

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.06.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.07.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9908537**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.08.2002**
(Věstník č. 8/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/FR00/01839**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/02403**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 4681

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 487/06

C 07 D 519/00

//(A 61 K 31/5517, C 07 D 487/06, C 07 D 243:00, C 07 D 209:00)

(71) Přihlašovatel:

**WARNER-LAMBERT COMPANY, Morris Plains, NJ,
US;**

(72) Původce:

Bernardelli Patrick, Fontenay-aux-Roses, FR;

(74) Zástupce:

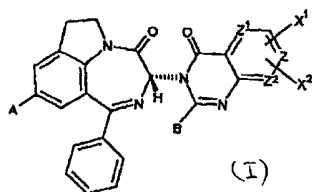
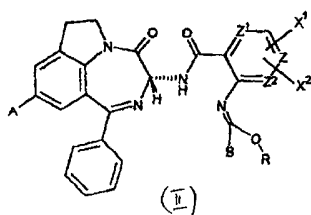
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy substituovaných
[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-4-onů**

(57) Anotace:

Způsob přípravy enantiomericky čistého diazepino-indolonu vzorce I, který zahrnuje intramolekulovou cyklizaci sloučeniny vzorce II, kde A, B, X¹, X², Z, Z¹, Z² a R mají specifický význam, za přítomnosti slabé Lewisovy kyseliny jako katalyzátoru.



2001-460
17.05.02

- 1 -

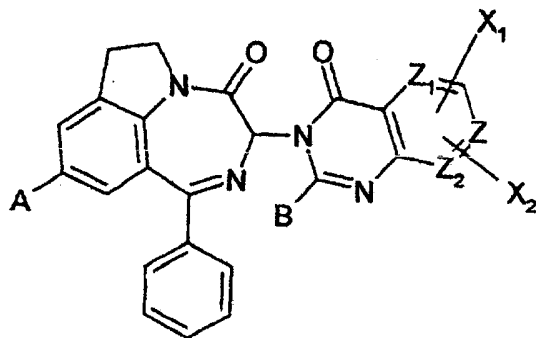
Způsob přípravy substituovaných [1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-4-onů

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nového způsobu přípravy chirálních [1,4]diazepino[6,7,1-hi]-indol-4-onů pro použití při přípravě léků, které umožňují léčbu zahrnující terapii inhibitory fosfodiesterasy 4 (PDE4). Tyto léky jsou použitelné zejména jako protizánětlivé léky, antialergické léky, bronchodilatační léky nebo antiasthmatické léky.

Dosavadní stav techniky

Mezinárodní patentová přihláška publikovaná pod číslem WO 98/49169, jejíž obsah je zde uveden jako odkaz, popisuje diazepino-indolony, což jsou sloučeniny aktivní jako inhibitory PDE4 enzymů, které mají vzorec



kde:

- A znamená vodík, nižší alkyl, nižší alkoxy, nitro nebo amino;
- B znamená vodík nebo volitelně funkcionalizovaný nižší alkyl;
- X₁ a X₂, které jsou stejné nebo různé, mohou být vodík, halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy nebo alternativně -CH₂OH nebo -CO₂H, které jsou volitelně substituované;

- když Z znamená CH, tak Z_1 a Z_2 znamenají oba CH nebo N; nebo když Z znamená N, tak jsou Z_1 a Z_2 oba CH.

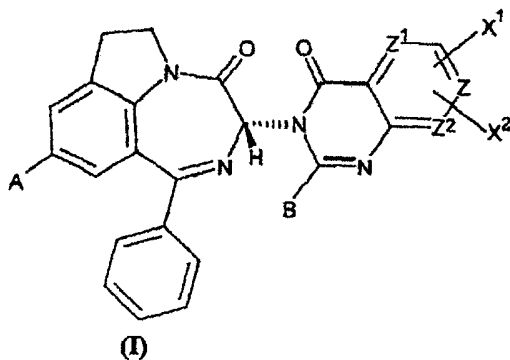
V přihlášce WO 98/49169 jsou výhodnými diazepino-indolony vzorce (I) ty, ve kterých má uhlík 3 [1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-4-onového jádra konfiguraci S.

Tyto sloučeniny byly získány v Patentové přihlášce WO 98/49169 jako racemické sloučeniny a mohou být separovány pouze chromatografií s chirální fází nebo nebo přípravou solí s enantiomericky čistým aminem. Způsob syntézy popsáný v Patentové přihlášce WO 98/49169 má určité nevýhody, včetně například nízkého výtěžku a potřeby kroku štěpení.

