136 mg).  
MS (ISP) 513 [(M+H)<sup>+</sup>] a 515 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 109 až 114 °C.

#### Príklad M7

*tert*-Butylester (RS)-[2-dimetylamino-2',3'-difluór-5-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]-fenyl}propionylamino)bifenyl-4-yl]karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (5-amino-2-dimetylamino-2',3'-difluórbifenyl-4-yl)karbamovej kyseliny (príklad J3) a *terc*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-tetrahydropyran-2-yloxymetyl][1,2,3]triazol-1-yl}fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pevná látka (253 mg).  
MS (ISP) 691 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M8

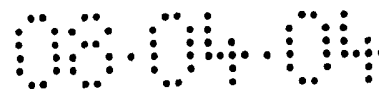
*terc*-Butylester {2-dimetylamino-2',3'-difluór-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionylamino]bifenyl-4-yl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (5-amino-2-dimetylamino-2',3'-difluórbifenyl-4-yl)karbamovej kyseliny (príklad J3) a etylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny (príklad K1) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pevná látka (253 mg).  
MS (ISP) 577 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M9

*terc*-Butylester {5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2-dimetylamino-2',3'-difluórbifenyl-4-yl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (5-amino-2-dimetylamino-2',3'-difluórbifenyl-4-yl)karbamovej kyseliny (príklad J3) a 3-(2,2-dimetyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)benzotrilitu (príklad L1) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pevná látka (145 mg).



MS (ISP) 535 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M10

*tert*-Butylester (4-chlór-5-dimetylamino-2-{3-[2-(3-metylizoxazol-5-yl)pyridin-4-yl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J1) (143 mg, 0,5 mmol) a *tert*-butylesteru 3-[2-(3-metylizoxazol-5-yl)pyridin-4-yl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K6) (170 mg, 0,56 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako hnedá pevná látka (206 mg).

MS (ISP) 514 [(M+H)<sup>+</sup>] a 516 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 181 až 183 °C.

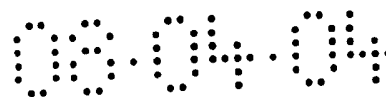
#### Príklad M11

*tert*-Butylester (4-chlór-5-[(2-metoxetyl)metylamino]-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxo-propionylamino}fenyl)-karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru {2-amino-4-chlór-5-[(2-metoxetyl)metylamino]fenyl}karbamovej kyseliny (príklad J4) (165 mg, 0,5 mmol) a *tert*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (165 mg, 0,55 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako amorfná žltá pevná látka (207 mg).

MS (ISP) 557 [(M+H)<sup>+</sup>] a 559 [(M+2+H)<sup>+</sup>].





#### Príklad M12

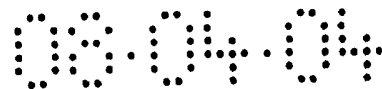
*tert*-Butylester (4-chlór-5-[(2-metoxetyl)metylamino]-2-{3-[2-(3-metylizoxazol-5-yl)pyridin-4-yl]-3-oxopropionylamino}-fenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru {2-amino-4-chlór-5-[(2-metoxetyl)metylamino]fenyl}karbamovej kyseliny (príklad J4) (165 mg, 0,5 mmol) a *tert*-butylesteru 3-[2-(3-metylizoxazol-5-yl)pyridin-4-yl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K6) (151 mg, 0,5 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pevná látka (190 mg). MS (ISP) 558 [(M+H)<sup>+</sup>] a 560 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 148 °C.

#### Príklad M13

*tert*-Butylester (RS)-[4-chlór-5-[(2-metoxetyl)metylamino]-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru {2-amino-4-chlór-5-[(2-metoxetyl)metylamino]fenyl}karbamovej kyseliny (príklad J4) (165 mg, 0,5 mmol) a z *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (200 mg, 0,5 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako amorfná žltá látka (160 mg). MS (ISP) 657 [(M+H)<sup>+</sup>] a 659 [(M+2+H)<sup>+</sup>].



Príklad M14

terc-Butylester {4-chlór-5-[(2-metoxetyl)metylamino]-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionylamino]fenyl}-karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru {2-amino-4-chlór-5-[(2-metoxetyl)metylamino]fenyl}karbamovej kyseliny (príklad J4) (165 mg, 0,5 mmol) a etylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionovej kyseliny (príklad K1) (165 mg, 0,5 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako amorfná žltá pevná látka (167 mg).

MS (ISP) 543 [(M+H)<sup>+</sup>] a 545 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

Príklad M15

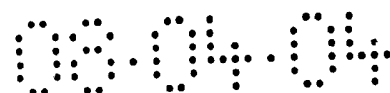
terc-Butylester {4-chlór-2-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxo-propionylamino]-5-dimetylamínofenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J1) (143 mg, 0,5 mmol) a terc-butylesteru 3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionovej kyseliny (príklad K3) (123 mg, 0,5 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pevná látka (155 mg).

MS (ISP) 458 [(M+H)<sup>+</sup>] a 460 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 110 °C.

Príklad M16

terc-Butylester (4-chlór-5-dimetylamino-2-{3-[3-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J1) (143 mg, 0,5 mmol) a *tert*-butylesteru 3-[3-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K7) (180 mg, 0,6 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako amorfná žltá látka (160 mg). MS (ISP) 512 [(M+H)<sup>+</sup>] a 514 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M17

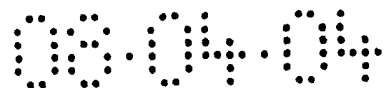
*tert*-Butylester (RS)-[5-dimetylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) (160 mg, 0,5 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (201 mg, 0,5 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako amorfná žltá látka (247 mg). MS (ISP) 647 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M18

*tert*-Butylester (5-dimetylamino-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxo-propionylamino}-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej



kyseliny (príklad J6) (160 mg, 0,5 mmol) a *terc*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (151 mg, 0,5 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako amorfná žltá látka (94 mg).  
MS (ISP) 547 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M19

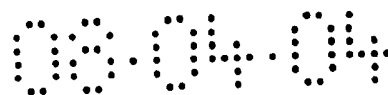
*terc*-Butylester (4-chlór-5-dimetylamino-2-{3-[3-(5-dimetylaminometyl [1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}-fenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J1) (143 mg, 0,5 mmol) a *terc*-butylesteru 3-[3-(5-dimetylamínometyl [1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K8) (172 mg, 0,5 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako amorfná žltá látka (176 mg).  
MS (ISP) 556 [(M+H)<sup>+</sup>] a 558 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M20

*terc*-Butylester (4-chlór-5-dimetylamino-2-{3-[3-(3-metoxymetylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J1) a *terc*-butylesteru 3-[3-(3-metoxymetylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K9) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pevná látka (205 mg).



MS (ISP) 543 [(M+H)<sup>+</sup>] a 545 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M21

*tert*-Butylester {2-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionyl-amino]-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) (319 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru 3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K3) (246 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako amorfná žltá látka (297 mg).

MS (ISP) 492 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M22

*tert*-Butylester [2'-fluór-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-2-(2,2,2-trifluóretoxy)bifenyl-4-yl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [5-amino-2'-fluór-2-(2,2,2-trifluóretoxy)bifenyl-4-yl]karbamovej kyseliny (príklad J5) (200 mg, 0,5 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimetyl-[1,3]dioxin-4-ónu (príklad L3) (160 mg, 0,5 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako amorfná hnedá látka (167 mg).

MS (ISP) 492 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M23

*tert*-Butylester [2'-fluór-5-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fe-



nyl]-3-oxo-propionylamino]-2-(2,2,2-trifluóretoxy)bifenyl-4-yl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [5-amino-2'-fluór-2-(2,2,2-trifluóretoxy)bifenyl-4-yl]karbamovej kyseliny (príklad J5) (200 mg, 0,5 mmol) a *terc*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (160 mg, 0,53 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako biela pevná látka (40 mg).  
MS (ISN) 626 [(M-H)<sup>+</sup>]; t.t. 121 až 123 °C.

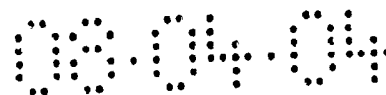
Príklad M24

*terc*-Butylester [2'-fluór-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-fenyl)propionylamino]-2-(2,2,2-trifluóretoxy)bifenyl-4-yl]-karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [5-amino-2'-fluór-2-(2,2,2-trifluóretoxy)bifenyl-4-yl]karbamovej kyseliny (príklad J5) (200 mg, 0,5 mmol) a etylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny (príklad K1) (150 mg, 0,57 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pevná látka (110 mg).  
MS (ISP) 614 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 54 až 56 °C.

Príklad M25

*terc*-Butylester (RS)-[2'-fluór-5-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-2-(2,2,2-trifluóretoxy)bifenyl-4-yl]karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [5-amino-2'-fluór-2-(2,2,2-trifluóretoxy)bifenyl-4-yl]karbamovej kyseliny (príklad J5) (200 mg, 0,5 mmol) a *terc*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (220 mg, 0,55 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltý olej (100 mg).

#### Príklad M26

*terc*-Butylester (RS)-[4-chlór-5-(etylmetylamíno)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amino-4-chlór-5-(etylmetylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J7) (300 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]-fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (402 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pena (500 mg). MS (ISP) 627,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M27

*terc*-Butylester (RS)-[4-chlór-5-(metylpropylamíno)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amino-4-chlór-5-(metylpropylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J8) (310 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru (RS)-3-oxo-



3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (402 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pena (410 mg).  
MS (ISP) 641,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M28

*tert*-Butylester (RS)-[4-chlór-5-(dietylamíno)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}-propionylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny

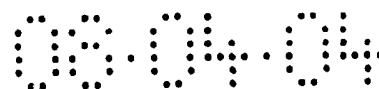
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amíno-4-chlór-5-(dietylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J9) (310 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]-fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (402 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pena (530 mg).  
MS (ISP) 641,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M29

*tert*-Butylester (RS)-[4-chlór-5-dimetylamíno-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-5-yl]fenyl}propionylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amíno-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J1) (143 mg, 0,5 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-5-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K12) (201 mg, 0,5 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pena (530 mg).





MS (ISP) 613,1 [(M+H)<sup>+</sup>] a 615 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M30

*tert*-Butylester (RS)-[4-chlór-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-  
pyran-2-yloxymetyl) [1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-  
5-pyrrolidin-1-ylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J10) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-  
pyran-2-yloxymetyl) [1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionovej kyseliny (príklad K5) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pena (228 mg).

MS (ISP) 639 [(M+H)<sup>+</sup>] a 641 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M31

*tert*-Butylester (5-dimetylamino-2-{3-[3-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) (160 mg, 0,5 mmol) a *tert*-butylesteru 3-[3-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-oxopropionovej kyseliny (príklad K7) (150 mg, 0,5 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pena (90 mg).

MS (ISP) 546,2 [(M+H)<sup>+</sup>].



#### Príklad M32

*tert*-Butylester (RS)-[4-chlór-5-dimetylamino-2-(3-{3-[3-metyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-5-yl]fenyl}-3-oxopropionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J1) a *tert*-butylesteru (RS)-3-{3-[3-metyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-5-yl]fenyl}-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K13) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pevná látka (187 mg).  
MS (ISN) 626 [(M-H)<sup>-</sup>] a 628 [(M+2-H)<sup>-</sup>].

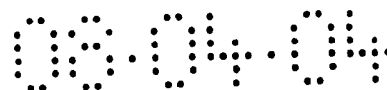
#### Príklad M33

*tert*-Butylester (RS)-[4-chlór-5-(cyklopropylmetylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-4-chlór-5-(cyklopropylmetylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J11) (156 mg, 0,5 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]-triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (250 mg, 0,62 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pevná látka (215 mg).  
MS (ISN) 637,1 [(M-H)<sup>-</sup>] a 639 [(M+2-H)<sup>-</sup>]; t.t. 47 až 49 °C.

#### Príklad M34

*tert*-Butylester (5-dimetylamino-2-{3-[3-(5-dimetylaminometyl-



[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}-4-tri-fluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) (160 mg, 0,5 mmol) a *tert*-butylesteru 3-[3-(5-dimetylaminometyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K8) (172 mg, 0,5 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako amorfná žltá látka (195 mg).

MS (ISN) 588 [(M-H)<sup>-</sup>].

Príklad M35

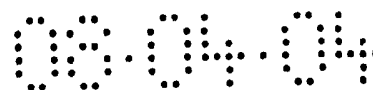
*tert*-Butylester (RS)-[4-chlór-5-dimetylamino-2-(3-{3-[2-metyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-2H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-oxopropionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J1) (200 mg, 0,7 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-{3-[2-metyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-2H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K14) (290 mg, 0,7 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako amorfná žltá látka (329 mg).

MS (ISN) 624,0 [(M-H)<sup>-</sup>] a 626 [(M+2-H)<sup>-</sup>].

Príklad M36

*tert*-Butylester {2-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionyl-amino]-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J12) (173 mg, 0,5 mmol) a *tert*-butylesteru 3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K3) (150 mg, 0,61 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pevná látka (140 mg).  
MS (ISP) 518 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M37

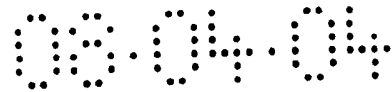
*tert*-Butylester (RS)-[2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymetyl) [1,2,3]triazol-1-yl fenyl}propionylamino)-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J12) (173 mg, 0,5 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl) [1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (250 mg, 0,62 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako oranžová pena (168 mg).  
MS (ISP) 673 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M38

*tert*-Butylester (RS)-[5-dimetylamino-4-fluór-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl) [1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-fluórfenyl)karbamovej kyseliny



(príklad J13) (269 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (401 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá amorfná látka (417 mg).

MS (ISN) 595 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M39

*tert*-Butylester (5-dimetylamíno-2-{3-[3-(5-dimetylamínometyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-3-oxopropionylamíno}-4-fluórfenyl)karbamovej kyseliny

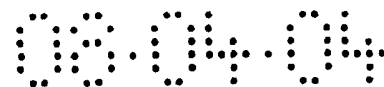
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amíno-5-dimetylamíno-4-fluórfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J13) (269 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru 3-[3-(5-dimetylamínometyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-3-oxopropiánovej kyseliny (príklad K8) (344 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá amorfná látka (211 mg).

MS (ISN) 538 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M40

*tert*-Butylester (RS)-[5-dimetylamíno-4-fluór-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-5-yl]fenyl}propionylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amíno-5-dimetylamíno-4-fluórfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J13) (269 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-5-yl]fe-



nyl}propiónovej kyseliny (príklad K12) (401 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá amorfná látka (360 mg).

MS (ISN) 595 [(M-H)].

#### Príklad M41

*tert*-Butylester (RS)-[5-dimetylamino-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-5-yl]fenyl}propionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

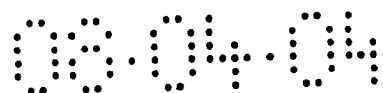
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) (565 mg, 1,77 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-5-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K12) (710 mg, 1,77 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá amorfná látka (721 mg).

MS (ISN) 645 [(M-H)].

#### Príklad M42

*tert*-Butylester (RS)-[5-dimetylamino-4-fluór-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-5-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-fluórfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J13) (269 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (301 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá amorfná látka (273 mg).



MS (ISP) 497 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M43

*tert*-Butylester (RS)-[4-chlór-5-dimetylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-3-yl]fenyl}propionyl-amino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J1) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-3-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K15) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pena (232 mg).

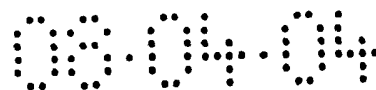
MS (ISN) 611,1 [(M-H)<sup>-</sup>] a 613 [(M+2-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M44

*tert*-Butylester (RS)-[4-chlór-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-5-piperidin-1-ylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-piperidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J14) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pena (257 mg).

MS (ISP) 653,2 [(M+H)<sup>+</sup>] a 655 [(M+2+H)<sup>+</sup>].



#### Príklad M45

*tert*-Butylester (RS)-[5-dimetylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-3-yl]fenyl}propionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-3-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K15) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pena (224 mg).

MS (ISP) 647,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M46

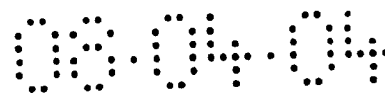
*tert*-Butylester {4-chlór-5-dimetylamino-2-[3-oxo-3-(3-pyrazol-1-ylfenyl)propionylamino]fenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J1) a *tert*-butylester 3-oxo-3-(3-pyrazol-1-ylfenyl)-propiónovej kyseliny (príklad K16) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pevná látka (135 mg). MS (ISP) 498 [(M+H)<sup>+</sup>] a 500 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 148 až 149 °C.

#### Príklad M47

*tert*-Butylester {2-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-4-fluór-5-pyrrolidin-1-ylfenyl}karbamovej kyseliny





Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amíno-4-fluór-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J15) a *terc*-butylesteru 3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K3) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pevná látka (196 mg). MS (ISP) 468 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 231 °C (rozklad).

#### Príklad M48

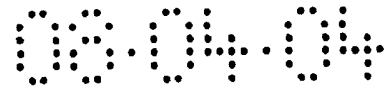
*terc*-Butylester (4-fluór-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxo-propionylamino}-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amíno-4-fluór-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J15) a *terc*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pevná látka (126 mg). MS (ISP) 468 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 186 °C.

#### Príklad M49

*terc*-Butylester (RS)-[4-fluór-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-5-pyrrolidin-1-ylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amíno-4-fluór-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J15) a *terc*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej



kyseliny (príklad K5) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako oranžový viskózný olej (268 mg).

MS (ISP) 623 [(M+H)<sup>+</sup>].

Príklad M50

terc-Butylester {5-azetidín-1-yl-4-chlór-2-[3-(2-kyanopyridín-4-yl)-3-oxopropionylamín]fenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (2-amín-5-azetidín-1-yl-4-chlór)fenyl}karbamovej kyseliny (príklad J16) a terc-butylesteru 3-(2-kyanopyridín-4-yl)-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K3) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pevná látka (142 mg).

MS (ISP) 470 [(M+H)<sup>+</sup>] a 472 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 168 °C (rozklad).

Príklad M51

terc-Butylester (RS)-[2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yl)oxymetyl]izoxazol-3-yl}fenyl}propionylamín)-5-pyrrolidín-1-yl-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (2-amín-5-pyrrolidín-1-yl-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J12) a terc-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yl)oxymetyl]izoxazol-3-yl}fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K15) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pena (522 mg).

MS (ISN) 671,2 [(M-H)<sup>-</sup>].



#### Príklad M52

*tert*-Butylester {5-azetidín-1-yl-2-[3-(2-kyanopyridín-4-yl)-3-oxopropionylamínó]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amínó-5-azetidín-1-yl-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J17) a *tert*-butylesteru 3-(2-kyanopyridín-4-yl)-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K3) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pevná látka (131 mg).

MS (ISP) 470 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 166 až 167 °C.

#### Príklad M53

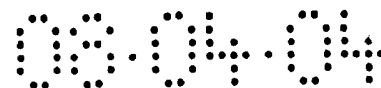
*tert*-Butylester (5-azetidín-1-yl-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamínó}-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amínó-5-azetidín-1-yl-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J17) a *tert*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pena (218 mg).

MS (ISN) 557,2 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 83 až 84 °C.

#### Príklad M54

*tert*-Butylester (RS)-[5-azetidín-1-yl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamínó)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-azetidín-1-yl-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J17) a *terc*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-ylloxymetyl)] [1,2,3]triazol-1-yl}fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pena (450 mg).  
MS (ISN) 657,1 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 76 až 77 °C.

#### Príklad M55

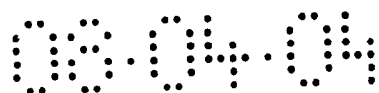
*terc*-Butylester {5-dimetylamino-2-[3-oxo-3-(3-pyrazol-1-yl-fenyl)propionylamino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) (319 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-(3-pyrazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny (príklad K16) (286 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá amorfná látka (485 mg).  
MS (ISN) 530 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M56

*terc*-Butylester {5-dimetylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-4-ylfenyl)propionylamino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) (383 mg, 1,2 mmol) a etylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-4-ylfenyl)propiónovej kyseliny [CAS-č.



335255-97-5] (259 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M.  
Získa sa ako žltá pevná látka (290 mg).  
MS (ISP) 533,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 58 až 62 °C.

#### Príklad M57

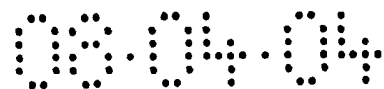
*tert*-Butylester {5-dimetylamíno-2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamíno]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amíno-5-dimetylamíno-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimetyl[1,3]dioxin-4-ónu (príklad L3) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako oranžový olej (238 mg).  
MS (ISP) 432 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M58

*tert*-Butylester (RS)-[4-chlór-5-dimetylamíno-2-(3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrazol-1-yl]fenyl}propionylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amíno-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J1) (429 mg, 1,5 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K17) (601 mg, 1,5 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá amorfná látka (710 mg).  
MS (ISN) 610 [(M-H)<sup>-</sup>] a 612 [(M+2-H)<sup>-</sup>].



#### Príklad M59

terc-Butylester (RS)-[5-dimetylamino-2-(3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) (479 mg, 1,5 mmol) a terc-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K17) (601 mg, 1,5 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako amorfná oranžová látka (641 mg).

MS (ISN) 644 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M60

terc-Butylester (RS)-[5-dimetylamino-2-(3-{3-[3-metyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-5-yl]fenyl}-3-oxopropionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) a terc-butylesteru (RS)-3-{3-[3-metyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-5-yl]fenyl}-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K13) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako červený olej (424 mg).

MS (ISN) 626 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M61

terc-Butylester (RS)-[5-dimetylamino-2-(3-oxo-3-{3-[4-(tetra-



hydropyran-2-yloxymetyl) izoxazol-3-yl]fenyl}propionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) a *terc*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-3-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K18) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pevná látka (145 mg).

MS (ISP) 647 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M62

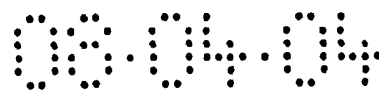
*terc*-Butylester (RS)-(5-dimetylamino-2-{3-[3-(2-metylsulfanylimidazol-1-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) (319 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru 3-[3-(2-metylsulfanylimidazol-1-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny [CAS-č. 335256-01-4] (432 mg, 1,3 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá amorfná látka (493 mg).

MS (ISP) 333,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M63

*terc*-Butylester (RS)-[5-dimetylamino-2-(3-{3-[2-metyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-2H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-oxopropionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) a *terc*-butylesteru (RS)-3-{3-[2-metyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-2H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-oxo-propiónovej kyseliny (príklad K19) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetločervená pevná látka (576 mg).  
MS (ISN) 658 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M64

*terc*-Butylester {4-chlór-5-dimetylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]-triazol-1-ylfenyl)propionylamino]fenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J1) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny [CAS-č. 335255-88-4] podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pevná látka (427 mg).  
MS (ISN) 497 [(M-H)<sup>-</sup>] a 499 [(M+2-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M65

*terc*-Butylester {5-dimetylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)propionylamino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny [CAS-č. 335255-88-4]





podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetločervená pevná látka (502 mg).

MS (ISN) 531 [(M-H)].

#### Príklad M66

terc-Butylester {2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) (320 mg, 1,0 mmol) a 3-(2,2-dimetyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)benzonitrilu (príklad L1) (275 mg, 1,2 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako červený viskózný olej (196 mg).

MS (ISN) 489,1 [(M-H)].

#### Príklad M67

terc-Butylester (RS)-[5-(cyklopropylmetylmetylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amino-5-(cyklopropylmetylmetylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad J18) (719 mg, 2,0 mmol) a *terc*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionovej kyseliny (príklad K5) (803 mg, 2,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá amorfná látka (985 mg).



MS (ISP) 687 [(M+H)<sup>+</sup>].

Príklad M68

*tert*-Butylester [2-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionyl-amino]-5-(cyklopropylmetylmetylamino)-4-trifluórmetylfenyl]-karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-5-(cyklopropylmetylmetylamino)-4-trifluórmetylfenyl]-karbamovej kyseliny (príklad J18) (180 mg, 0,5 mmol) a *tert*-butylesteru 3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K3) (123 mg, 0,5 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá amorfná látka (206 mg).

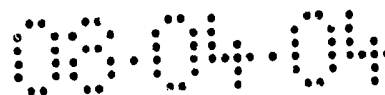
MS (ISP) 532 [(M+H)<sup>+</sup>].

Príklad M69

*tert*-Butylester (RS)-{5-dimetylamino-2-[3-oxo-3-(3-{2-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl]-2H-pyrazol-3-yl}fenyl)propionyl-amino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) (639 mg, 2,0 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-(3-{2-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl]-2H-pyrazol-3-yl}fenyl)propiónovej kyseliny (príklad K20) (829 mg, 2,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako ružová amorfná látka (272 mg).

MS (ISN) 658 [(M-H)<sup>-</sup>].



Príklad M70

*tert*-Butylester [2-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionyl-amino]-5-(cyklopropylmetylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-5-(cyklopropylmetylamino)-4-trifluórmetylfenyl]-karbamovej kyseliny (príklad J19) (259 mg, 0,75 mmol) a *tert*-butylesteru 3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K3) (192 mg, 0,78 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pevná látka (228 mg).  
MS (ISN) 516,2 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 114 až 116 °C.

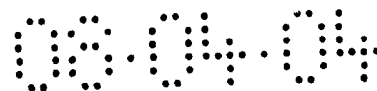
Príklad M71

*tert*-Butylester {2-dimetylamino-2'-fluór-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionylamino]bifenyl-4-yl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-amino-2-dimetylamino-2'-fluórbifenyl-4-yl)karbamovej kyseliny (príklad J20) (691 mg, 2,0 mmol) a 2,2-dimetyl-6-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)[1,3]dioxin-4-ónu (príklad L4) (543 mg, 2,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pevná látka (820 mg).  
t.t. 125 až 135 °C.

Príklad M72

*tert*-Butylester (RS)-{5-dimetylamino-2-[3-oxo-3-(3-{5-[2-(te-



trahydropyran-2-yloxy)etyl] [1,2,3]triazol-1-yl}fenyl)propionylamino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) a *terc*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl] [1,2,3]triazol-1-yl}fenyl)propionovej kyseliny (príklad K21) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetločervený olej (527 mg).  
MS (ISP) 577 [(M+H)<sup>+</sup>].

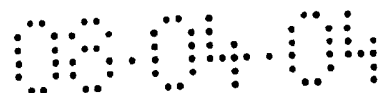
Príklad M73

*terc*-Butylester (RS)-[5-dimetylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluór-metylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) a etylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrazol-1-yl]fenyl}propionovej kyseliny (príklad K22) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako hnedý olej (179 mg).  
MS (ISP) 646 [(M+H)<sup>+</sup>].

Príklad M74

*terc*-Butylester {5-dimetylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionylamino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) (639 mg, 2,0 mmol) a 2,2-dimetyl-6-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)[1,3]dioxin-4-ónu (príklad L4) (543 mg, 2,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako červená pevná látka (915 mg).  
MS (ISP) 533,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 79 až 81 °C.

#### Príklad M75

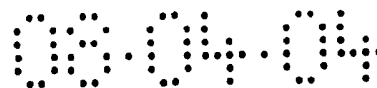
*tert*-Butylester [2-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-(2,2,2-trifluóretoxy)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-5-(2,2,2-trifluóretoxy)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad J21) a *tert*-butylesteru 3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K3) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (262 mg).  
MS (ISN) 545,0 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 158 °C (rozklad).

#### Príklad M76

*tert*-Butylester {2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-4-dimetylamino-5-metylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-metylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J22) (300 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru 3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K2) (245 mg, 1,0



mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pena (250 mg, 57 %).

MS (ISP) 437,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M77

*tert*-Butylester (RS)-[5-dimetylamino-4-metyl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}-propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-metylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J22) (265 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionovej kyseliny (príklad K5) (402 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pena (420 mg, 71 %).

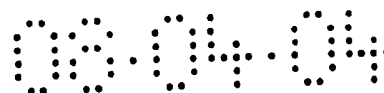
[0615] MS (ISP) 593,5 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M78

*tert*-Butylester {5-kyano-2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-4-dimetylamínofenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-4-kyano-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J23) (276 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru 3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionovej kyseliny (príklad K2) (245 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako hnedá pena (290 mg, 65 %).

MS (ISP) 448,3 [(M+H)<sup>+</sup>].



Príklad M79

*tert*-Butylester [2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-metyl-4-(metylpropylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-4-metyl-5-(metylpropylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J24) (293 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru 3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K2) (245 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedý olej (170 mg, 37 %).

MS (ISP) 463,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

Príklad M80

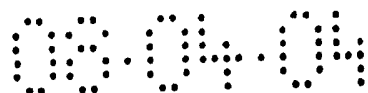
*tert*-Butylester (RS)-[4-metyl-5-(metylpropylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]-fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-4-metyl-5-(metylpropylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J24) (293 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (402 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pena (350 mg, 56 %).

MS (ISP) 621,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Príklad M81

*tert*-Butylester (RS)-[5-(etylmetylamino)-4-metyl-2-(3-oxo-3-



{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]-  
fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amino-5-(etylmetylamino)-4-metylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad J25) (279 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionovej kyseliny (príklad K5) (402 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pena (400 mg, 66 %).

MS (ISP) 607,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

Príklad M82

*terc*-Butylester (RS)-[4-kyano-5-dimetylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}-propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

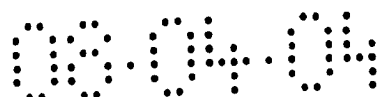
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-4-kyano-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J23) (276 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionovej kyseliny (príklad K5) (402 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pena (360 mg, 59 %).

MS (ISP) 602,1 [(M-H)<sup>-</sup>].

Príklad M83

*terc*-Butylester (RS)-[4-chlór-5-(izopropylmetylamino)-2-(3-





oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-4-chlór-5-(izopropylmetylamo)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J26) (300 mg, 0,96 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionovej kyseliny (príklad K5) (383 mg, 0,96 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltý olej (530 mg, 86 %). MS (ISP) 639,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

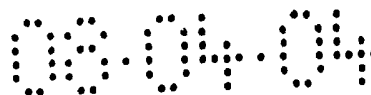
Príklad M84

*tert*-Butylester [4-metyl-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}-5-(metylpropylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-4-metyl-5-(metylpropylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J24) (293 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionovej kyseliny (príklad K4) (301 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pena (340 mg, 65 %). MS (ISP) 519,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

Príklad M85

*tert*-Butylester (4-kyano-5-dimetylamo-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amíno-4-kyano-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J23) (276 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (301 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pena (320 mg, 64 %).  
MS (ISP) 504,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M86

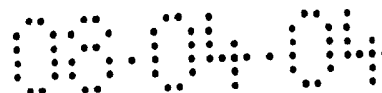
*terc*-Butylester (5-(etylmetylamíno)-4-metyl-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamíno}fenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amíno-5-(etylmetylamíno)-4-metylphenyl]karbamovej kyseliny (príklad J25) (279 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (301 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako hnedá pena (390 mg, 77 %).  
MS (ISP) 505,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M87

*terc*-Butylester (5-dimetylamíno-4-metyl-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamíno}fenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amíno-5-dimetylamíno-4-metylphenyl)karbamovej kyseliny (príklad J22) (265 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru 3-[3-(3-



metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (301 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako hnedá pena (330 mg, 67 %).

MS (ISP) 491,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M88

*terc*-Butylester (RS)-[4-chlór-5-(izobutylmetylamíno)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny

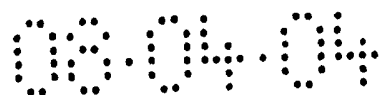
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amíno-4-chlór-5-(izobutylmetylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J27) (328 mg, 1,0 mmol) a *ter*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (401 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pena (330 mg, 50 %).

MS (ISP) 655,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M89

*terc*-Butylester (4-chlór-5-(izobutylmetylamíno)-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamíno}fenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amíno-4-chlór-5-(izobutylmetylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J27) (328 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (301 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pena (360 mg, 65 %).



MS (ISP) 555,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

Príklad M90

*tert*-Butylester (RS)-[4-kyano-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-  
pyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-  
5-pyrrolidin-1-ylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-4-kyano-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J28) (302 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (401 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlooranžová pena (380 mg, 60 %).

MS (ISP) 630,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

Príklad M91

*tert*-Butylester (4-kyano-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-  
3-oxopropionylamino}-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej  
kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-4-kyano-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J28) (302 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (301 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pena (420 mg, 79 %).

MS (ISP) 530,2 [(M+H)<sup>+</sup>].



#### Príklad M92

*tert*-Butylester (RS)-[4-kyano-5-(metylpropylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-4-kyano-5-(metylpropylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J29) (304 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionovej kyseliny (príklad K5) (401 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetločervená pena (440 mg, 70 %).

MS (ISP) 630,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M93

*tert*-Butylester [4-kyano-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxo-propionylamino}-5-(metylpropylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-4-kyano-5-(metylpropylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J29) (304 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionovej kyseliny (príklad K4) (301 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pena (370 mg, 70 %).

MS (ISP) 532,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M94

*tert*-Butylester (4-kyano-5-dietylamino-2-{3-[3-(3-metylizoxo-



xazol-5-yl) fenyl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej  
kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-4-kyano-5-dietylaminofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J30) (304 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (301 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pena (360 mg, 68 %).

MS (ISP) 530,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Príklad M95

*terc*-Butylester (4-kyano-5-(izopropylmetylamino)-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amino-4-kyano-5-(izopropylmetylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J31) (304 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (301 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pena (380 mg, 71 %).

MS (ISP) 530,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

Príklad M96

*terc*-Butylester (RS)-[4-kyano-5-(izopropylmetylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amino-4-kyano-5-(izopropylmetylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J31) (304 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]-triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (401 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pena (460 mg, 73 %).

MS (ISP) 630,1 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M97

*terc*-Butylester (4-kyano-5-(izobutylmetylamino)-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxo-propionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny

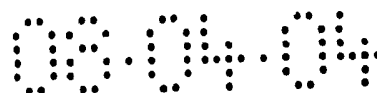
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amino-4-kyano-5-(izobutylmetylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J32) (318 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (301 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pena (400 mg, 73 %).

MS (ISP) 544,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M98

*terc*-Butylester (RS)-[4-kyano-5-(izobutylmetylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amino-4-kyano-5-(izobutylmetylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J32) (318 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru



(RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionovej kyseliny (príklad K5) (401 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pena (470 mg, 73 %).

MS (ISP) 644,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M99

terc-Butylester (4-kyano-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxo-propionylamino}-5-piperidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (2-amino-4-kyano-5-piperidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J33) (316 mg, 1,0 mmol) a terc-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionovej kyseliny (príklad K4) (301 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pena (420 mg, 77 %).

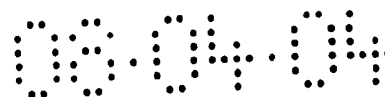
MS (ISP) 544,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M100

terc-Butylester (4-chlór-5-izobutylamino-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-izobutylaminofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J34) (314 mg, 1,0 mmol) a terc-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionovej kyseliny (príklad K4) (301 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako nie celkom biela pena (340 mg, 63 %).





MS (ISP) 542,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Príklad M101

*tert*-Butylester (RS)-[4-chlór-5-izobutylamíno-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}-propionylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny

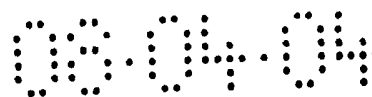
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amíno-4-chlór-5-izobutylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J34) (314 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionovej kyseliny (príklad K5) (401 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako červený olej (180 mg, 28 %).

MS (ISP) 640,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

Príklad M102

*tert*-Butylester (RS)-[5-(metylpropylamíno)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamíno)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amíno-5-(metylpropylamíno)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad J35) (380 mg, 1,09 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionovej kyseliny (príklad K5) (439 mg, 1,09 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako červená pena (150 mg, 20 %).



MS (ISP) 675,4 [(M-H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M103

terc-Butylester [2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxo-propionylamino}-5-(metylpropylamino)-4-trifluórmetylfenyl]-karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru [2-amino-5-(metylpropylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad J35) (360 mg, 1,04 mmol) a terc-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (312 mg, 1,04 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetločervená pena (270 mg, 45 %).

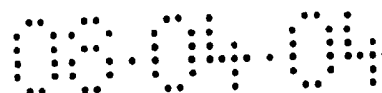
MS (ISP) 573,2 [(M-H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M104

terc-Butylester (RS)-[5-(izobutylmetylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}-propionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru [2-amino-5-(izobutylmetylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad J36) (370 mg, 1,02 mmol) a terc-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (411 mg, 1,02 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pena (520 mg, 74 %).

MS (ISP) 687,2 [(M-H)<sup>+</sup>].



#### Príklad M105

*tert*-Butylester (5-(izobutylmetylamino)-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluórmetylfenyl)-karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-5-(izobutylmetylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad J36) (360 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (302 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pena (430 mg, 73 %).

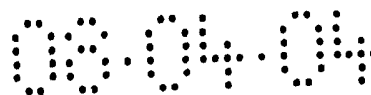
MS (ISP) 587,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M106

*tert*-Butylester (RS)-[5-(izopropylmetylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}-propionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-5-(izopropylmetylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad J37) (340 mg, 0,98 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (393 mg, 0,98 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pena (510 mg, 77 %).

MS (ISP) 673,3 [(M-H)<sup>-</sup>].



#### Príklad M107

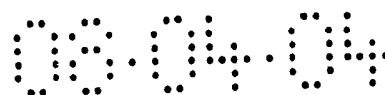
terc-Butylester (5-(izopropylmetylamino)-2-{3-[3-(3-metyl-izoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxo-propionylamino}-4-trifluórmetyl-fenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru [2-amino-5-(izopropylmetylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad J37) (350 mg, 1,01 mmol) a terc-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (304 mg, 1,01 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pena (380 mg, 66 %).  
MS (ISP) 573,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M108

terc-Butylester (RS)-[5-(izobutylmetylamino)-4-metyl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru [2-amino-5-(izobutylmetylamino)-4-metylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad J38) (307 mg, 1,0 mmol) a terc-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (401 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pena (330 mg, 52 %).  
MS (ISP) 635,2 [(M+H)<sup>+</sup>].



#### Príklad M109

terc-Butylester (5-(izobutylmetylamino)-4-metyl-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru [2-amino-5-(izobutylmetylamino)-4-metylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad J38) (307 mg, 1,0 mmol) a terc-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (301 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltápena (330 mg, 62 %).  
MS (ISP) 535,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M110

terc-Butylester (RS)-[4-metyl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-5-pyrrolidin-1-ylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (2-amino-4-metyl-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J39) (292 mg, 1,0 mmol) a terc-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (401 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pena (410 mg, 66 %).  
MS (ISP) 619,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M111

terc-Butylester (4-metyl-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-



3-oxopropionylamino}-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej  
kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-4-metyl-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J39) (291 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (301 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pena (330 mg, 64 %).

MS (ISP) 517,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

Príklad M112

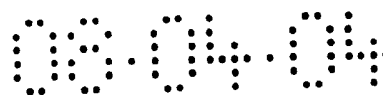
*terc*-Butylester (4-chlór-5-izopropylamino-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej  
kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-izopropylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J40) (300 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (301 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pena (169 mg, 32 %).