Podstata vynálezu

Vynález se týká zlepšeného způsobu pro přípravu stejných produktů přímo ve formě čistých enantiomerů, kde tento způsob je účinný a ekonomický. Tak předkládaný vynález eliminuje nevýhody známých procesů a může být adaptován na velkoobjemovou výrobu.

Vynález se týká zlepšeného způsobu přípravy chirálních substituovaných [1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-4-onů vzorce (I)

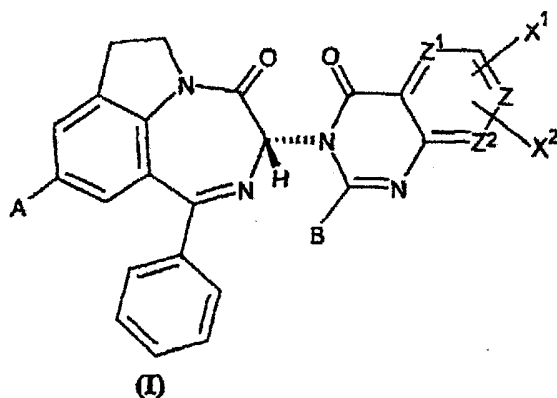


kde:

- A znamená vodík, nižší alkyl, nižší alkoxy, nitro nebo amino;
- B znamená vodík nebo nižší alkyl;
- když Z znamená CH, tak Z^1 a Z^2 jsou dohromady CH nebo N; nebo když Z znamená N, tak Z^1 a Z^2 znamenají CH;
- X^1 a X^2 , které jsou stejné nebo různé, mohou být vodík, halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy nebo alternativně $-CH_2OH$ nebo $-CO_2H$, které jsou volitelně substituované.

Podrobný popis vynálezu

Vynález se týká způsobu přípravy enantiomerů diazepino-indolonů (I) vzorce



kde:

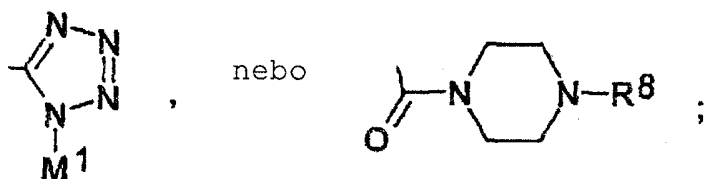
- A znamená vodík, nižší alkyl, hydroxyl, nižší alkoxy, nitro, cyano nebo NR^1R^2 ;

R_1 a R_2 znamenají nezávisle vodík nebo nižší alkyl, nebo tvoří, společně s atomem dusíku, na který jsou navázány, kruh obsahující 4 nebo 5 atomů uhlíku;

- B znamená vodík nebo nižší alkyl;
- když Z znamená CH, tak Z^1 a Z^2 znamenají dohromady CH nebo N; nebo když Z znamená N, tak Z^1 a Z^2 znamenají CH;
- X^1 a X^2 jsou nezávisle vodík, C_1-C_4 alkyl, $-(CH_2)_3-OR^3$, halogen, kyan, $-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)OR^5$, $-C(=O)NR^6R^7$, nebo

17.05.02

- 4 -



R^3 , R^4 a R^5 znamenají nezávisle vodík, C_1 - C_6 alkyl, benzyl, fenethyl nebo $-Q^1-Q^2$;

R^6 znamená vodík nebo C_1 - C_4 alkyl;

R^7 znamená vodík, C_1 - C_4 alkyl, $-\text{CHR}^A-\text{C}(=\text{O})\text{OM}^2$ nebo $-Q^3-Q^4$;

R^8 znamená vodík, C_1 - C_4 alkyl nebo $-Q^5-Q^6$;

R^A znamená přirozený α -aminokyselinový zbytek, kde atom uhlíku, na který je navázán, může mít jak S konfiguraci, tak R konfiguraci;

Q^1 znamená $-(\text{CH}_2)_k-(\text{CHOH})_m-(\text{CH}_2)_p-$;

Q^2 znamená hydroxyl, $-\text{O}-$ (C_1 - C_6 alkyl), $-\text{OC}(=\text{O})-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ nebo 4-morfolinyl;

Q^3 a Q^5 znamenají nezávisle vazbu, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ nebo $-(\text{CH}_2)_3-$;

Q^4 znamená $-\text{NM}^3\text{M}^4$ nebo 4-morfolinyl;

Q^6 znamená $-\text{M}^5$ nebo $-\text{OM}^6$;

M^1 , M^2 , M^3 , M^4 , M^5 a M^6 znamenají nezávisle vodík nebo C_1 - C_4 alkyl;

j je 1, 2 nebo 3; k je 1, 2 nebo 3;

m je 0, 1, 2, 3 nebo 4; p je 0, 1, 2 nebo 3, s podmínkou že, když $m > 0$, tak $p > 0$;

jejich izomery, jejich racemické formy, stejně jako jejich soli, solváty, estery, amidy a proléčiva, které jsou farmaceuticky přijatelné.