MS (ISP) 525,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

Príklad M113

*terc*-Butylester (RS)-[4-chlór-5-izopropylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}-propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-izopropylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J40) (300 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K5) (401 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pena (375 mg, 60 %).

[0687] MS (ISP) 625,1 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M114

*tert*-Butylester (RS)-[4-chlór-5-(metylpropylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,4]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-4-chlór-5-(metylpropylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J8) (1,0 g, 3,19 mmol) a *tert*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,4]triazol-1-yl]-fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K24) (1,28 g, 3,19 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako žltá pena (1,48 g). MS (ISP) 641,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M115

*tert*-Butylester (RS)-[4-chlór-5-(izobutylmetylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-4-chlór-5-(izobutylmetylamino)fenyl]karbamovej



kyseliny (príklad J24) (1,0 mg, 3,05 mmol) a *terc*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,4]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K24) (1,22 g, 3,05 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pena (620 mg, 31 %). MS (ISP) 655,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M116

*terc*-Butylester (RS)-[5-(izobutylmetylamino)-4-metyl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,4]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny

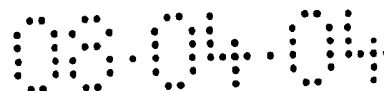
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amino-5-(izobutylmetylamino)-4-metyl]fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J38) (1,0 g, 3,25 mmol) a *terc*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,4]triazol-1-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K24) (1,31 g, 3,25 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlo-žltá pena (970 mg, 47 %). MS (ISP) 635,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M117

*terc*-Butylester {5-(metylpropylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]-triazol-1-yl]fenyl)propionylamino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amino-5-(metylpropylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad J35) (347 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-yl]fenyl)propiónovej kyseliny





(príklad K25) (287 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M.  
Získa sa ako svetložltá pena (320 mg, 57 %).  
MS (ISP) 561,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M118

*tert*-Butylester {5-(metylpropylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]-  
triazol-1-ylfenyl)propionylamino]-4-  
trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru  
[2-amino-5-(metylpropylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej  
kyseliny (príklad J35) (347 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru  
3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny  
(príklad K23) (287 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M.  
Získa sa ako svetlohnedý olej (340 mg, 61 %).  
MS (ISP) 561,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M119

*tert*-Butylester {5-(izobutylmetylamino)-2-[3-oxo-3-(3-pyrazol-  
1-ylfenyl)propionylamino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej  
kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru  
[2-amino-5-(izobutylmetylamino)-4-  
trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad J40) (361 mg,  
1,0 mmol) a *tert*-butylesteru 3-oxo-3-(3-pyrazol-1-  
ylfenyl)propiónovej kyseliny (príklad K16) (286 mg, 1,0 mmol)  
podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pena  
(500 mg, 87 %).



MS (ISP) 574,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad M120

terc-Butylester [2-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionyl-amino]-5-(izopropylmetylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru [2-amino-5-(izopropylmetylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad J37) (500 mg, 1,44 mmol) a terc-butylesteru 3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K3) (355 mg, 1,44 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlooranžový olej (670 mg, 90 %).

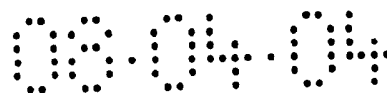
MS (ISP) 518,1 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M121

terc-Butylester {4-chlór-5-(izobutylmetylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)propionylamino]fenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru [2-amino-4-chlór-5-(izobutylmetylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J27) (500 mg, 1,53 mmol) a z terc-butylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny (príklad K25) (438 mg, 1,53 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlooranžová pena (700 mg, 85 %).

MS (ISP) 539,2 [(M-H)<sup>-</sup>].



Príklad M122

*tert*-Butylester {5-(izobutylmetylamíno)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]-triazol-1-ylfenyl)propionylamíno]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amíno-5-(izobutylmetylamíno)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad J36) (361 mg, 1,0 mmol) a *tert*-butylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny (príklad K25) (287 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetločervená pena (490 mg, 85 %).

MS (ISP) 575,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Príklad M123

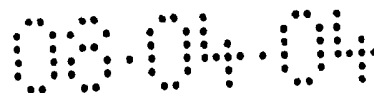
*tert*-Butylester {4-chlór-5-(izobutylmetylamíno)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionylamíno]fenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amíno-4-chlór-5-(izobutylmetylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J27) (328 mg, 1,0 mmol) a z *tert*-butylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny (príklad K23) (287 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako oranžový olej (250 mg, 46 %).

MS (ISP) 539,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

Príklad M124

*tert*-Butylester {5-(izobutylmetylamíno)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]-



triazol-1-ylfenyl}propionylamino]-4-  
trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-5-(izobutylmetylamino)-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad J41) (460 mg, 1,27 mmol) a z *tert*-butylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionovej kyseliny (príklad K23) (364 mg, 1,27 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedý olej (480 mg, 69 %).

MS (ISP) 573,1 [(M-H)<sup>-</sup>].

Príklad M125

*tert*-Butylester {2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxo-propionyl-amino]-5-izobutylamino-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-5-(izobutylamino)-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad J41) (347 mg, 1,0 mmol) a z *tert*-butylesteru 3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionovej kyseliny (príklad K26) (286 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pena (430 mg, 77 %).

MS (ISP) 558,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

Príklad M126

*tert*-Butylester {4-chlór-2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxo-propionylamino]-5-izobutylaminofenyl}karbamovej kyseliny



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amíno-4-chlór-5-izobutylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J34) (313 mg, 1,0 mmol) a z *terc*-butylesteru 3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K26) (286 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pena (330 mg, 63 %).

MS (ISP) 524,1 [(M-H)<sup>-</sup>].

Príklad M127

*terc*-Butylester {4-chlór-5-(izobutylamíno)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionylamíno]fenyl}karbamovej kyseliny

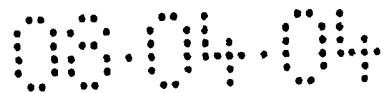
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amíno-4-chlór-5-(izobutylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J34) (313 mg, 1,0 mmol) a z *terc*-butylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny (príklad K23) (287 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetlohnedá pena (220 mg, 42 %).

MS (ISP) 525,1 [(M-H)<sup>-</sup>].

Príklad M128

*terc*-Butylester {5-(izobutylamíno)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionylamíno]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amíno-5-(izobutylamíno)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad J41) (347 mg, 1,0 mmol) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny



(príklad K23) (287 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pena (340 mg, 60 %). MS (ISP) 559,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M129

*tert*-Butylester {4-chlór-5-(izobutylamíno)-2-[3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)propionylamíno]fenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amíno-4-chlór-5-(izobutylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J34) (313 mg, 1,0 mmol) a z *tert*-butylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny (príklad K25) (287 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pena (390 mg, 74 %). MS (ISP) 525,1 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad M130

*tert*-Butylester {5-(izobutylamíno)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)propionylamíno]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amíno-5-(izobutylamíno)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad J41) (347 mg, 1,0 mmol) a z *tert*-butylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)propiónovej kyseliny (príklad K25) (287 mg, 1,0 mmol) podľa všeobecného postupu M. Získa sa ako svetložltá pena (430 mg, 77 %). MS (ISP) 559,2 [(M+H)<sup>+</sup>].



Všeobecný postup N

Príprava 4-aryl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónov

Roztok alebo suspenzia *terc*-butylesteru {2-[3-aryl-3-oxopropionylamino]fenyl}karbamovej kyseliny alebo *terc*-butylesteru {2-[3-aryl-3-oxopropionylamino]fenyl}karbamovej kyseliny (1,0 mmol) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) [pokiaľ to je nevyhnutné, môže sa pridať anizol alebo 1,3-dimetoxybenzén (5-15 mmol)] sa nechá reagovať s TFA (0,5-5,0 ml) pri teplote 0 °C a miešanie pokračuje pri 23 °C dokiaľ tlc neindikuje úplnú spotrebu východných zložiek.

Pracovný postup a: Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa spracuje malým množstvom éteru, čím dôjde na kryštalizáciu. Pevná látka sa mieša s nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> alebo 1M roztokom Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtruje sa a premyje sa vodou a éterom alebo zmesou éter/THF/MeOH a po vysušení sa získa žiadaná zlúčenina, ktorá môže byť, pokiaľ to je nevyhnutné, čistená kryštalizáciou z 1,4-doxanu alebo chromatografiou na silikagéli zmesou cyklohexán/EtOAc alebo AetOAc/EtOH.

Pracovný postup b: Reakčná zmes sa zriedi s DCM alebo EtOAc, premyje sa nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> alebo 1M roztokom Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, solankou a suší sa nad MgSO<sub>4</sub> alebo Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu sa získa materiál, ktorý sa môže triturovať s éterom alebo so zmesou éter/THF/MeOH a získa sa zlúčenina uvedená v názve alebo, pokiaľ je to nutné, môže byť čistená kryštalizáciou z 1,4-dioxánu alebo stĺpcovou chromatografiou na silikagéli zmesou cyklohexán/EtOAc alebo EtOAc/EtOH.



#### Príklad 1

3-(7-Chlór-8-dimetylamíno-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]-diazepin-2-yl)benzotrilit

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru-{4-chlór-2-[3-(3-kyanfenyl)-3-oxopropionylamíno]-5-dimetylamínofenyl}karbamovej kyseliny (príklad M1) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (85 mg).

MS (ISP) 339 [(M+H)<sup>+</sup>] a 341 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. >250 °C.

#### Príklad 2

8-Chlór-7-dimetylamíno-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru{4-chlór-5-dimetylamíno-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionylamíno]fenyl}karbamovej kyseliny (príklad M2) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (87 mg).

MS (ISP) 381 [(M+H)<sup>+</sup>] a 383 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 222 až 225 °C.

#### Príklad 3

8-Chlór-7-dimetylamíno-4-[3-(5-hydroxymetyl-[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (RS)-[4-chlór-5-dimetylamíno-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-





pyran-2-yloxymetyl) [1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-  
fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M3) spracovaním s TFA v  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako béžová pevná  
látka (60 mg).

MS (ISP) 411 [(M+H)<sup>+</sup>] a 413 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 210 až 214 °C.

#### Príklad 4

3-(8-Dimetylamino-4-oxo-7-fenyletynyl-4,5-dihydro-3H-benzo-  
[b][1,4]diazepin-2-yl)benzonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru  
{2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-dimetylamino-4-fe-  
nyletynylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M4) spracovaním s  
TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako  
oranžová pevná látka (65 mg).

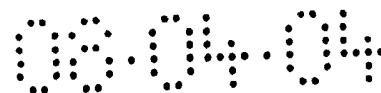
MS (ISP) 405 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 215 až 216 °C.

#### Príklad 5

7-Dimetylamino-8-fenyletynyl-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-  
1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru  
{5-dimetylamino-2-[3-oxo-3-(3-triazol-1-  
ylfenyl)propionylamino]-4-fenyletynylfenyl}karbamovej kyseliny  
(príklad M5) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného  
postupu N. Získa sa ako oranžová pevná látka (76 mg).

MS (ISP) 447 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 185 až 186 °C.



#### Příklad 6

8-Chlór-7-dimetylamino-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (4-chlór-5-dimetylamino-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny (příklad M6) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (68 mg).

MS (EI) 394 (M<sup>+</sup>) and 396 [(M+2)<sup>+</sup>]; t.t. 212 až 215 °C.

#### Příklad 7

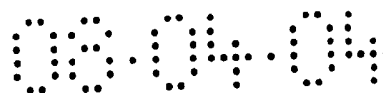
8-(2,3-Difluórfenyl)-7-dimetylamino-4-[3-(5-hydroxymetyl-[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[2-dimetylamino-2',3'-difluór-5-(3-oxo-3-{3-[5-tetrahydropyran-2-yloxymetyl][1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)bifenyl-4-yl]karbamovej kyseliny (příklad M7) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (26 mg).

MS (ISP) 489 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Příklad 8

8-(2,3-Difluórfenyl)-7-dimetylamino-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {2-dimetylamino-2',3'-difluór-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionylamino]bifenyl-4-yl}karbamovej kyseliny (príklad M8) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (47 mg).

MS (ISP) 459 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 197 až 199 °C.

#### Príklad 9

3-[7-(2,3-Difluórfenyl)-8-dimetylamino-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]benzónitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2-dimetylamino-2',3'-difluórbifenyl-4-yl}karbamovej kyseliny (príklad M9) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (75 mg).

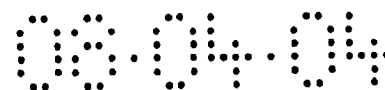
MS (ISP) 417 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 228 až 229 °C.

#### Príklad 10

8-Chlór-7-dimetylamino-4-[2-(3-metylizoxazol-5-yl)pyridin-4-yl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (4-chlór-5-dimetylamino-2-{3-[2-(3-metylizoxazol-5-yl)pyridin-4-yl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny (príklad M10) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (111 mg).

MS (ISP) 396 [(M+H)<sup>+</sup>] a 398 [(M+H+2)<sup>+</sup>]; t.t. >250 °C.



#### Príklad 11

8-Chlór-7-[(2-metoxetyl)metylamíno]-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (4-chlór-5-[(2-metoxetyl)metylamíno]-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamíno}fenyl)karbamovej kyseliny (príklad M11) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (115 mg). MS (EI) 438 (M<sup>+</sup>) a 440 [(M+2)<sup>+</sup>]; t.t. 182 °C.

#### Príklad 12

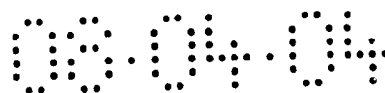
8-Chlór-7-[(2-metoxetyl)metylamíno]-4-[2-(3-metylizoxazol-5-yl)pyridin-4-yl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (4-chlór-5-[(2-metoxetyl)metylamíno]-2-{3-[2-(3-metylizoxazol-5-yl)pyridin-4-yl]-3-oxopropionylamíno}fenyl)karbamovej kyseliny (príklad M12) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (106 mg). MS (ISP) 440 [(M+H)<sup>+</sup>] a 442 [(M+H+2)<sup>+</sup>]; t.t. 213 °C.

#### Príklad 13

8-Chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-[(2-metoxetyl)metylamíno]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[4-chlór-5-[(2-metoxetyl)metylamíno]-2-(3-oxo-3-{3-[5-



(tetrahydropyran-2-yloxymetyl) [1,2,3] triazol-1-yl] fenyl}propionylamino) fenyl}karbamovej kyseliny (príklad M13) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako béžová pevná látka (50 mg).

MS (ISP) 455 [(M+H)<sup>+</sup>] a 457 [(M+H+2)<sup>+</sup>]; t.t. 185 °C.

#### Príklad 14

8-Chlór-7-[(2-metoxyetyl)metylamino]-4-(3-[1,2,3] triazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru {4-chlór-5-[(2-metoxyetyl)metylamino]-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]-triazol-1-ylfenyl)propionylamino] fenyl}karbamovej kyseliny (príklad M14) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (69 mg).

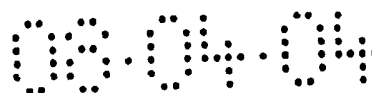
MS (ISP) 425 [(M+H)<sup>+</sup>] a 427 [(M+H+2)]; t.t. 156 °C.

#### Príklad 15

4-(7-Chlór-8-dimetylamino-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo [b] [1,4]-diazepin-2-yl)pyridín-2-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru {4-chlór-2-[3-(2-kyanopyridín-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-dimetylamínofenyl}karbamovej kyseliny (príklad M15) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (50 mg).

MS (ISP) 340 [(M+H)<sup>+</sup>] a 342 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 216 °C.



Príklad 16

8-Chlór-7-dimetylamíno-4-[3-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)fenyl]-  
1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru  
(4-chlór-5-dimetylamíno-2-{3-[3-(2-metyl-2H-pyrazol-3-  
yl)fenyl]-3-oxopropionylamíno}fenyl)karbamovej kyseliny  
(príklad M16) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného  
postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (67 mg).  
MS (ISP) 394 [(M+H)<sup>+</sup>] a 396 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 225 °C.

Príklad 17

7-Dimetylamíno-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-  
8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru  
(RS)-[5-dimetylamíno-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yl-  
oxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamíno)-4-tri-  
fluórmetyl]fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M17) spracovaním  
s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie  
celkom biela pevná látka (62 mg).  
MS (ISP) 445 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 210 °C.

Príklad 18

7-Dimetylamíno-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-trifluór-  
metyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru  
(5-dimetylamíno-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxo-



propionylamino}-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (příklad M18) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (28 mg). MS (ISP) 429  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; t.t. 223 °C.

#### Příklad 19

8-Chlór-7-dimetylamino-4-[3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 3-(7-chlór-8-dimetylamino-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)tiobenzamidu {pripravený z 3-(7-chlór-8-dimetylamino-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)benzotrilitu (příklad 1) nasledujúcim spôsobom: do roztoku hexametyldisiliciánu (0,55 ml, 2,6 mmol) v 1,3-dimetyl-2-imidazolidinónu (2,6 ml) sa pridá pri 20 °C metoxid sodný (0,13 g, 2,5 mmol). Zmes sa mieša 15 minút a vzniknutý modrý roztok sa potom pridá do roztoku 3-(7-chlór-8-dimetylamino-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)benzotrilitu (příklad 1) (0,34 g, 1,0 mmol) v 1,3-dimetyl-2-imidazolidinónu (2 ml). Zmes sa mieša 3 hodiny pri 20 °C a potom sa vleje do vody. Zrazenina sa izoluje filtráciou a tritureje sa s acetónom a získa sa 3-(7-chlór-8-dimetylamino-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)tiobenzamid (0,35 g) ako žltá pevná látka, t.t. 234 °C (rozklad). MS (ISP) 373,3  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  (0,71 g, 1,9 mmol), 1,3-dichlór-2-propanónu (0,36 g, 2,85 mmol) a hydrogénuhličitanu sodného (0,24 g, 2,85 mmol) v 1,4-dioxáne (15 ml) sa zahrieva na 60 °C počas 48 hodín. Čirý roztok sa odparí vo vákuu. Do roztoku zvyšku v 1,4-dioxáne (5 ml) sa pridá 2N KOH (3,8 ml) a zmes sa mieša počas 0,5 hodiny.



Vzniknutá zrazenina sa zoberie filtráciou a kryštalizáciou z dichlórmetánu sa získa zlúčenina uvedená v názve (0,69 g) ako svetložltá pevná látka.

MS (ISP) 427,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 134 °C, rozklad.

#### Príklad 20

8-Chlór-7-dimetylamíno-4-[3-(5-dimetylamínometyl[1,2,3]-triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (4-chlór-5-dimetylamíno-2-{3-[3-(5-dimetylamínometyl[1,2,3]-triazol-1-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny (príklad M19) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako béžová pevná látka (34 mg).

MS (ISP) 438 [(M+H)<sup>+</sup>] a 440 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 145 až 160 °C.

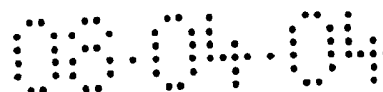
#### Príklad 21

8-Chlór-7-dimetylamíno-4-[3-(3-metoxymetylizoxazol-5-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (4-chlór-5-dimetylamíno-2-{3-[3-(3-metoxymetylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny (príklad M20) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (157 mg).

MS (ISP) 425 [(M+H)<sup>+</sup>] a 427 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 191 °C.





Príklad 22

4-(8-Dimetylamino-4-oxo-7-trifluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo-  
[b][1,4]diazepin-2-yl)pyridín-2-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {2-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-dimetyl-amino-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M21) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (158 mg).

MS (ISP) 374 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 248 °C.

Príklad 23

8-(2-Fluórfenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-7-(2,2,2-trifluór-  
etoxy)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

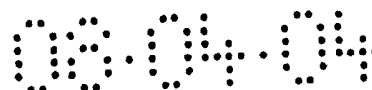
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2'-fluór-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-2-(2,2,2-trifluóretoxy)bifenyl-4-yl]karbamovej kyseliny (príklad M22) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako hnedá pevná látka (50 mg).