V uvedené přihlášce:

termín "halogen" označuje fluor, chlor, brom nebo jod;

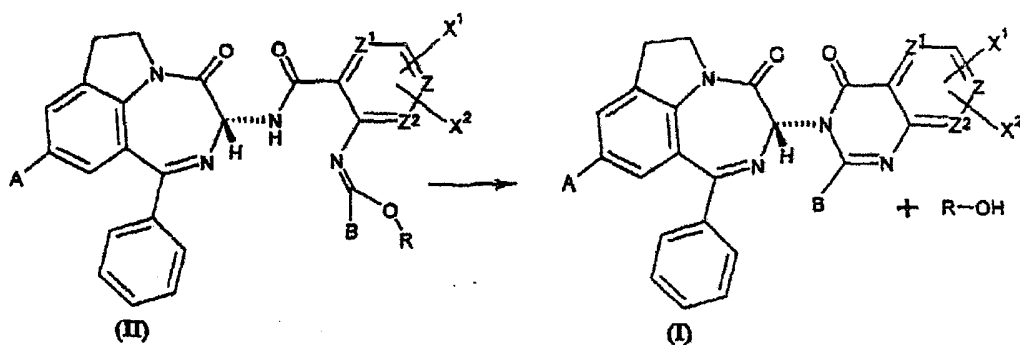
termín "nižší alkyl" nebo " C_1 - C_4 alkyl" označuje lineární nebo rozvětvený radikál obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alternativně cyklopropylmethylový radikál;

termín "nižší alkoxy" označuje radikál vzorce $-O-Alk$, kde Alk je nižší alkyl;

termín " C_1-C_6 alkyl" označuje lineární nebo rozvětvený radikál obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku nebo alternativně the cyklopropylmethylový radikál.

Způsob podle předkládaného vynálezu umožňuje získání chirálních [1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-4-onů (I) přímo ve formě čistých enantiomerů, z opticky aktivních 3-aminobenzodiazepinů (II), postupem uvedeným ve Schématu 1,

Schéma 1:



kde A , Z , Z^1 , Z^2 , B , X^1 a X^2 mají významy definované výše pro (I);

R je nižší alkylový radikál, výhodně the methylový radikál.

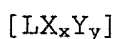
Během této reakce je meziprodukt (II) cyklizován, výhodně při normální teplotě nebo při teplotě nižší než 0°C , za přítomnosti Lewisovi kyseliny, jako je skandium-trifluormethanesulfonát, za zisku produktu (I).

Meziprodukt (II) se rozpustí v rozpouštědle a při teplotě místnosti se přidá katalytické množství Lewisovi kyseliny, výhodně skandium-trifluormethanesulfonát. Získá se produkt (I), jehož optická čistota se potvrdí analytickou HPLC.

Obecně, Lewisovými kyselinami použitelnými ve způsobu podle předkládaného vynálezu jsou kyseliny popsané v následujících publikacích: i) *Advanced Organický Chemistry*, 3. vydání, Jerry March (John Wiley & Sons, New York, 1985); ii) "Friedel-Crafts Reakces", Olah, G. a Meidar, D.; *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 3. vydání, **11**, 269-300 (John Wiley & Sons, New York, 1978), iii) "Quantitative Aspects of Lewis Acidity", Satchell, D.P.N. a Satchell, R.S.; *Quarterly Reviews* (The Chemical Society, London), 1971, **25**: 171-199, iv) "Lanthanide triflates as unique Lewis acids", Xie, W., Jin, Y. a Wang, P.G.; *CHEMTECH*, 1999, **29**, 23-29, a v) Marshman, R.W., "Rare earth triflates in organický synthesis", *Aldrichimica Acta*, 1995, **28**, 77-84.

Silné Lewisovi kyseliny (jako je chlorid hlinitý, chlorid železnatý a ekvivalenty) se v předkládaném vynálezu nejeví tak účinnými katalyzátory jako slabé Lewisovi kyseliny.

Příklady Lewisových kyselin použitelných v předkládaném vynálezu jsou sloučeniny nebo komplexy vzorce:



které mají vakantní orbitu,

kde L je kov, bór, křemík nebo antimon,

X a Y jsou neutrální nebo aniontové, nekovové ligandy, atomy nebo radikály,

x a y jsou nula nebo celé číslo.

Typicky je L bór, hliník, křemík, skandium, titan, gallium, indium, yttrium, zirkonium, stříbro, cín, antimon, lanthan a lanthanidy, rtuť, thallium, mangan, železo, kobalt, nikl, měď, zinek, vápník a hořčík nebo jiné přechodné kovy. Výhodně znamená L bór, křemík, hliník, skandium, lanthanidy, titan, gallium, stříbro, cín, železo, zinek a hořčík.

Typické významy pro X a Y jsou vybrány z halogenidů, kyslíku, ligandů obsahujících kyslík, organických radikálů a organických aniontů.

Mezi ligandy obsahující kyslík patří, například, kyslík nebo alkoxy, fenoxi, karboxylát, β -ketokarboxylát, sulfát, sulfonát, fosfát, fosfonát a ekvivalentní radikály.

Mezi organickýké radikály patří, například, alkyl, substituovaný alkyl, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, fenyl, substituovaný fenyl, fenylalkyl a (substituovaný fenyl)alkyl.

Mezi organickýké anionty patří cyklopentadienyl a substituovaný cyklopentadienyl.

Lewisovi kyseliny výhodně obsahují alespoň jeden ligand obsahující kyslík, jako je například alkoxylový radikál nebo sulfonátový radikál. Výhodnými slabými Lewisovými kyselinami jsou bór, hliník, křemík, skandium, lanthanid, titan, gallium, stříbro, cín, železo, komplexy zinku nebo hořčíku obsahující alespoň jeden ligand obsahující kyslík. Specifické příklady slabých Lewisových kyselin pro použití v předkládaném vynálezu jsou skandium-trifluormethansulfonát, aluminium-trifluormethansulfonát, stejně jako ytterbium nebo jiný lanthanid, křemík, hořčík, cín(II), měď(II), zinek nebo argentum-trifluormethansulfonáty; dimethoxydicyklopentadienyltitanium(IV) nebo dicyklo-pentadienyltitanium(IV) bis(trifluormethansulfonát); železo(III), acetylacetonát hliníku nebo zinku; diacetát zinku; dimethoxymagnesium; triisopropoxyaluminium, tetra-butoxytitanium(IV), tetraisopropoxytitanium(IV), trimethylbór, triethylaluminium, diethylzinek, triisobutylaluminium, tetrabutylcín(IV), trifenyl-bór, trifenylantimon; nebo halogenidy, konkrétně chloridy, nebo lépe bromidy, zinku, cínu(II), antimonu(III),

antimonu(V), titanu(III), titanu(IV), scandia, india, gallia a rtuti(II).

Cyklizační reakce se provede v inertním rozpouštědle, to znamená v rozpouštědlu nebo směsi rozpouštědel, které nereagují s reaktanty nebo reakčními produkty a které nereagují nežádoucím způsobem s katalyzující Lewisovou kyselinou. Rozpouštědlo je aprotické a výhodně není příliš polární. Reprezentativními rozpouštědly jsou: aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen, nitrobenzen nebo chlorbenzen; alifatické uhlovodíky, jako je pentan, hexan nebo heptan; dialkylethery, jako je ethyl nebo isopropyl ether; chlorované uhlovodíky, jako je dichlormethan, trichlormethan, tetrachlormethan nebo dichlorethylen; 1,1,1-trimethoxyalkan, jako je trimethylorthoacetát; cyklické ethery, jako je tetrahydrofuran nebo dioxan; a jejich směsi. Pro reaktanty nebo katalyzátor není nutné, aby byly zcela rozpuštěny v použitém rozpouštědle.

Použité množství Lewisovi kyseliny je obvykle od 1 do 10 ekvivalentních mol % vzhledem k výchozímu materiálu (II). V této cyklizační reakci závisí minimální množství Lewisovi kyseliny vzhledem k produktu vzorce (II) na aktivitě Lewisovi kyseliny za podmínek a při teplotě reakce a na maximálním zamýšleném trvání reakce; toto množství se určí běžnými pokusy. Lewisova kyselina je výhodně recyklována na konci reakce.