MS (EI) 494 (M<sup>+</sup>); t.t. 208 až 210 °C.

Príklad 24

8-(2-Fluórfenyl)-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-7-(2,2,2-  
trifluóretoxy)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2'-fluór-5-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionyl-amino}-2-(2,2,2-trifluóretoxy)bifenyl-4-yl]karbamovej kyseliny



(príklad M23) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (21 mg).

MS (EI) 509 ( $\text{M}^+$ ); t.t. 218 až 220 °C.

#### Príklad 25

8-(2-Fluórfenyl)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-7-(2,2,2-trifluóretoxy)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru [2'-fluór-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionylamino]-2-(2,2,2-trifluóretoxy)bifenyl-4-yl]karbamovej kyseliny (príklad M24) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako oranžová pevná látka (45 mg).

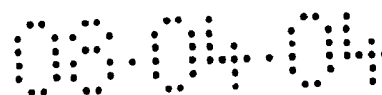
MS (EI) 495 ( $\text{M}^+$ ).

#### Príklad 26

8-(2-Fluórfenyl)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(2,2,2-trifluóretoxy)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (RS)-[2'-fluór-5-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxy)metyl][1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-2-(2,2,2-trifluóretoxy)bifenyl-4-yl]karbamovej kyseliny (príklad M25) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (10 mg).

MS (ISP) 526 [(M+H) $^+$ ]; t.t. 232 až 234 °C.



#### Príklad 27

8-Chlór-7-dimetylamíno-4-[3-(4-hydroxymetyloxazol-2-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amíno-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J2) (170 mg) a *terc*-butylesteru (RS)-3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)oxazol-2-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (príklad K11) (270 mg) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a cyklizuje sa spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (110 mg).  
MS (ISP) 411,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 193 až 195 °C.

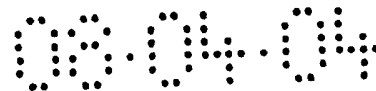
#### Príklad 28

8-Chlór-7-(etylmetylamíno)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[4-chlór-5-(etylmetylamíno)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M26) (0,5 g, 0,8 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (60 mg).  
MS (ISP) 425,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 206 °C (rozklad).

#### Príklad 29

8-Chlór-7-(metylpropylamíno)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]-triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (RS)-[4-chlór-5-(metylpropylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionyl-amino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M27) (0,41 g, 0,64 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (110 mg). MS (ISP) 439,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 178 °C (rozklad).

#### Príklad 30

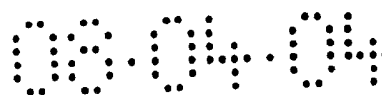
8-Chlór-7-(dietylamino)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (RS)-[4-chlór-5-(dietylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M28) (0,53 g, 0,827 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (210 mg). MS (ISP) 439,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 208 °C (rozklad).

#### Príklad 31

8-Chlór-7-dimetylamino-4-[3-(3-hydroxymetylizoxazol-5-yl)-fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (RS)-[4-chlór-5-dimetylamino-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxymetyl)izoxazol-5-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]-karbamovej kyseliny (príklad M29) (81 mg, 0,13 mmol)



spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (38 mg).

MS (ISP) 411  $[(M+H)^+]$  a 413  $[(M+2+H)^+]$ ; t.t. 132 °C.

#### Príklad 32

8-Chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-pyrrolidin-1-yl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[4-chlór-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-5-pyrrolidin-1-ylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M30) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (58 mg).

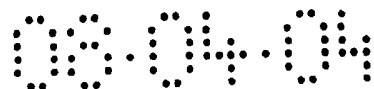
MS (ISP) 437  $[(M+H)^+]$  a 439  $[(M+2+H)^+]$ ; t.t. 193 až 197 °C.

#### Príklad 33

7-Dimetylamino-4-[3-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (5-dimetylamino-2-{3-[3-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad M31) (78 mg, 0,14 mmol) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (48 mg).

MS (ISP) 428  $[(M+H)^+]$ ; t.t. 225 °C.



Príklad 34

4-[7-Chlór-8-(cyklopropylmetylamino)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridín-2-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amino-4-chlór-5-(cyklopropylmetylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J11) (150 mg, 0,5 mmol) a 3-(2-kyano-pyridin-4-yl)-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K3) (150 mg, 0,61 mmol) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (69 mg).

MS (ISN) 364,1 [(M-H)<sup>-</sup>] a 366 [(M+2-H)<sup>-</sup>]; t.t. 199 až 201 °C.

Príklad 35

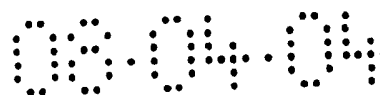
8-Chlór-7-dimetylamino-4-[3-(4-hydroxymetyl-3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[4-chlór-5-dimetylamino-2-(3-{3-[3-metyl-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymetyl)izoxazol-5-yl]fenyl}-3-oxopropionylamino)-fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M32) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (60 mg).

MS (ISP) 425 [(M+H)<sup>+</sup>] a 427 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 232 až 233 °C.

Príklad 36

8-Chlór-7-(cyklopropylmetylamino)-4-[3-(3-metylizoxazol-5-



yl) fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amino-4-chlór-5-(cyklopropylmetylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad J11) (156 mg, 0,5 mmol) a *terc*-butylesteru 3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (príklad K4) (170 mg, 0,56 mmol) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a cyklizuje sa spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (49 mg).

MS (ISP) 421,3 [(M+H)<sup>+</sup>] a 423 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 195 až 197 °C.

#### Príklad 37

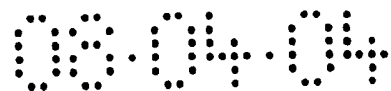
8-Chlór-7-(cyklopropylmetylamino)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]-triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[4-chlór-5-(cyklopropylmetylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}-propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M33) (200 mg, 0,313 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (54 mg).

MS (ISP) 437,3 [(M+H)<sup>+</sup>] a 439 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad 38

7-Dimetylamino-4-[3-(5-dimetylaminometyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (5-dimetylamino-2-{3-[3-(5-dimetylamínometyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad M34) (126 mg, 0,214 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (23 mg).

MS (ISP) 472 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 200 °C.

#### Príklad 39

8-Chlór-7-dimetylamino-4-[3-(5-hydroxymetyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (RS)-[4-chlór-5-dimetylamino-2-(3-{3-[2-metyl-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymetyl)-2H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-oxopropionyl-amino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M35) (278 mg, 0,44 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (129 mg).

MS (ISP) 424 [(M+H)<sup>+</sup>] a 426 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 184 °C.

#### Príklad 40

4-(4-Oxo-8-pyrrolidin-1-yl-7-trifluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)pyridín-2-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru {2-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M36) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako oranžová pevná látka (65 mg).





MS (ISP) 400,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 188 °C (rozklad).

#### Príklad 41

4-[3-(5-Hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-pyrrolidin-1-yl-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]-triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M37) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (33 mg).

MS (ISP) 471,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 134 °C.

#### Príklad 42

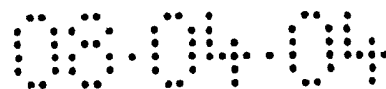
7-Dimetylamino-8-fluór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[5-dimetylamino-4-fluór-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M38) (375 mg, 0,63 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (115 mg).

MS (ISP) 395 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 75 °C.

#### Príklad 43

7-Dimetylamino-4-[3-(5-dimetylaminometyl[1,2,3]triazol-1-



yl) fenyl]-8-fluór-1,3-dihydrobenzo[b][1,4] diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (5-dimetylamino-2-{3-[3-(5-dimetylamínometyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}-4-fluórfenyl)karbamovej kyseliny (príklad M39) (170 mg, 0,32 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (34 mg).

MS (ISP) 422 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 181 °C.

Príklad 44

7-Dimetylamino-8-fluór-4-[3-(3-hydroxymetylizoxazol-5-yl)-fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4] diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (RS)-[5-dimetylamino-4-fluór-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-5-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]-karbamovej kyseliny (príklad M40) (314 mg, 0,53 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (95 mg).

MS (ISP) 395 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 187 °C.

Príklad 45

8-Chlór-7-dimetylamino-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl[1,2,3]-triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4] diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-7-dimetylamino-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4] diazepin-2-ónu (príklad 3) (123 mg, 0,3 mmol) spracovaním s SOCl<sub>2</sub> (0,044 ml, 0,6 mmol) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2



ml) pri teplote od 23 °C do teploty spätného toku počas 15 minút a potom sa uskutoční odparenie do sucha. Surový chlorid sa rozpustí v DMF (2 ml) a mieša sa s katalytickým množstvom NaI a pyrrolidínu (0,248 ml, 3,0 mmol) pri 23 °C, dokiaľ tlc neindikuje kompletnú konverziu chloridu. Reakčná zmes sa prenesie do EtOAc, premyje sa vodou a solankou a suší sa nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu sa získa žltá pevná látka, ktorá sa čistí stípcovou chromatografiou na silikagéli. Získa sa ako žltá pevná látka (101 mg).

MS (ISP) 464 [(M+H)<sup>+</sup>] a 466 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 180 až 182 °C.

#### Príklad 46

7-Dimetylamino-4-[3-(3-hydroxymetylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

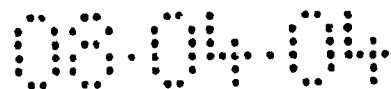
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[5-dimetylamino-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)metyl]izoxazol-5-yl}fenyl)propionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M41) (680 mg, 1,05 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (294 mg).

MS (ISP) 455 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 219 °C.

#### Príklad 47

7-Dimetylamino-8-fluór-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (5-dimetylamino-4-fluór-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-



3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny (príklad M42) (233 mg, 0,47 mmol) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (59 mg).

MS (ISP) 379  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; t.t. 124 °C.

#### Príklad 48

4-[3-(5-Azetidin-1-ylmetyl [1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-chlór-7-dimetylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-7-dimetylamino-4-[3-(5-hydroxymetyl [1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 3) (123 mg, 0,3 mmol) spracovaním s  $\text{SOCl}_2$  (3 ekv.) a trimetylénimínom (10 ekv.) ako je opísané v príklade 45. Získa sa ako žltá pevná látka (17 mg).

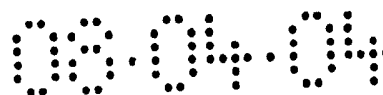
MS (ISP) 450  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; t.t. 153 °C.

#### Príklad 49

8-Chlór-7-dimetylamino-4-[3-(5-hydroxymetylizoxazol-3-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (RS)-[4-chlór-5-dimetylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymetyl)izoxazol-3-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]-karbamovej kyseliny (príklad M43) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (113 mg).

MS (ISP) 411,3  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  a 413  $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$ ; t.t. 211 °C (rozklad).



#### Príklad 50

8-Chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-piperidin-1-yl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[4-chlór-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-5-piperidin-1-yl-fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M44) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (99 mg).

MS (ISP) 451,3 [(M+H)<sup>+</sup>] a 453 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 246 °C (rozklad).

#### Príklad 51

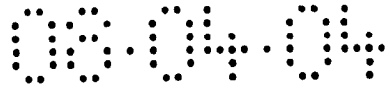
7-Dimetylamino-4-[3-(5-hydroxymetylizoxazol-3-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[5-dimetylamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymetyl)izoxazol-3-yl]fenyl}propionylamino)-4-trifluórmetyl-fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M45) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (103 mg).

MS (ISP) 445,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 211 °C (rozklad).

#### Príklad 52

8-Chlór-7-dimetylamino-4-(3-pyrazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru {4-chlór-5-dimetylamíno-2-[3-oxo-3-(3-pyrazol-1-ylfenyl)propionylamíno]fenyl}karbamovej kyseliny (príklad M46) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (75 mg).

MS (ISP) 380 [(M+H)<sup>+</sup>] a 382 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 231 až 234 °C.

#### Príklad 53

7-Dimetylamíno-4-[3-(3-pyrrolidín-1-ylmetylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-ón

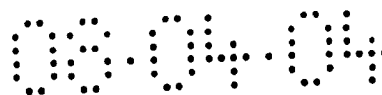
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví zo 7-dimetylamíno-4-[3-(3-hydroxymetylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-ónu (príklad 46) (111 mg, 0,25 mmol) spracovaním s SOCl<sub>2</sub> (3 ekv.) a pyrrolidínom (10 ekv.) ako je opísané v príklade 45. Získa sa ako žltá pevná látka (28 mg).

MS (ISP) 498 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 160 °C.

#### Príklad 54

7-Dimetylamíno-4-[3-(3-morfolín-4-ylmetylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví zo 7-dimetylamíno-4-[3-(3-hydroxymetylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-ónu (príklad 46) (53 mg, 0,12 mmol) spracovaním s SOCl<sub>2</sub> (3 ekv.) a (10 ekv.) ako je opísané v príklade 45. Získa sa ako žltá pevná látka (33 mg).



MS (ISP) 514 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 165 °C.

#### Príklad 55

7-Dimetylamino-4-[3-(3-dimetylaminometylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví zo 7-dimetylamino-4-[3-(3-hydroxymetylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 46) (53 mg, 0,12 mmol) spracovaním s SOCl<sub>2</sub> (3 ekv.) a 40% vodným roztokom Me<sub>2</sub>NH (10 ekv.) ako je opísané v príklade 45. Získa sa ako svetlo-žltá pevná látka (21 mg).

MS (ISP) 472 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 160 °C.

#### Príklad 56

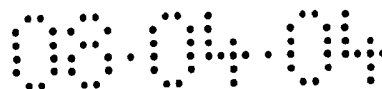
4-(7-Fluór-4-oxo-8-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)pyridín-2-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru {2-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-4-fluór-5-pyrrolidin-1-ylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M47) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako oranžová pevná látka (54 mg).

MS (ISP) 350 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 278 až 279 °C.

#### Príklad 57

8-Fluór-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-7-pyrrolidin-1-yl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (4-fluór-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad M48) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako hnedá pevná látka (86 mg).  
MS (ISP) 405 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 236 °C.

#### Príklad 58

8-Fluór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-pyrrolidin-1-yl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[4-fluór-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-5-pyrrolidin-1-ylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M49) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako oranžová pevná látka (72 mg).

MS (ISP) 421 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 184 až 185 °C.

#### Príklad 59

4-(8-Azetidin-1-yl-7-chlór-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]-diazepin-2-yl)pyridín-2-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {5-azetidín-1-yl-4-chlór-2-[3-(2-kyanopyridín-4-yl)-3-oxopropionylamino]fenyl}karbamovej kyseliny (príklad M50) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako oranžová pevná látka (66 mg).





MS (ISP) 352 [(M+H)<sup>+</sup>] a 354 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 276 °C.

#### Príklad 60

4-[3-(5-Hydroxymetylizoxazol-3-yl)fenyl]-7-pyrrolidin-1-yl-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-3-yl]fenyl}propionylamino)-5-pyrrolidin-1-yl-4-trifluórmetyl-fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M51) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (224 mg).

MS (ISP) 471,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 206 až 208 °C.

#### Príklad 61

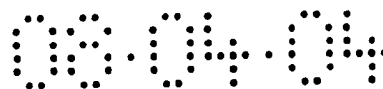
4-(8-Azetidin-1-yl-4-oxo-7-trifluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)pyridín-2-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {5-azetidín-1-yl-2-[3-(2-kyanopyridín-4-yl)-3-oxopropionylamino]-4-trifluórmetyl-fenyl}karbamovej kyseliny (príklad M52) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako oranžová pevná látka (51 mg).

MS (ISN) 384,2 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 241 °C.

#### Príklad 62

7-Azetidin-1-yl-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (5-azetidín-1-yl-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxo-propionylamino}-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad M53) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (94 mg).  
MS (ISP) 441,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 239 °C (rozklad).

#### Príklad 63

7-Azetidín-1-yl-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-ón

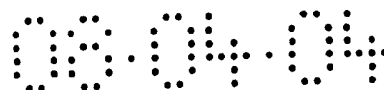
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[5-azetidín-1-yl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M54) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (182 mg).

MS (ISP) 457,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 202 °C (rozklad).

#### Príklad 64

7-Dimetylamino-4-(3-pyrazol-1-ylfenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {5-dimetylamino-2-[3-oxo-3-(3-pyrazol-1-ylfenyl)propionylamino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M55) (438 mg, 0,82 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (238 mg).



MS (ISP) 414 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 176 °C.

Príklad 65

7-Dimetylamino-4-(3-[1,2,4]triazol-4-ylfenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {5-dimetylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-4-ylfenyl)propionylamino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M56) (280 mg, 0,526 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (121 mg). MS (ISP) 415,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 247 až 250 °C.

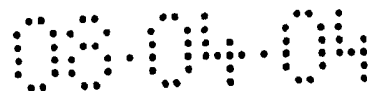
Príklad 66

7-Dimetylamino-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {5-dimetylamino-2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M57) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (132 mg). MS (ISP) 414 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 203 až 205 °C.

Príklad 67

8-Chlór-7-dimetylamino-4-[3-(4-hydroxymetylpyrazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (RS) - [4-chlór-5-dimetylamino-2-(3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M58) (642 mg, 1,05 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (365 mg). MS (ISP) 410 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 211 °C.

#### Príklad 68

7-Dimetylamino-4-[3-(4-hydroxymetylpyrazol-1-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (RS) - [5-dimetylamino-2-(3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)pyrazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-4-trifluórmetyl-fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M58) (590 mg, 0,91 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (299 mg). MS (ISP) 444 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 175 °C.

#### Príklad 69

7-Dimetylamino-4-[3-(4-hydroxymetyl-3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (RS) - [5-dimetylamino-2-(3-{3-[3-metyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)izoxazol-5-yl]fenyl}-3-oxopropionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M60) spracovaním



s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (64 mg).

MS (ISP) 459 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 207 až 208 °C.

#### Príklad 70

7-Dimetylamino-4-[3-(4-hydroxymetylizoxazol-3-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[5-dimetylamino-2-(3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydropyran-2-yl-oxymetyl)izoxazol-3-yl]fenyl}propionylamino)-4-trifluórmetyl-fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M61) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (50 mg).

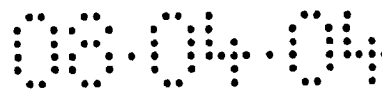
MS (ISP) 445 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 217 až 219 °C.

#### Príklad 71

7-Dimetylamino-4-[3-(2-metylsulfanylimidazol-1-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (5-dimetylamino-2-{3-[3-(2-metylsulfanylimidazol-1-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad M62) (450 mg, 0,78 mmol) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (253 mg).

MS (ISP) 460 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 192 °C.



#### Príklad 72

7-Dimetylamíno-4-[3-(4-hydroxymetyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[5-dimetylamíno-2-(3-{3-[2-metyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-2H-pyrazol-3-yl]fenyl}-3-oxopropionylamíno)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M63) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (272 mg).

MS (ISP) 458 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 243 až 244 °C.

#### Príklad 73

8-Chlór-7-dimetylamíno-4-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {4-chlór-5-dimetylamíno-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)propionylamíno]fenyl}karbamovej kyseliny (príklad M64) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (316 mg).

MS (ISP) 381 [(M+H)<sup>+</sup>] a 383 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; t.t. 239 až 241 °C.

#### Príklad 74

7-Dimetylamíno-4-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {5-dimetylamíno-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)propio-



nylamino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M65) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (269 mg).  
MS (ISP) 415 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 228 až 230 °C.

#### Príklad 75

3-(8-Dimetylamino-4-oxo-7-trifluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)benzónitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru {2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M66) (180 mg, 1,0 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (41 mg).  
MS (ISN) 371 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 224 až 227 °C.

#### Príklad 76

7-Dimetylamino-4-(3-{5-[(2,2,2-trifluóretylamino)metyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}fenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 7-dimetylamino-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 17) (133 mg, 0,3 mmol) spracovaním s SOCl<sub>2</sub> (3 ekv.) a 2,2,2-trifluóretylamínom (10 ekv.) ako je opísané v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (19 mg).  
MS (ISP) 526 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 168 až 170 °C.



Príklad 77

7-(Cyklopropylmetylmetylamino)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]-triazol-1-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]-diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[5-(cyklopropylmetylmetylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M67) (939 mg, 1,37 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (544 mg).

MS (ISN) 483 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 212 °C.

Príklad 78

4-[8-(Cyklopropylmetylmetylamino)-4-oxo-7-trifluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridín-2-karbonitril

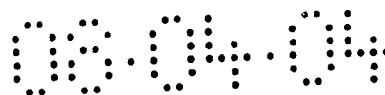
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-(cyklopropylmetylmetylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M68) (173 mg, 0,33 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (81 mg).

MS (ISN) 412 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 155 °C.

Príklad 79

4-[3-(4-Cyklopropylamínometylpyrazol-1-yl)fenyl]-7-dimetyl-





amino-8-trifluórmetyl [1,3-dihydrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 7-dimetylamino-4-[3-(4-hydroxymetylpyrazol-1-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ónu (príklad 68) (133 mg, 0,3 mmol) spracovaním s  $\text{SOCl}_2$  (3 ekv.) a cyklopropylamínom (10 ekv.) ako je opísané v príklade 45. Získa sa ako žltá pevná látka (45 mg).

MS (ISP) 483 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 135 °C.

Príklad 80

4-[3-(5-Cyklopropylamínometyl [1,2,3] triazol-1-yl)fenyl]-7-(cyklopropylmetylmetylamino)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ón

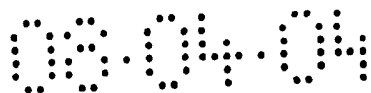
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví zo 7-(cyklopropylmetylmetylamino)-4-[3-(5-hydrometyl [1,2,3] triazol-1-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ónu (príklad 78) (145 mg, 0,3 mmol) spracovaním s  $\text{SOCl}_2$  (3 ekv.) a cyklopropylamínom (10 ekv.) ako je opísané v príklade 45. Získa sa ako žltá pevná látka (97 mg).

MS (ISP) 524 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 35 až 46 °C.

Príklad 81

7-Dimetylamino-4-{3-[2-(2-hydroxyetyl)-2H-pyrazol-3-yl]fenyl}-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-{5-dimetylamino-2-[3-oxo-3-(3-{2-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl]-2H-pyrazol-3-yl}fenyl)propionylamino]-4-trifluór-



metylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M69) (237 mg, 0,36 mmol) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (48 mg).

MS (ISP) 458 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 138 °C.

#### Príklad 82

4-[3-(5-Cyklopropylamínometyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-dimetylamino-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví zo 7-dimetylamino-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 17) (444 mg, 1,0 mmol) spracovaním s  $\text{SOCl}_2$  (3 ekv.) a cyklopropylamínom (10 ekv.) ako je opísané v príklade 45. Získa sa ako žltá pevná látka (248 mg).

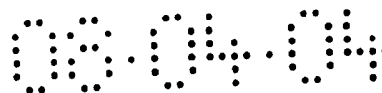
T.t. 145 až 148 °C.

#### Príklad 83

4-[8-(Cyklopropylmetylamino)-4-oxo-7-trifluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridín-2-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru [2-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-(cyklopropylmetylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M70) (215 mg, 0,42 mmol) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (87 mg).

MS (ISP) 400,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 200 až 205 °C.



Príklad 84

7-Dimetylamino-8-(2-fluórfenyl)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {2-dimetylamino-2'-fluór-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionylamino]bifenyl-4-yl}karbamovej kyseliny (príklad M70) (810 mg, 1,45 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (61 mg). MS (ISP) 400,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 225 až 230 °C.

Príklad 85

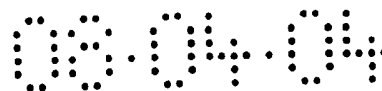
7-Dimetylamino-4-{3-[5-(2-hydroxyetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-{5-dimetylamino-2-[3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl][1,2,3]triazol-1-yl}fenyl)propionylamino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M72) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (179 mg).

MS (ISP) 459 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 172 až 175 °C.

Príklad 86

7-Dimetylamino-4-[3-(5-hydroxymetylpyrazol-1-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[5-dimetylamino-2-(3-oxo-3-(3-[5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymetyl)pyrazol-1-yl]fenyl)propionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M73) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (109 mg).

MS (ISP) 444 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 228 až 229 °C.

#### Príklad 87

7-Dimetylamino-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

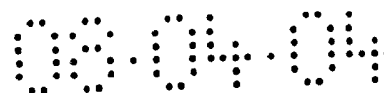
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {5-dimetylamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionylamino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M74) (905 mg, 1,7 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (566 mg). MS (ISN) 413,2 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 210 až 212 °C.

#### Príklad 88

4-[4-Oxo-8-(2,2,2-trifluóretoxy)-7-trifluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridín-2-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-(2,2,2-trifluóretoxy)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M75) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (100 mg).

MS (EI) 428,2 (M); t.t. 252 až 255 °C.



Príklad 89

3-(8-Dimetylamíno-7-metyl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo [b] [1,4] - diazepin-2-yl)benzotrilit

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamíno]-4-dimetylamíno-5-metylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M76) (0,24 g, 0,55 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (114 mg, 59 %).

MS (ISP) 319,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 257 °C.

Príklad 90

7-Dimetylamíno-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-metyl-1,3-dihydrobenzo[b] [1,4] diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[5-dimetylamíno-4-metyl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamíno)-fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M77) (0,42 g, 0,71 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (200 mg, 72 %).

MS (ISP) 391,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 190 °C.

Príklad 91

2-(3-Kyanofenyl)-8-dimetylamíno-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo- [b] [1,4] diazepin-7-karbonitrilit

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {5-kyano-2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamíno]-4-dimetyl-



amínofenyl}karbamovej kyseliny (príklad M78) (0,28 g, 0,63 mmol) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (36 mg, 59 %).  
MS (ISP) 328,3 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 251 °C.

#### Príklad 92

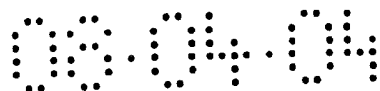
3-[7-Metyl-8-(metylpropylamino)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]benzotrinitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-metyl-4-(metylpropylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M79) (0,17 g, 0,37 mmol) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (74 mg, 58 %).  
MS (ISP) 347,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 195 °C.

#### Príklad 93

4-[3-(5-Hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-metyl-7-(metylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[4-metyl-5-(metylpropylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M80) (0,42 g, 0,71 mmol) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (200 mg, 72 %).  
MS (ISP) 419,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 186 °C.



Príklad 94

7-(Etylmetylamíno)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)-fenyl]-8-metyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[5-(etylmetylamíno)-4-metyl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionyl-amíno)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M81) (0,39 g, 0,64 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (159 mg, 61 %). MS (ISP) 405,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 207 °C.

Príklad 95

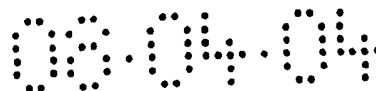
8-Dimetylamíno-2-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[4-kyano-5-dimetylamíno-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamíno)-fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M82) (0,35 g, 0,58 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (149 mg, 64 %). MS (ISP) 402,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 234 °C.

Príklad 96

8-Chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru



(RS)-[4-chlór-5-(izopropylmetylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M83) (0,53 g, 0,83 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa je ako nie celkom biela pevná látka (120 mg, 33 %).

MS (ISP) 439,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 207 °C.

#### Príklad 97

8-Metyl-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-7-(metylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru [4-metyl-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}-5-(metylpropylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M84) (0,33 g, 0,63 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (163 mg, 64 %).

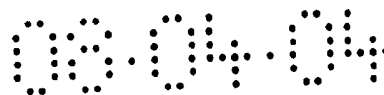
MS (ISP) 403,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 194 °C.

#### Príklad 98

8-Dimetylamino-2-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (4-kyano-5-dimetylamino-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny (príklad M85) (0,31 g, 0,62 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa





všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (171 mg, 72 %).

MS (ISP) 386,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 248 °C.

#### Príklad 99

7-(Etylmetylamíno)-8-metyl-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (5-(etylmetylamíno)-4-metyl-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamíno}fenyl)karbamovej kyseliny (príklad M86) (0,38 g, 0,75 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (160 mg, 55 %).

MS (ISP) 389,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 198 °C.

#### Príklad 100

7-Dimetylamíno-8-metyl-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (5-dimetylamíno-4-metyl-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamíno}fenyl)karbamovej kyseliny (príklad M87) (0,32 g, 0,65 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (140 mg, 57 %).

MS (ISP) 375,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 204 °C.



Príklad 101

8-Chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl [1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo [b] [1,4]diazepín-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[4-chlór-5-(izobutylmetylamíno)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl) [1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M88) (0,32 g, 0,49 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (107 mg, 48 %). MS (ISP) 453,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 201 °C.

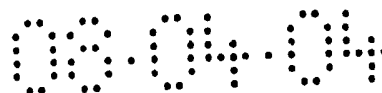
Príklad 102

8-Chlór-7-(izobutylmetylamíno)-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo [b] [1,4]diazepín-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (4-chlór-5-(izobutylmetylamíno)-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamíno}fenyl)karbamovej kyseliny (príklad M89) (0,35 g, 0,63 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (114 mg, 41 %). MS (ISP) 437,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 194 °C.

Príklad 103

2-[3-(5-Hydroxymetyl [1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-4-oxo-8-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-3H-benzo [b] [1,4]diazepín-7-karbonitril



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS) - [4-kyano-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-5-pyrrolidin-1-ylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M90) (0,37 g, 0,59 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (140 mg, 56 %).

MS (ISP) 428,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 241 °C.

#### Príklad 104

2-[3-(3-Metylizoxazol-5-yl)fenyl]-4-oxo-8-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-karbonitril

Pripraví sa z (4-kyano-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad M91) (0,41 g, 0,77 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (90 mg, 28 %).

MS (ISP) 412,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 267 °C.

#### Príklad 105

2-[3-(5-Hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-(metylpropylamino)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS) - [4-kyano-5-(metylpropylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M92) (0,43 g, 0,68



mmol) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (100 mg, 34 %).

MS (ISP) 430,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 221 °C.

#### Príklad 106

2-[3-(3-Metylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-(metylpropylamino)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru [4-kyano-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionyl-amino}-5-(metylpropylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M93) (0,36 g, 0,68 mmol) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (94 mg, 34 %).

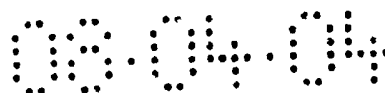
MS (ISP) 414,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 133 °C.

#### Príklad 107

8-Dietylamino-2-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (4-kyano-5-dietylamino-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny (príklad M94) (0,35 g, 0,66 mmol) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (209 mg, 77 %).

MS (ISP) 414,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 191 °C.



#### Príklad 108

8-(Izopropylmetylamíno)-2-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (4-kyano-5-(izopropylmetylamíno)-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamíno}fenyl)karbamovej kyseliny (príklad M95) (0,37 g, 0,70 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (219 mg, 76 %).

MS (ISP) 414,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 197 °C.

#### Príklad 109

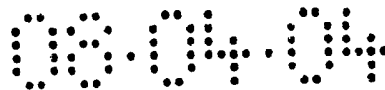
2-[3-(5-Hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-(izopropylmetylamíno)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[4-kyano-5-(izopropylmetylamíno)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M96) (0,45 g, 0,71 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (236 mg, 77 %).

MS (ISP) 430,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 206 °C.

#### Príklad 110

8-(Izobutylmetylamíno)-2-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-karbonitril



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (4-kyano-5-(izobutylmetylamino)-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny (príklad M97) (0,39 g, 0,71 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (230 mg, 75 %).

MS (ISP) 428,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 170 °C.

#### Príklad 111

2-[3-(5-Hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-(izobutylmetylamino)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-karbonitril

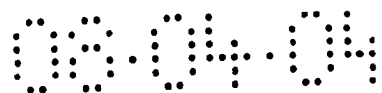
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[4-kyano-5-(izobutylmetylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M98) (0,46 g, 0,71 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (180 mg, 57 %).

MS (ISP) 444,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 199 °C.

#### Príklad 112

2-[3-(3-Metylizoxazol-5-yl)fenyl]-4-oxo-8-piperidin-1-yl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (4-kyano-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}-5-piperidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad M99) (0,41 g, 0,75 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (226 mg, 70 %).

MS (ISP) 426,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 246 °C.

#### Príklad 113

8-Chlór-7-izobutylamíno-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (4-chlór-5-izobutylamíno-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny (príklad M100) (0,34 g, 0,63 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (216 mg, 81 %).

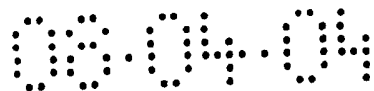
MS (ISP) 423,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 249 °C.

#### Príklad 114

8-Chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-izobutylamíno-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[4-chlór-5-izobutylamíno-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M101) (0,17 g, 0,27 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (41 mg, 35 %).

MS (ISP) 439,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 214 °C.



Príklad 115

4-[3-(5-Hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(metylpropylamíno)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[5-(metylpropylamíno)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamíno)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M102) (0,15 g, 0,22 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (31 mg, 30 %).

MS (ISP) 473,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 230 °C.

Príklad 116

4-(3-(3-Metylizoxazol-5-yl)fenyl)-7-(metylpropylamíno)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

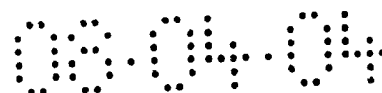
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamíno}-5-(metylpropylamíno)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M103) (0,26 g, 0,45 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (127 mg, 61 %).

MS (ISP) 457,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 193 °C.

Príklad 117

4-[3-(5-Hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamíno)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-





2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[5-(izobutylmetylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M104) (0,51 g, 0,74 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (169 mg, 47 %).

MS (ISP) 487,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 230 °C.

Príklad 118

7-(Izobutylmetylamino)-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

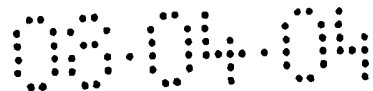
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (5-(izobutylmetylamino)-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad M105) (0,42 g, 0,71 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (161 mg, 48 %).

MS (ISP) 471,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 195 °C.

Príklad 119

4-[3-(5-Hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamino)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[5-(izopropylmetylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-



pyran-2-yloxyetyl) [1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M106) (0,50 g, 0,74 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (156 mg, 45 %).

MS (ISP) 473,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 234 °C.

#### Príklad 120

7-(Izopropylmetylamino)-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

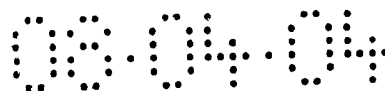
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (5-(izopropylmetylamino)-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad M107) (0,37 g, 0,64 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (74 mg, 25 %).

MS (ISP) 457,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 199 °C.

#### Príklad 121

8-Chlór-7-(metylpropylamino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl-[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-7-(metylpropylamino)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 29) (220 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylochloridom v dichlórmetáne a následnou reakciou zodpovedajúceho chloridu s pyrrolidínom



v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako žltá pena. (63 mg, 26%).

MS (ISP) 492,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad 122

4-[3-(5-Azetidin-1-ylmetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-chlór-7-(metylpropylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-7-(metylpropylamíno)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 29) (118 mg, 0,27 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následnou reakciou zodpovedajúceho chloridu s trimetylimínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (65 mg, 50 %).

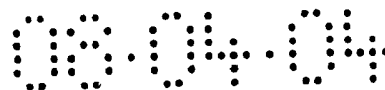
MS (ISP) 478,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 169 °C.

#### Príklad 123

8-Chlór-4-[3-(5-dietylaminometyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(metylpropylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-7-(metylpropylamíno)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 29) (219 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následnou reakciou zodpovedajúceho chloridu s dietylaminom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (123 mg, 50 %).

MS (ISP) 494,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 151 °C.



Príklad 124

8-Chlór-4-(3-{5-[(izopropylmetylamino)metyl][1,2,3]triazol-1-yl}fenyl)-7-(metylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-7-(metylpropylamino)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 29) (219 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následnou reakciou zodpovedajúceho chloridu s N-izopropylmetylamínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (129 mg, 52 %).

MS (ISP) 494,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 148 °C.

Príklad 125

8-Chlór-7-(izopropylmetylamino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 96) (219 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následnou reakciou zodpovedajúceho chloridu s pyrrolidínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (157 mg, 64 %).

MS (ISP) 492,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 172 °C.



Príklad 126

8-Chlór-7-(izobutylmetylamíno)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl-  
[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-  
ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-4-[3-(5-  
hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamíno)-  
1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 101) (226 mg,  
0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a  
následnou reakciou zodpovedajúceho chloridu s pyrrolidínom  
v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako  
svetložltá pevná látka (163 mg, 64 %).

MS (ISP) 506,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 190 °C.

Príklad 127

8-Chlór-4-[3-(5-dimetylamínometyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-  
(izopropylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-4-[3-(5-  
hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-  
(izopropylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu  
(príklad 99) (219 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v  
dichlórmetáne a následnou reakciou zodpovedajúceho chloridu  
s dimetylamínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45.  
Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (143 mg, 61 %).

MS (ISP) 566,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 225 °C.

Príklad 128

8-Chlór-4-[3-(5-dimetylamínometyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-



(izobutylmetylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 101) (226 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následnou reakciou zodpovedajúceho chloridu s dimetylamínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (134 mg, 56 %).

MS (ISP) 480,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 199 °C.

Príklad 129

4-[3-(5-Azetidin-1-ylmetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-chlór-7-(izopropylmetylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

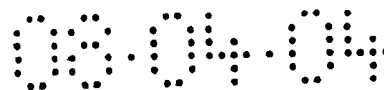
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetyl-amino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 99) (219 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následnou reakciou zodpovedajúceho chloridu s trimetylénimínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (102 mg, 43 %).

MS (ISP) 478,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 177 °C.

Príklad 130

4-[3-(5-Azetidin-1-ylmetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-chlór-7-(izobutylmetylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamino)-



1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 101) (220 mg, 0,49 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následnou reakciou zodpovedajúceho chloridu s trimetylénimínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (125 mg, 52 %).

MS (ISP) 492,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 191 °C.

#### Príklad 131

8-Chlór-4-[3-(5-metylaminometyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(metylpropylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

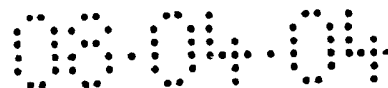
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-7-(metylpropylamíno)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 29) (230 mg, 0,52 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následnou reakciou zodpovedajúceho chloridu s metylamínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (122 mg, 52 %).

MS (ISP) 452,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 185 °C.

#### Príklad 132

4-[3-(5-Hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylaminó)-8-metyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[5-(izobutylmetylaminó)-4-metyl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamíno)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M108) (0,33 g, 0,52 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (188 mg, 79 %).



MS (ISP) 431,4 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 198 °C.

Príklad 133

4-[3-(5-Hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-metyl-7-pyrrolidin-1-yl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[4-metyl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxy-metyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)-5-pyrrolidin-1-ylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M110) (0,41 g, 0,66 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (239 mg, 86 %).

MS (ISP) 417,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 202 °C.

Príklad 134

7-(Izobutylmetylamino)-8-metyl-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (5-(izobutylmetylamino)-4-metyl-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamino}fenyl)karbamovej kyseliny (príklad M109) (0,33 g, 0,62 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (136 mg, 53 %).

MS (ISP) 417,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 187 °C.

Príklad 135

8-Metyl-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-7-pyrrolidin-1-yl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón





Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (4-metyl-2-{3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionyl-amino}-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad M111) (0,33 g, 0,64 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (223 mg, 87 %).

MS (ISP) 401,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 211 °C.

#### Príklad 136

4-[3-(5-Dimetylamínometyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamíno)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]-diazepin-2-ón

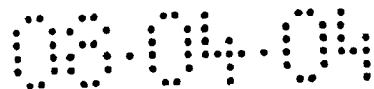
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamíno)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 117) (300 mg, 0,62 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následnou reakciou zodpovedajúceho chloridu s dimetylamínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získaná ako svetlohnedá pevná látka (110 mg, 35 %).

MS (ISP) 514,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 182 °C.

#### Príklad 137

8-(Izobutylmetylamíno)-4-oxo-2-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 2-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-(izobutylmetylamíno)-4-oxo-



4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-karbonitrilu (príklad 111) (200 mg, 0,45 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následnou reakciou zodpovedajúceho chloridu s pyrrolidínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (140 mg, 63 %).  
MS (ISP) 497,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 174 °C.

#### Príklad 138

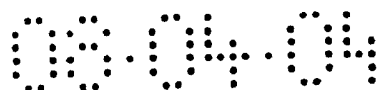
7-(Izobutylmetylamíno)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl[1,2,3]-triazol-1-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]-diazepín-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamíno)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-ónu (príklad 117) (300 mg, 0,62 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následnou reakciou zodpovedajúceho chloridu s pyrrolidínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetlooranžová pena (80 mg, 24 %).  
MS (ISP) 540,5 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Príklad 139

7-(Izobutylmetylamíno)-8-metyl-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamíno)-8-metyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-ónu (príklad 132) (200 mg, 0,46 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne



a následnou reakciou zodpovedajúceho chloridu s pyrrolidínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (50 mg, 22 %).

MS (ISP) 486,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 177 °C.

#### Príklad 140

8-(Izobutylmetylamíno)-2-(3-{5-[(izobutylmetylamíno)metyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}fenyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]-diazepín-7-karbonitril

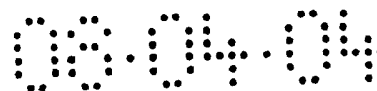
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 2-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-(izobutylmetylamíno)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-karbonitrilu (príklad 111) (220 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následnou reakciou zodpovedajúceho chloridu s N-izobutylmetylamínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (100 mg, 39 %).

MS (ISP) 513,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 169 °C.

#### Príklad 141

7-(Izobutylmetylamíno)-4-(3-{5-[(izopropylmetylamíno)metyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}fenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamíno)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-ónu (príklad 117) (260 mg, 0,53 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu s N-izopropylmetylamínom v DMF podľa metódy opísanej v



príklade 45. Získaná ako svetlohnedá pevná látka (70 mg, 24 %).

MS (ISP) 542,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 157 °C.

#### Príklad 142

8-Chlór-4-[3-(5-cyklopentylamínometyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

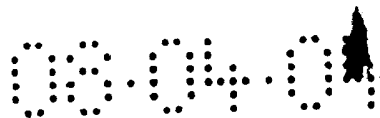
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 96) (220 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu s cyklopentylamínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (170 mg, 67 %).

MS (ISP) 506,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 174 °C.

#### Príklad 143

4-(3-{5-[(Cyklopropylmetylamino)metyl][1,2,3]triazol-1-yl}-fenyl)-7-(izobutylmetylamino)-8-metyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamino)-8-metyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 132) (250 mg, 0,58 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu s cyklopropylmetylamínom v DMF podľa metódy opísanej v



príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (50 mg, 18 %).

MS (ISP) 486,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 184 °C.

#### Príklad 144

8-Chlór-7-(izobutylmetylamíno)-4-[3-(5-piperidin-1-ylmetyl-  
[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-  
ón

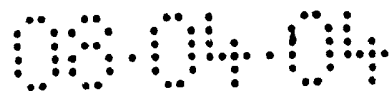
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 101) (220 mg, 0,49 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu s piperidínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získaná ako svetlohnedá pevná látka (250 mg, 99 %).

MS (ISP) 520,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 169 °C.

#### Príklad 145

8-Chlór-4-{3-[5-(izopropylamínometyl)[1,2,3]triazol-1-yl]-  
fenyl}-7-(izopropylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]-  
diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 96) (220 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu s izopropylamínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (160 mg, 67 %).



MS (ISP) 480,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 208 °C.

Príklad 146

8-Chlór-7-(izopropylmetylamíno)-4-[3-(5-{[(2-metoxetyl)-metylamíno]metyl}[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

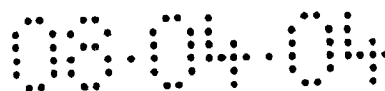
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 96) (220 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu s N-(2-metoxetyl)metylamínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (120 mg, 47 %).

MS (ISP) 510,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 119 °C.

Príklad 147

8-Chlór-4-(3-{5-[(cyklopropylmetylamíno)metyl][1,2,3]triazol-1-yl}fenyl)-7-(izopropylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 96) (220 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu s aminometylcyklopropánom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získaná ako svetlohnedá pevná látka (150 mg, 61 %).



MS (ISP) 592,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 151 °C.

#### Príklad 148

8-Chlór-7-(izopropylmetylamino)-4-(3-{5-[(izopropylmetyl-  
amino)metyl][1,2,3]triazol-1-yl}fenyl)-1,3-dihydrobenzo[b]-  
[1,4]diazepin-2-ón

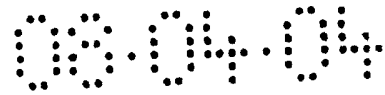
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-4-[3-(5-  
hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-  
(izopropylmetylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu  
(príklad 96) (220 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v  
dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu  
s N-izopropylmetylamínom v DMF podľa metódy opísanej v  
príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (120 mg, 49  
%).

MS (ISP) 494,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 180 °C.

#### Príklad 149

8-Chlór-4-(3-{5-[(izobutylmetylamino)metyl][1,2,3]triazol-1-  
yl}fenyl)-7-(izopropylmetylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]-  
diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-4-[3-(5-  
hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-  
(izopropylmetylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu  
(príklad 96) (220 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v  
dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu  
s N-izobutylmetylamínom v DMF podľa metódy opísanej v  
príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (190 mg, 75  
%).



MS (ISP) 508,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 182 °C.

Príklad 150

4-[3-(5-Dimetylamínometyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamíno)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]-diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamíno)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 119) (200 mg, 0,42 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu s dimetylamínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (80 mg, 38 %).

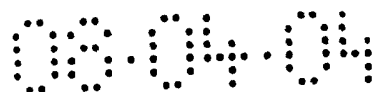
MS (ISP) 500,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 197 °C.

Príklad 151

7-(Izopropylmetylamíno)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]-diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamíno)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 119) (200 mg, 0,42 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu s pyrrolidínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (140 mg, 63 %).





MS (ISP) 526,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 175 °C.

Príklad 152

7-(Izopropylmetylamíno)-4-(3-{5-[(izopropylmetylamíno)metyl]-  
[1,2,3]triazol-1-yl}fenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydro-  
benzo[b][1,4]diazepin-2-ón

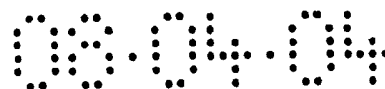
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 4-[3-(5-hydroxy-  
metyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamíno)-8-  
trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad  
119) (220 mg, 0,47 mmol) reakciou s tionylchloridom v  
dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu  
s N-izopropylmetylamínom v DMF podľa metódy opísanej v  
príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (110 mg, 45  
%).

MS (ISP) 528,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 182 °C.

Príklad 153

4-(3-{5-[(Cyklopropylmetylamíno)metyl][1,2,3]triazol-1-yl}-  
fenyl)-7-(izopropylmetylamíno)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydro-  
benzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 4-[3-(5-hydroxy-  
metyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamíno)-8-  
trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad  
119) (210 mg, 0,44 mmol) reakciou s tionylchloridom v  
dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu  
s aminometylcyklopropánom v DMF podľa metódy opísanej v  
príklade 45. Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (110 mg, 47  
%).



MS (ISP) 526,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 152 °C.

#### Príklad 154

8-Chlór-4-[3-(5-cyklopropylamínometyl[1,2,3]triazol-1-yl)-fenyl]-7-(izopropylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]-diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 96) (220 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu s cyklopropylamínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (40 mg, 17 %).

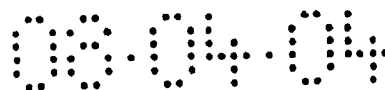
MS (ISP) 478,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 144 °C.

#### Príklad 155

4-{3-[5-(Izopropylamínometyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}-7-(izopropylmetylamíno)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamíno)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 119) (236 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu s izopropylamínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (100 mg, 39 %).

MS (ISP) 514,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 191 °C.



Príklad 156

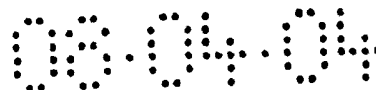
8-Chlór-4-{3-[5-(izobutylamínometyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}-7-(izopropylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamíno)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 96) (220 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu s izobutylamínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (160 mg, 65 %).  
MS (ISP) 494,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 182 °C.

Príklad 157

4-[3-(5-Cyklopropylamínometyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamíno)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamíno)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 119) (236 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu s cyklopropylamínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (70 mg, 27 %).  
MS (ISP) 512,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 178 °C.



#### Príklad 158

7-(Izobutylmetylamíno)-8-metyl-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl-  
[1,2,4]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-  
ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 4-[3-(5-hydroxy-  
metyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamíno)-8-  
metyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-ónu (príklad 132)  
(180 mg, 0,42 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne  
a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu s  
pyrrolidínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa  
sa ako nie celkom biela pevná látka (106 mg, 52 %).

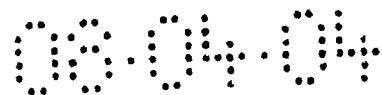
MS (ISP) 486,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 164 °C.

#### Príklad 159

4-[3-(5-Cyklopropylamínometyl[1,2,4]triazol-1-yl)fenyl]-7-  
(izobutylmetylamíno)-8-metyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-  
2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 4-[3-(5-hydroxy-  
metyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamíno)-8-  
metyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepín-2-ónu (príklad 132)  
(180 mg, 0,42 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne  
a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu  
s cyklopropylamínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45.  
Získa sa ako svetložltá pevná látka (108 mg, 55 %).

MS (ISP) 472,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 114 °C.



Príklad 160

8-Chlór-7-izopropylamíno-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-  
1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (4-chlór-5-izopropylamíno-2-(3-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-3-oxopropionylamíno}fenyl)karbamovej kyseliny (príklad M112) (0,16 g, 0,31 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (120 mg, 93 %).

MS (ISP) 409,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 225 °C.

Príklad 161

8-Chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-izopropylamíno-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (RS)-[4-chlór-5-izopropylamíno-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,3]triazol-1-yl]fenyl}propionylamíno)-fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M113) (0,37 g, 0,60 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (209 mg, 82 %).

MS (ISP) 425,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 250 °C.

Príklad 162

8-Chlór-7-(metylpropylamíno)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,4]-triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (RS)-[4-chlór-5-(metylpropylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,4]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbámovej kyseliny (príklad M114) (1,47 g, 2,29 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (1,0 g, 99 %).

MS (ISP) 439,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 192 °C.

#### Príklad 163

8-Chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,4]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (RS)-[4-chlór-5-(izobutylmetylamino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,4]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M115) (0,61 g, 0,93 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získaná ako svetlohnedá pevná látka (290 mg, 69 %).

MS (ISP) 453,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 195 °C.

#### Príklad 164

8-Chlór-7-(metylpropylamino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl[1,2,4]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-7-(metylpropylamino)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,4]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 162) (220 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu s pyrrolidínom



v DMF podľa metódy opisanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (114 mg, 46 %).

MS (ISP) 492,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 183 °C.

#### Príklad 165

8-Chlór-7-(izobutylmetylamino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl[1,2,4]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

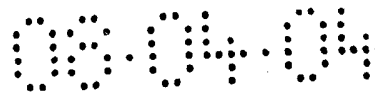
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,4]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 163) (200 mg, 0,44 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu s pyrrolidínom v DMF podľa metódy opisanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (99 mg, 44 %).

MS (ISP) 506,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 164 °C.

#### Príklad 166

8-Chlór-4-[3-(5-dimetylamínometyl[1,2,4]triazol-1-yl)fenyl]-7-(metylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-7-(metylpropylamino)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,4]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 162) (220 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu s dimetylamínom v DMF podľa metódy opisanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (93 mg, 540 %).



MS (ISP) 466,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 170 °C.

#### Príklad 167

8-Chlór-4-[3-(5-cyklopropylamínometyl[1,2,4]triazol-1-yl)fenyl]-7-(metylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z 8-chlór-7-(metylpropylamino)-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,2,4]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 162) (220 mg, 0,50 mmol) reakciou s tionylchloridom v dichlórmetáne a následným spracovaním zodpovedajúceho chloridu s cyklopropylamínom v DMF podľa metódy opísanej v príklade 45. Získa sa ako svetložltá pevná látka (95 mg, 40 %).

MS (ISP) 478,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 123 °C.

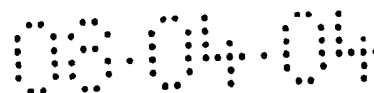
#### Príklad 168

4-[3-Hydroxymetyl[1,2,4]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamino)-8-metyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Pripraví sa z (RS)-[5-(izobutylmetylamino)-4-metyl-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,2,4]triazol-1-yl]fenyl}propionylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (príklad M116) (0,96 g, 1,51 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (480 mg, 73 %).

MS (ISP) 433,6 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 191 °C.





Príklad 169

7-(Metylpropylamino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {5-(metylpropylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionylamino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M117) (0,31 g, 0,55 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (192 mg, 78 %).

MS (ISP) 443,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 185 °C.

Príklad 170

7-(Metylpropylamino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {5-(metylpropylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionylamino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M118) (0,33 g, 0,59 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (115 mg, 44 %).

MS (ISP) 443,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 147 °C.

Príklad 171

7-(Izobutylmetylamino)-4-(3-pyrazol-1-ylfenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {5-(izobutylmetylamino)-2-[3-oxo-3-(3-pyrazol-1-ylfenyl)-propionylamino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M119) (0,49 g, 0,85 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (324 mg, 83 %).

MS (ISP) 454,4 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 182 °C.

#### Príklad 172

4-[8-(Izopropylmetylamino)-4-oxo-7-trifluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridín-2-karbonitril

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-5-(izopropylmetylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (príklad M120) (0,67 g, 1,29 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (210 mg, 41 %).

MS (ISP) 400,3 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 189 °C.

#### Príklad 173

8-Chlór-7-(izobutylmetylamino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {4-chlór-5-(izobutylmetylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)propionylamino]fenyl}karbamovej kyseliny (príklad M121) (0,76 g, 1,41 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetlooranžová pevná látka (530 mg, 89 %).



MS (ISP) 423,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 213 °C.

Príklad 174

7-(Izobutylmetylamino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)-8-tri-  
fluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Prípraví sa z {5-(izobutylmetylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)propionylamino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M122) (0,50 g, 0,87 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získaná ako svetlohnedá pevná látka (350 mg, 88 %).  
MS (ISP) 457,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 198 °C.

Príklad 175

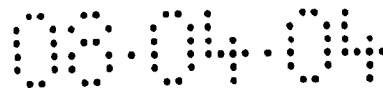
8-Chlór-7-(izobutylmetylamino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-  
1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru {4-chlór-5-(izobutylmetylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionylamino]fenyl}karbamovej kyseliny (príklad M123) (0,17 g, 0,31 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (100 mg, 75 %).

MS (ISP) 423,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 85 °C.

Príklad 176

7-(Izobutylmetylamino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-8-tri-  
fluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {5-(izobutylmetylamino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-fenyl)propionylamino]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M124) (0,44 g, 0,77 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získaná ako svetlohnedá pevná látka (170 mg, 49 %).

MS (ISP) 457,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 202 °C.

#### Príklad 177

4-(3-Imidazol-1-ylfenyl)-7-izobutylamino-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-5-izobutylamino-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M125) (0,43 g, 0,77 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (260 mg, 76 %).

MS (ISP) 442,4 [(M+H)]; t.t. 221 °C.

#### Príklad 178

8-Chlór-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-7-izobutylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru {4-chlór-2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-5-izobutylamínofenyl}karbamovej kyseliny (príklad M126) (0,33



g, 0,63 mmol) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (240 mg, 94 %). MS (ISP) 408,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 212 °C.

#### Príklad 179

8-Chlór-7-(izobutylamíno)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru {4-chlór-5-(izobutylamíno)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionylamíno]fenyl}karbamovej kyseliny (príklad M127) (0,22 g, 0,42 mmol) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (90 mg, 53 %).

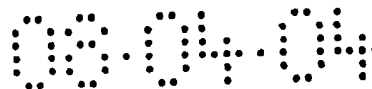
MS (ISP) 407,3 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 249 °C.

#### Príklad 180

7-(Izobutylamíno)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru {5-(izobutylamíno)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)propionylamíno]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M128) (0,34 g, 0,61 mmol) spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získaná ako svetlohnedá pevná látka (150 mg, 56 %).

MS (ISP) 443,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 212 °C.



Príklad 181

8-Chlór-7-(izobutylamíno)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru {4-chlór-5-(izobutylamíno)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)propionylamíno]fenyl}karbamovej kyseliny (príklad M129) (0,39 g, 0,74 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetlooranžová pevná látka (270 mg, 89 %).

MS (ISP) 407,3 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 222 °C.

Príklad 182

7-(Izobutylamíno)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru {5-(izobutylamíno)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)propionylamíno]-4-trifluórmetylfenyl}karbamovej kyseliny (príklad M130) (0,43 g, 0,77 mmol) spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získaná ako svetlohnedá pevná látka (270 mg, 61 %).

MS (ISP) 441,3 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 191 °C.

Príklad 183

8-Chlór-7-(etylmetylamíno)-4-[3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón



Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru [2-amino-4-chlór-5-(etylmetylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (0,15 g) (príklad J7) a 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yl-oxymetyl)thiazol-2-yl]fenyl]propiónovej kyseliny (0,23 g) (príklad K27) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,14 g).

MS (ISN) 439,2 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 136 až 137 °C.

#### Príklad 184

8-Chlór-4-[3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl)fenyl]-7-(metylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

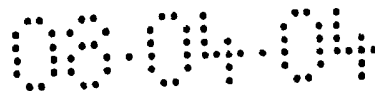
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru [2-amino-4-chlór-5-(metylpropylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (0,16 g) (príklad J8) a 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yl-oxymetyl)thiazol-2-yl]fenyl]propiónovej kyseliny (0,23 g) (príklad K27) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,10 g).

MS (ISN) 453,2 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 211 až 213 °C.

#### Príklad 185

8-Chlór-4-[3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru [2-amino-4-chlór-5-(izopropylmetylamino)fenyl]karbamovej



kyseliny (0,17 g) (príklad J26) a 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydro-  
pyran-2-yloxymetyl)thiazol-2-yl]fenyl]propiónovej kyseliny  
(príklad K27) (0,23 g) podľa všeobecného postupu M. V získanom  
materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa  
cyklizácia spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného  
postupu N. Získa sa ako svetlohnedá pevná látka (0,05 g).

MS (ISP) 455,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 193 až 195 °C.

#### Príklad 186

8-Chlór-4-[3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl)fenyl]-7-(izobutyl-  
metylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru  
[2-amino-4-chlór-5-(izobutylmetylamino)fenyl]karbamovej  
kyseliny (0,23 g) (príklad J27) a 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydro-  
pyran-2-yloxymetyl)oxazol-2-yl]fenyl]propiónovej kyseliny  
(0,32 g) (príklad K27) podľa všeobecného postupu M. V získanom  
materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa  
cyklizácia spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného  
postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,06 g).

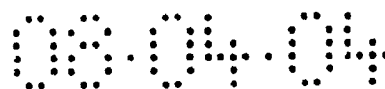
MS (ISP) 469,1 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 135 až 136 °C.

#### Príklad 187

8-Chlór-7-(etylmetylamino)-4-[3-(4-hydroxymetyloxazol-2-yl)-  
fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru  
[2-amino-4-chlór-5-(etylmetylamino)fenyl]karbamovej kyseliny  
(0,15 g) (príklad J7) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-[3-[4-(tetra-  
hydropyran-2-yloxymetyl)oxazol-2-yl]fenyl]propiónovej kyseliny





(0,22 g) (príklad K11) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,10 g).

MS (ISN) 423,1 [(M-H)<sup>+</sup>]; t.t. 165 až 166 °C.

#### Príklad 188

8-Chlór-4-[3-(4-hydroxymetyloxazol-2-yl)fenyl]-7-(metylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

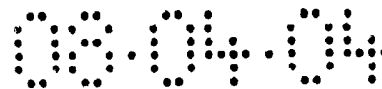
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-4-chlór-5-(metylpropylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (0,16 g) (príklad J8) a *tert*-butylesteru 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)oxazol-2-yl]fenyl]propiónovej kyseliny (0,22 g) (príklad K11) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,10 g).

MS (ISP) 437,2 [(M-H)<sup>+</sup>]; t.t. 166 až 167 °C.

#### Príklad 189

8-Chlór-4-[3-(4-hydroxymetyloxazol-2-yl)fenyl]-7-(izopropylmetylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-4-chlór-5-(izopropylmetylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (0,17 g) (príklad J26) a *tert*-butylesteru 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)oxazol-2-yl]fenyl]propiónovej kyseliny (0,22 g) (príklad K11) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční



sa cyklizácia spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,05 g).

MS (ISP) 439,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 143 až 145 °C.

#### Príklad 190

8-Chlór-4-[3-(4-hydroxymetyloxazol-2-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amino-4-chlór-5-(izobutylmetylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (0,23 g) (príklad J27) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)oxazol-2-yl]fenyl]propiónovej kyseliny (0,31 g) (príklad K11) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,18 g).

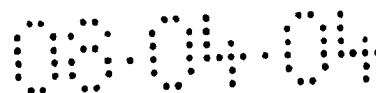
MS (ISP) 453,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 166 až 167 °C.

#### Príklad 191

8-Chlór-7-dimetylamino-4-[3-(4-metylaminometyltiazol-2-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

a) 8-Chlór-4-[3-(4-chlórometyltiazol-2-yl)fenyl]-7-dimetylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zmes 8-chlór-7-dimetylamino-4-[3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (0,38 g) (príklad 19) a tionylchloridu (0,1 ml) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sa zahrieva na teplotu 40 °C počas 2 hodín. Heterogénna zmes sa odparí vo



vákuu a zvyšok sa tritureuje s AcOEt a získa sa zlúčenina uvedená v názve (0,44 g) ako svetlohnedá pevná látka, MS (ISP) 445,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) 8-Chlór-7-dimetylamino-4-[3-(4-metylamínometyltiazol-2-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

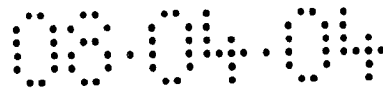
Zmes 8-chlór-4-[3-(4-chlórometyltiazol-2-yl)fenyl]-7-dimetylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (89 mg) a KI (3 mg) v 8M roztoku metylamínu v EtOH (1 ml) sa mieša pri teplote 20 °C počas 20 hodín. Pridá sa voda (25 ml) a pH zmesi sa upraví na 11 pridaním 2N NaOH. Zrazenina sa zoberie filtráciou a čistí sa chromatografiou na silikagéli za použitia MeOH ako eluentu. Produkt sa mieša s 20% vodným MeOH (10 ml) a pevná látka sa izoluje filtráciou a získa sa zlúčenina uvedená v názve (49 mg) ako žltý prášok.

MS (ISP) 440,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 129 až 130 °C.

Príklad 192

8-Chlór-7-dimetylamino-4-[3-(4-morfolin-4-ylmetyltiazol-2-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zmes 8-chlór-4-[3-(4-chlórometyltiazol-2-yl)fenyl]-7-dimetylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (89 mg) (príklad 191a), morfolínu (0,17 ml) a KI (3 mg) v EtOH (0,5 ml) sa mieša pri teplote 60 °C počas 3 hodín. Do studeného roztoku sa pridá voda (25 ml) a zrazenina sa zoberie filtráciou a čistí sa chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/acetón (1:1) ako eluentu. Produkt sa mieša s 20% vodným MeOH (20 ml), pH zmesi sa upraví na 11 pridaním 1N NaOH a pevná látka sa nasledovne izoluje



filtráciou a získa sa zlúčenina uvedená v názve (55 mg) ako žltý prášok.

MS (ISP) 496,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 138 až 143 °C.

#### Príklad 193

8-Chlór-7-dimetylamino-4-[3-(2-hydroxymetyltiazol-4-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

a) 4-(3-Brómoacetylphenyl)-8-chlór-7-dimetylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Roztok terc-butylesteru 3-oxo-3-[3-(2-bróm-1,1-dimetoxyetyl)fenyl]propiónovej kyseliny (2,34 g) (príklad K28) a terc-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-dimetylamino)karbamovej kyseliny (príklad J2) (1,57 g) v toluéne (16 ml) sa zahrieva na teplotu 100 °C počas 5 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a surový produkt sa čistí chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (1:20) ako eluentu. Roztok čisteného materiálu (2,4 g) v zmesi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA (1:1, 30 ml) sa mieša pri 20 °C počas 15 minút a potom sa odparí. Zvyškový olej sa rozpustí v AcOEt a roztok sa premyje s 1N HCl a solankou, suší sa a odparí. Zvyšok sa kryštalizuje zo zmesi AcOEt/EtO a získa sa 4-(3-brómoacetylphenyl)-8-chlór-7-dimetylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón ako svetlohnedá pevná látka.

b) 8-Chlór-7-dimetylamino-4-[3-(2-hydroxymetyltiazol-4-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zmes 4-(3-brómoacetylphenyl)-8-chlór-7-dimetylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (0,22 g) a 2-(terc-butyl-



karbonyloxy)tioacetamidu (0,11 g) v EtOH (3 ml) sa zahrieva na teplotu 80 °C počas 0,5 hodín. Roztok sa zriedi s AcOAt, premyje sa nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou, suší sa a odparí. Zvyšok sa mieša v zmesi MeOH (8 ml) a 1,5N KOH (8 ml) pri teplote 20 °C počas 20 minút. Pridá sa voda a vyzrážaný produkt sa zoberie filtráciou a získa sa zlúčenina uvedená v názve (0,9 g) ako žltý prášok.

MS (ISP) 427,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 176 až 178 °C.

#### Príklad 194

4-[3-(2-Amínotiazol-4-yl)fenyl]-8-chlór-7-dimetylamíno-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zmes 4-(3-brómoacetylphenyl)-8-chlór-7-dimetylamíno-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (0,73 g) (príklad 193a) a tiomočoviny (0,13 g) v THF (10 ml) sa zahrieva na 60 °C počas 15 minút. Zmes sa zriedi s AcOEt a premyje sa nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou. Organická vrstva sa suší a odparí a zvyšok sa mieša s CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a získa sa zlúčenina uvedená v názve (0,14 g) ako žltá pevná látka.

MS (ISN) 410,2 [(M-H)<sup>+</sup>]; t.t. 247 až 248 °C.

#### Príklad 195

8-Chlór-7-dimetylamíno-4-[3-(2-etylaminotiazol-4-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zmes 4-(3-brómoacetylphenyl)-8-chlór-7-dimetylamíno-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (130 mg) (príklad 193a) a N-etyltiomočoviny (31 mg) v THF (3 ml) sa zahrieva na 60 °C počas 15 minút. Zmes sa zriedi s AcOEt a premyje sa s



nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou. Organická vrstva sa suší a odparí a zvyšok sa čistí chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:1) ako eluentu. Čistený produkt sa tritureje s Et<sub>2</sub>O a získa sa zlúčenina uvedená v názve (24 mg) ako žltá pevná látka.

MS (ISP) 440,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 122 až 123 °C.

#### Príklad 196

N-{4-[3-(7-Chlór-8-dimetylamino-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo-  
[b][1,4]diazepin-2-yl)fenyl]thiazol-2-yl}guanidín

Zmes 4-(3-brómacetylphenyl)-8-chlór-7-dimetylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (130 mg) (príklad 193a) N-amidinotiomočoviny (35 mg) v THF (3 ml) sa zahrieva na teplotu 60 °C počas 1 hodiny. Zmes sa zriedi s AcOEt a premyje sa s nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou. Organická vrstva sa suší a odparí a zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/MeOH (20:1) ako eluentu. Čistený produkt sa kryštalizuje z acetónu a získa sa zlúčenina uvedená v názve (22 mg) ako žltá pevná látka.

MS (ISP) 454,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 221 °C, rozklad.

#### Príklad 197

8-Chlór-7-dimetylamino-4-{3-[2-(pyridin-4-ylamino)thiazol-4-yl]fenyl}-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zmes 4-(3-brómacetylphenyl)-8-chlór-7-dimetylamino-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (130 mg) (príklad 193a) a 1-(4-pyridyl)-2-tiomočoviny (46 mg) v THF (3ml) sa zahrieva na



60 °C počas 45 minút. Zmes sa zriedi s AcOEt a premyje sa s nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou. Organická vrstva sa suší a odparí a zvyšok sa trituruje s Et<sub>2</sub>O a získa sa zlúčenina uvedená v názve.

MS (ISP) 489,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 231 až 234 °C.

#### Príklad 198

8-Chlór-4-[3-(2-metyloxazol-4-yl)fenyl]-7-(metylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

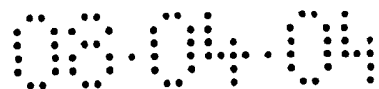
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amino-4-chlór-5-(metylpropylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (0,16 g) (príklad J8) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-[3-(2-metyloxazol-4-yl)fenyl]propiónovej kyseliny (0,17 g) (príklad K29) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,07 g).

MS (ISP) 423,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 163 až 164 °C.

#### Príklad 199

4-[3-(4-Hydroxymetyltiazol-2-yl)fenyl]-8-metyl-7-(metylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amino-4-metyl-5-(metylpropylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (0,21 g) (príklad J24) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yl)oxymetyl]tiazol-2-yl]fenyl]propiónovej kyseliny (príklad K27) (0,31 g) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční



sa cyklizácia spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,09 g).

MS (ISP) 435,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 222 až 224 °C.

#### Príklad 200

4-[3-(4-Hydroxymetyloxazol-2-yl)fenyl]-8-metyl-7-(metylpropylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru [2-amino-4-metyl-5-(metylpropylamino)fenyl]karbamovej kyseliny (0,21 g) (príklad J24) a *tert*-butylesteru 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)oxazol-2-yl]fenyl]propiónovej kyseliny (príklad K11) (0,31 g) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,16 g).

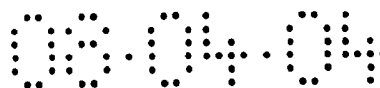
MS (ISP) 419,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 200 až 202 °C.

#### Príklad 201

7-Dimetylamino-4-[3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluór-metylfenyl)karbamovej kyseliny (0,16 g) (príklad J6) a *tert*-butylesteru 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)tiazol-2-yl]fenyl]propiónovej kyseliny (príklad K27) (0,23 g) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,12 g).





MS (ISP) 461,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 198 až 199 °C.

#### Príklad 202

7-Dimetylamino-4-[3-(4-hydroxymetyloxazol-2-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (0,16 g) (príklad J6) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)oxazol-2-yl]fenyl]propiónovej kyseliny (0,22 g) (príklad K11) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,11 g).

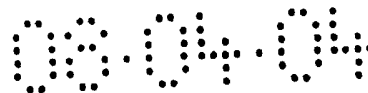
MS (ISP) 445,0 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 197 až 198 °C.

#### Príklad 203

4-[3-(4-Hydroxymetyltiazol-2-yl)fenyl]-7-(metylpropylamino)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amino-5-(metylpropylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (0,17 g) (príklad J35) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)tiazol-2-yl]fenyl]propiónovej kyseliny (príklad K27) (0,23 g) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,06 g).

MS (ISP) 489,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 177 až 180 °C.



#### Príklad 204

7-Dimetylamino-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,3,4]tiadiazol-2-yl)-fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

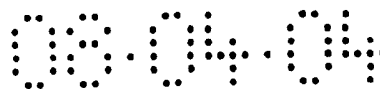
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluór-metylfenyl)karbamovej kyseliny (0,16 g) (príklad J6) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,3,4]tiadiazol-2-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (0,23 g) (príklad K30) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (0,06 g).

MS (ISP) 462,1[(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 242 až 246 °C.

#### Príklad 205

7-Dimetylamino-4-{3-[5-(2-hydroxyetyl)[1,3,4]tiadiazol-2-yl]-fenyl}-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (0,16 g) (príklad J6) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl][1,3,4]tiadiazol-2-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (0,24 g) (príklad K31) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (0,06 g).



MS (ISN) 474,2 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 234 až 237 °C.

#### Príklad 206

7-Dimetylamino-4-[3-(5-hydroxymetyl[1,3,4]oxadiazol-2-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (1,44 g) (príklad J6) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)[1,3,4]oxadiazol-2-yl]fenyl}-propiónovej kyseliny (2,17 g) (príklad K32) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (0,88 g).

MS (ISP) 463,2 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>].

#### Príklad 207

7-Dimetylamino-4-{3-[5-(2-hydroxyetyl)[1,3,4]oxadiazol-2-yl]fenyl}-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (0,16 g) (príklad J6) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl][1,3,4]oxadiazol-2-yl]fenyl)propiónovej kyseliny (0,23 g) (príklad K33) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (0,88 g).



MS (ISP) 460,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 237 °C, rozklad.

Príklad 208

7-Dimetylamino-4-(3-oxazol-4-ylfenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluór-metylfenyl)karbamovej kyseliny (96 mg) (príklad J6) a *terc*-butylesteru 3-(3-oxazol-4-ylfenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny (103 mg) (príklad K34) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (50 mg).

MS (ISP) 415,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 218 až 219 °C.

Príklad 209

7-Dimetylamino-4-(3-tiazol-4-ylfenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (96 mg) (príklad J6) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-(3-tiazol-4-ylfenyl)propiónovej kyseliny (109 mg) (príklad K35) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (61 mg).

MS (ISP) 431,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 200 °C, rozklad.



#### Príklad 210

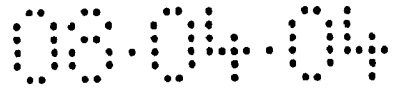
7-Dimetylamino-4-[3-(2-metyloxazol-4-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (0,16 g) (príklad J6) a *tert*-butylesteru 3-[3-(2-metyloxazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (0,18 g) (príklad K29) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,04 g).  
MS (ISP) 429,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 192 až 193 °C.

#### Príklad 211

7-Dimetylamino-4-[3-(5-metyloxazol-4-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (0,16 g) (príklad J6) a *tert*-butylesteru 3-[3-(5-metyloxazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (0,18 g) (príklad K36) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,13 g).  
MS (ISP) 429,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 238 až 239 °C.



Príklad 212

7-Dimetylamino-4-[3-(2-metyl-5-propyloxazol-4-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (80 mg) (príklad J6) a *terc*-butylesteru 3-[3-(2-metyl-5-propyloxazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (103 mg) (príklad K37) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (20 mg).

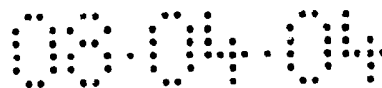
MS (ISP) 471,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 211 až 212 °C.

Príklad 213

7-Dimetylamino-4-[3-(5-metyltiazol-4-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (0,16 g) (príklad J6) a *terc*-butylesteru 3-[3-(5-metyltiazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (0,19 g) (príklad K38) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,06 g).

MS (ISP) 445,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 214 až 215 °C.



Príklad 214

7-Dimetylamino-4-[3-(2,5-dimetyltiazol-4-yl)fenyl]-8-tri-fluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

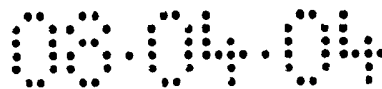
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (48 mg) (príklad J6) a *tert*-butylesteru 3-[3-(2,5-metyltiazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (50 mg) (príklad K39) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (38 mg). MS (ISP) 459,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 208 až 209 °C.

Príklad 215

7-Dimetylamino-4-[3-(2-hydroxymetyltiazol-4-yl)fenyl]-8-tri-fluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

a) 4-(3-Brómoacetylfenyl)-7-dimetylamino-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Roztok *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (príklad J6) (0,32 g) a *tert*-butylesteru 3-oxo-3-[3-(2-brómo-1,1-dimetoxyetyl)fenyl]-propiónovej kyseliny (0,43 g) (príklad K28) v toluéne (3 ml) sa zahrieva na 100 °C počas 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a surový produkt sa čistí chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/hexán (1:3) ako eluentu. Roztok čisteného materiálu (0,57 g) v zmesi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA (1:1, 7 ml) sa



mieša pri 20 °C počas 15 minút a potom sa odparí. Zvyškový olej sa rozpustí v AcOEt a roztok sa premyje s 1N HCl a solankou, suší sa a po odparení sa získa surový 4-(3-brómoacetylfenyl)-7-dimetylamino-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón (0,22 g) ako svetlohnedá pevná látka.

b) 7-Dimetylamino-4-[3-(2-hydroxymetyltiazol-4-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zmes 4-(3-brómoacetylfenyl)-7-dimetylamino-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (0,40 g) a 2-(terc-butylkarbonyloxy)tioacetamidu (0,21 g) v EtOH (5 ml) sa zahrieva na 80 °C počas 0,5 hodiny. Roztok sa zriedi s AcOEt, premyje sa nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> a solankou, suší sa a odparí. Zvyšok sa mieša v zmesi MeOH (5 ml) a 1,5N KOH (5 ml) pri teplote 20 °C počas 20 minút. Pridá sa voda a vyzrážaný produkt sa zoberie filtráciou a čistí sa chromatografiou na silikagéli za použitia AcOEt ako eluentu a získa sa zlúčenina uvedená v názve (0,01 g) ako žltá pevná látka.

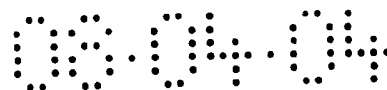
MS (ISP) 461,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

Príklad 216

7-Dimetylamino-4-[3-(2-hydroxymetyl-5-metyltiazol-4-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluór-metylfenyl)karbamovej kyseliny (0,16 g) (príklad J6) a terc-butylesteru 3-oxo-3-{3-[5-metyl-2-(tetrahydropyran-2-yloxy)metyl]tiazol-4-yl}fenyl}-





propiónovej kyseliny (0,26 g) (príklad K40) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako svetložltá pevná látka (0,11 g).

MS (ISP) 475,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 190 až 193 °C.

#### Príklad 217

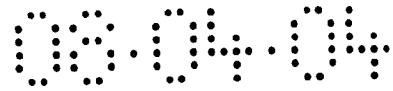
7-Dimetylamino-4-[3-(2-hydroxymetyl-5-propyltiazol-4-yl)-fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (79 mg) (príklad J6) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-{3-[5-propyl-2-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)thiazol-4-yl]fenyl}-propiónovej kyseliny (138 mg) (príklad K41) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (45 mg).  
MS (ISP) 503,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 112 až 114 °C.

#### Príklad 218

7-Dimetylamino-4-[3-(5-hydroxymetyl-2-metyltiazol-4-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (0,16 g) (príklad J6) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-{3-[2-metyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)thiazol-4-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (0,26 g) (príklad K42) podľa



všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,11 g).

MS (ISN) 473,0 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 226 až 227 °C.

#### Príklad 219

7-Dimetylamino-4-[3-(5-hydroxymetyltiazol-4-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

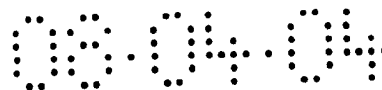
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z terc-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (0,16 g) (príklad J6) a terc-butylesteru 3-oxo-3-{[5-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)thiazol-4-yl]fenyl}propiónovej kyseliny (0,25 g) (príklad K43) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako nie celkom biela pevná látka (0,08 g).

MS (ISN) 459,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Príklad 220

4-(3-{5-[(Cyklopropylmetylamino)metyl]thiazol-4-yl}fenyl)-7-dimetylamino-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zmes 7-dimetylamino-4-[3-(5-hydroxymetyltiazol-4-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ónu (príklad 219) (65 mg) a tionylchloridu (0,015 ml) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3 ml) sa mieša pri 20 °C počas 1 hodiny. Heterogénna zmes



sa odparí vo vákuu a zvyšok sa suspenduje v EtOH (0,5 ml). Pridá sa amínometylcyklopropán (0,12 ml) a KI (3 mg) a zmes sa mieša pri 80 °C počas 5 hodín. Zmes sa odparí vo vákuu a zvyšok sa čistí chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi AcOEt/MeOH (50:1) ako eluentu. Vzniknutý produkt sa mieša s 20% vodným MeOH (10 ml), pH zmesi sa upraví na 11 pridaním 1N NaOH a pevná látka sa izoluje filtráciou a získa sa zlúčenina uvedená v názve (44 mg) ako nie celkom biela pevná látka.

MS (ISP) 514,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; 157 až 158 °C.

#### Príklad 221

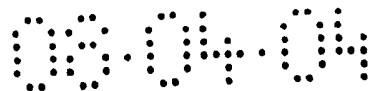
7-Dimetylamino-4-[3-(2-izopropyl-1H-imidazol-4-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *tert*-butylesteru (2-amino-5-dimetylamino-4-trifluórmetylfenyl)karbamovej kyseliny (0,13 g) (príklad J6) a *tert*-butylesteru 3-[3-(2-izopropyl-3H-imidazol-4-yl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (0,20 g) (príklad K44) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu získa sa ako nie celkom biela pevná látka (0,10 g).

MS (ISP) 456,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 150 °C, rozklad.

#### Príklad 222

4-[3-(5-Hydroxymetyl-[1,3,4]tiadiazol-2-yl)fenyl]-7-(metylpropylamino)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

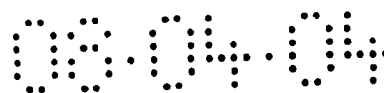


Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru [2-amino-5-(metylpropylamino)-4-trifluórmetylfenyl]karbamovej kyseliny (0,17 g) (príklad J35) a *terc*-butylesteru 3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydropyran-2-yloxy)metyl][1,3,4]tiadiazol-2-yl}fenyl}-propiónovej kyseliny (0,23 g) (príklad K30) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,02 g). MS (ISP) 490,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; t.t. 193 až 194 °C.

#### Príklad 223

8-Chlór-7-dimetylamino-4-{3-[5-(2-hydroxyetyl)[1,3,4]tiadiazol-2-yl}fenyl}-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví z *terc*-butylesteru (2-amino-4-chlór-5-dimetylamínofenyl)karbamovej kyseliny (príklad J1) (0,15) a surového *terc*-butylesteru 3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etyl][1,3,4]tiadiazol-2-yl}fenyl)-propiónovej kyseliny (0,24 g) (príklad K30) podľa všeobecného postupu M. V získanom materiáli sa odstráni chrániaca skupina a uskutoční sa cyklizácia spracovaním s TFA v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> podľa všeobecného postupu N. Získa sa ako žltá pevná látka (0,10 g). MS (ISN) 440,2 [(M-H)<sup>-</sup>]; t.t. 198 až 200 °C.



#### Príklad I

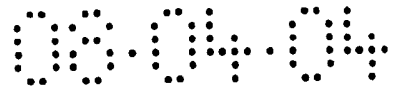
Obvyklým spôsobom sa pripravujú tablety nasledujúceho zloženia:

	<u>mg/tabletu</u>
Aktívna zložka	100
Prášková laktóza	95
Biely kukuričný škrob	35
Polyvinylpyrrolidón	8
Karboxymetylovaný sodný škrob	10
Stearát horečnatý	<u>2</u>
Hmotnosť tablety	250

#### Príklad II

Obvyklým spôsobom sa pripravujú tablety nasledujúceho zloženia:

	<u>mg/tabletu</u>
Aktívna zložka	200
Prášková laktóza	100
Biely kukuričný škrob	64
Polyvinylpyrrolidón	12
Karboxymetylovaný sodný škrob	20
Stearát horečnatý	<u>4</u>
Hmotnosť tablety	400



### Príklad III

Pripravujú sa kapsule s nasledujúcim zložením:

	<u>mg/kapsulu</u>
Aktívna zložka	50
Kryštalická laktóza	60
Mikrokryštalická celulóza	34
Mastenec	5
Stearát horečnatý	<u>1</u>
Hmotnosť naplnenej kapsule	150

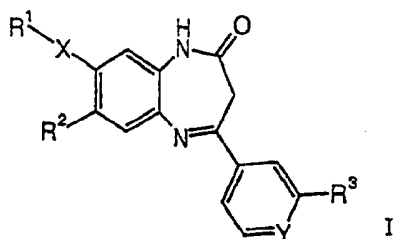
Aktívna zložka s vhodnou veľkosťou častíc, kryštalická laktóza a mikrokryštalická celulóza sa homogénne navzájom zmiešajú, preosejú a potom sa primieša mastenec a stearát horečnatý. Finálna zmes sa plní do tvrdých želatínových kapsulí vhodnej veľkosti.

08.04.04

PP 1363-22

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčeniny všeobecného vzorca I



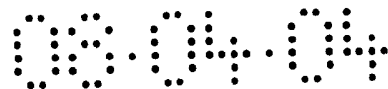
kde

X je jednoduchá väzba alebo etyndiylová skupina; kde  
v prípade, že X je jednoduchá väzba,

R<sup>1</sup> je kyanoskupina,  
halogén,  
nižší alkyl,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cykloalkyl,  
nižšia alkoxykupina,  
fluór-nížšia alkoxykupina  
fluór-nížší alkyl,

alebo je pyrrol-1-yl, ktorý je nesubstituovaný alebo je  
substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo  
skupiny, ktorú tvorí fluór, chlór, kyanoskupina, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-  
hydroxyskupina, fluór-nížší alkyl, nižší alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-nižšia  
alkoxykupina, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)O-R', -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR'R'', hydroxy-  
nižšia alkoxykupina a -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR'R'',

alebo je fenyl, ktorý je nesubstituovaný alebo je  
substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi vybranými zo  
skupiny, ktorú tvorí halogén, nižší alkyl, fluór-nížší alkyl,  
nižšia alkoxykupina, fluór-nížšia alkoxykupina a  
kyanoskupina;



- v prípade, že X je etyndiylová skupina,
- R<sup>1</sup> je fenyl, ktorý je nesubstituovaný alebo je substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvorí halogén, nižší alkyl, fluór-nižší alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cykloalkyl, nižšia alkoxykupina a fluór-nižšia alkoxykupina;
- R<sup>2</sup> je -NR'R'', fluór-nižšia alkoxykupina alebo 3-oxopiperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl alebo piperidin-1-yl, pričom tieto kruhy sú prípadne substituované R'';
- R' je vodík,  
nižší alkyl,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cykloalkyl,  
fluór-nižší alkyl alebo  
2-nižší alkoxy nižší alkyl;
- R'' je vodík,  
nižší alkyl,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cykloalkyl,  
fluór-nižší alkyl alebo  
2-nižší alkoxy nižší alkyl;  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-di-nižší alkylamínoskupina,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-morfolinyl,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-pyrrolidinyl,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-piperidinyl alebo  
3-hydroxy-nižší alkyl;
- Y je -CH= alebo =N-;
- R<sup>3</sup> je halogén,  
nižší alkyl,  
fluór-nižší alkyl,  
nižšia alkoxykupina,  
kyanoskupina,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-OR'',  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NR'R'',  
alebo je prípadne substituovaný päťčlenný aromatický heterocyklyl, ktorý môže byť substituovaný halogénom, fluór-





nižším alkylom, fluór-nižšou alkoxykupinou, kyanoskupinou,  $-(CH_2)_n-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$ , hydroxykupinou, nižšou alkoxykupinou, nižšou alkyltioskupinou alebo nižším alkylom, ktorý je prípadne substituovaný fluórom, hydroxykupinou, nižšou alkoxykupinou, kyanoskupinou alebo karbamoyloxyskupinou;

n je 0, 1, 2, 3 alebo 4;

a ich farmaceuticky prijateľné adičné soli.

2. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde X je jednoduchá väzba.

3. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde  $R^1$  je trifluórmetyl.

4. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde  $R^3$  je kyanoskupina.

5. Zlúčeniny podľa nároku 4, kde zlúčeniny sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí:

4-(4-oxo-8-pyrrolidin-1-yl-7-trifluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)pyridín-2-karbonitril,

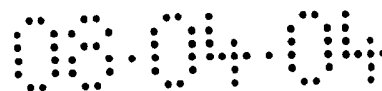
4-[8-(cyklopropylmetylamino)-4-oxo-7-trifluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridín-2-karbonitril,

4-[8-(cyklopropylmetylamino)-4-oxo-7-trifluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridín-2-karbonitril,

4-[4-oxo-8-(2,2,2-trifluóretoxy)-7-trifluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridín-2-karbonitril, a

4-[8-(izopropylmetylamino)-4-oxo-7-trifluórmetyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]pyridín-2-karbonitril.

6. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde  $R^3$  je prípadne substituovaný päťčlenný aromatický heterocyklus, ktorý môže byť substituovaný atómom halogénu, fluór-nižším alkylom, fluór-



nižším alkoxydom, kyanoskupinou,  $-(CH_2)_n-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$ , hydroxyskupinou, nižšou alkoxyskupinou, nižšou alkyltioskupinou alebo nižším alkylom, ktorý je prípadne substituovaný fluórom, hydroxyskupinou, nižšou alkoxyskupinou, kyanoskupinou alebo karbamoyloxyskupinou.

7. Zlúčeniny podľa nároku 6, kde zlúčeniny sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí:

7-dimetylamino-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
7-dimetylamino-4-[3-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
7-dimetylamino-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-7-(metylpropylamino)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
7-(izobutylmetylamino)-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
7-(izopropylmetylamino)-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
7-(izobutylmetylamino)-4-(3-{5-[(izopropylmetylamino)metyl][1,2,3]triazol-1-yl}fenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
7-(izopropylmetylamino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
7-(metylpropylamino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
7-(izobutylmetylamino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,



4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-7-izobutylamino-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
7-dimetylamino-4-[3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
7-dimetylamino-4-[3-(4-hydroxymetyloxazol-2-yl)fenyl]-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
4-[3-(4-hydroxymetyltiazol-2-yl)fenyl]-7-(metylpropylamino)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón, a  
4-[3-(5-hydroxymetyl[1,3,4]tiadiazol-2-yl)fenyl]-7-(metylpropylamino)-8-trifluórmetyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón.

8. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde R<sup>1</sup> je chlór.

9. Zlúčeniny podľa nároku 8, kde zlúčeniny sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí:

8-chlór-7-izobutylamino-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,

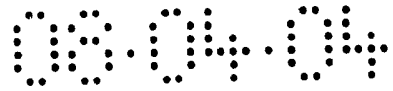
8-chlór-7-(metylpropylamino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,

8-chlór-7-(izopropylmetylamino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,

8-chlór-7-(izobutylmetylamino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,

8-chlór-4-[3-(5-dimetylaminometyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,

4-[3-(5-azetidín-1-ylmetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-8-chlór-7-(izopropylmetylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,



4-[3-(5-azetidín-1-ylmetil [1,2,3] triazol-1-yl) fenil]-8-klór-7-(izobutylmetilamínó)-1,3-dihidrobénz[o][b][1,4] diazepín-2-ón, 8-klór-7-(izobutylmetilamínó)-4-[3-(5-piperidín-1-ylmetil [1,2,3] triazol-1-yl) fenil]-1,3-dihidrobénz[o][b][1,4] diazepín-2-ón,

8-klór-7-(izopropylmetilamínó)-4-(3-{5-[(izopropylmetilamínó)metil] [1,2,3] triazol-1-yl}fenil)-1,3-dihidrobénz[o][b][1,4] diazepín-2-ón,

8-klór-4-(3-{5-[(izobutylmetilamínó)metil] [1,2,3] triazol-1-yl}fenil)-7-(izopropylmetilamínó)-1,3-dihidrobénz[o][b][1,4] diazepín-2-ón,

8-klór-7-izopropylamínó-4-[3-(3-metilizoxazol-5-yl) fenil]-1,3-dihidrobénz[o][b][1,4] diazepín-2-ón,

8-klór-7-(izobutylmetilamínó)-4-(3-[1,2,3] triazol-1-ylfenil)-1,3-dihidrobénz[o][b][1,4] diazepín-2-ón,

8-klór-4-(3-imidazol-1-ylfenil)-7-izobutylamínó-1,3-dihidrobénz[o][b][1,4] diazepín-2-ón,

8-klór-7-(etilmetilamínó)-4-[3-(4-hidroximetiltiazol-2-yl) fenil]-1,3-dihidrobénz[o][b][1,4] diazepín-2-ón,

8-klór-4-[3-(4-hidroximetiltiazol-2-yl) fenil]-7-(metilpropylamínó)-1,3-dihidrobénz[o][b][1,4] diazepín-2-ón,

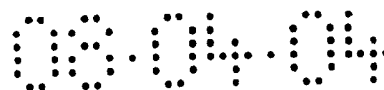
8-klór-4-[3-(4-hidroximetiltiazol-2-yl) fenil]-7-(izopropylmetilamínó)-1,3-dihidrobénz[o][b][1,4] diazepín-2-ón,

8-klór-4-[3-(4-hidroximetiltiazol-2-yl) fenil]-7-(izobutylmetilamínó)-1,3-dihidrobénz[o][b][1,4] diazepín-2-ón,

8-klór-7-(etilmetilamínó)-4-[3-(4-hidroximetiloxazol-2-yl) fenil]-1,3-dihidrobénz[o][b][1,4] diazepín-2-ón,

8-klór-4-[3-(4-hidroximetiloxazol-2-yl) fenil]-7-(metilpropylamínó)-1,3-dihidrobénz[o][b][1,4] diazepín-2-ón,

8-klór-4-[3-(4-hidroximetiloxazol-2-yl) fenil]-7-(izopropylmetilamínó)-1,3-dihidrobénz[o][b][1,4] diazepín-2-ón, a



8-chlór-4-[3-(4-hydroxymetyloxazol-2-yl)fenyl]-7-(izobutylmetylamino)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón.

10. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde  $R^1$  je kyanoskupina.

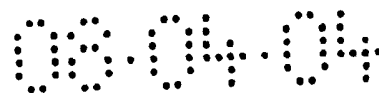
11. Zlúčeniny podľa nároku 10, kde zlúčeniny sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí:

8-dietylamino-2-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-karbonitril a  
2-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-4-oxo-8-piperidin-1-yl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-karbonitril.

12. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde  $R^3$  je prípadne substituovaný 5-členný aromatický heterocyklyl, ktorý môže byť substituovaný halogénom, fluór-nižšou alkylovou skupinou, fluór-nižšou alkoxykupinou, kyanoskupinou  $-(CH_2)_n-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$  hydroxyskupinou, nižšou alkoxykupinou, nižšou alkyltioskupinou alebo nižšou alkylovou skupinou, ktorá je prípadne substituovaná fluórom, hydroxyskupinou, nižšou alkoxykupinou, kyanoskupinou alebo karbamoyloxyskupinou.

13. Zlúčeniny podľa nároku 12, kde  $R^3$  je prípadne substituovaný 5-členný aromatický heterocyklyl vybraný zo skupiny, ktorú tvorí tiazolyl, oxazolyl, izoxazolyl, imidazolyl, 2H-pyrazolyl, [1,2,3]triazolyl, [1,2,4]triazolyl, [1,3,4]tiadiazolyl a [1,3,4]oxadiazolyl.

14. Zlúčeniny podľa nároku 13, kde zlúčeniny sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí:

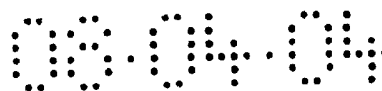


7-dimetylamino-8-fenyletynyl-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-  
1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
8-(2-fluórfenyl)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-7-(2,2,2-tri-  
ifluóretoxy)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
7-(etylmetylamino)-8-metyl-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-  
1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
7-dimetylamino-8-metyl-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)fenyl]-1,3-  
dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
7-(izobutylmetylamino)-8-metyl-4-[3-(3-metylizoxazol-5-yl)-  
fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ón,  
7-(izobutylmetylamino)-8-metyl-4-[3-(5-pyrrolidin-1-  
ylmetyl[1,2,3]triazol-1-yl)fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]di-  
azepin-2-ón a  
4-(3-{5-[(cyklopropylmetylamino)metyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-  
fenyl)-7-(izobutylmetylamino)-8-metyl-1,3-dihydrobenzo[b]-  
[1,4]diazepin-2-ón.

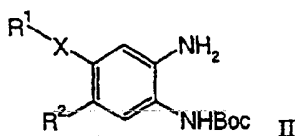
15. Liečivo, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje jednu alebo viacej zlúčenín podľa ktoréhokoľvek z nároku 1 až 14 a farmaceutický prijateľné excipienty.

16. Liečivo podľa nároku 15 na liečbu alebo prevenciu akútnych a/alebo chronických neurologických chorôb, zahŕňajúcich psychózu, schizofréniu, Alzheimerovu chorobu, kognitívne choroby a poruchy pamäti.

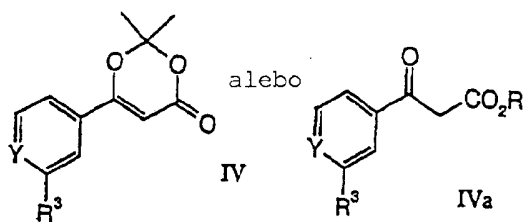
17. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa



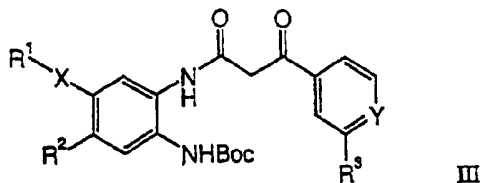
a) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca II



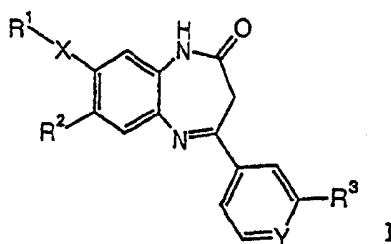
so zlúčeninou všeobecného vzorca IV alebo IVa



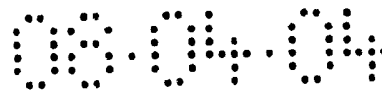
kde R je alkyl, výhodne etyl alebo butyl, so zlúčeninou všeobecného vzorca III



ktorá sa nasledovne podrobí reakcii, pri ktorej sa odstráni chrániaca skupina aminoskupiny a cyklizácii za získania zlúčeniny všeobecného vzorca



kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X a Y sú ako je opísané hore, a keď je to žiadúce, uskutoční sa konverzia získanej zlúčeniny na farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou.



18. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 14, pripravená postupom nárokovým v nároku 17 alebo ekvivalentným spôsobom.

19. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 14 na použitie na liečbu alebo prevenciu chorôb.

20. Použitie jednej alebo viacero zlúčenín podľa nárokov 1 až 14 a/alebo jednej alebo viacero jej farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinou na prípravu liečiva na liečbu alebo prevenciu akútnych a/alebo chronických neurologických chorôb, zahŕňajúcich psychózu, schizofréniu, Alzheimerovu chorobu, kognitívne choroby a poruchy pamäti.

21. Vynález ako je opísaný vyššie.