Katalyzační Lewisova kyselina je výhodně rozpustná v použitém rozpouštědle.

Dehydratační činidlo, jako je bezvodý síran hořečnatý nebo molekulové síto, může být volitelně přidáno do cyklizační reakční směsi.

Cyklizační reakce je provedena při teplotě mezi přibližně 0°C a 40°C, a výhodně mezi přibližně 25°C a 40°C. Doporučuje se nepřekročit teplotu 40°C, aby nedošlo k epimerizaci stereogenního centra.

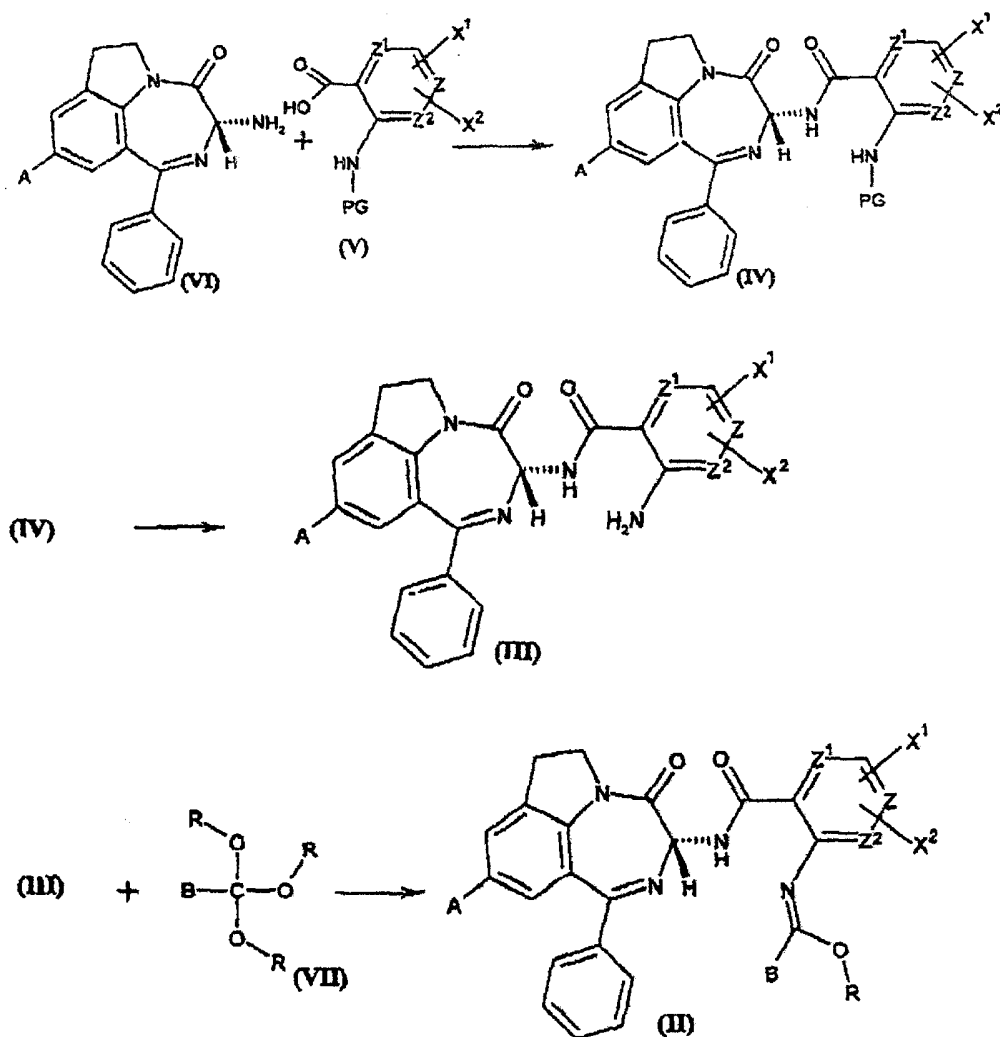
Reakční doba je obvykle mezi 6 a 48 hodinami. Postup reakce může být sledován analytickou HPLC nebo TLC; reakce se ukončí po vymizení výchozího materiálu.

Když je A primární aminová skupina v konečném produktu, tak způsob zahrnuje další stupeň, ve kterém je produkt (I), kde A je -NO₂, redukován na produkt (I), kde A je -NH₂, pomocí chemické nebo katalytické redukce, která respektuje asymetrický uhlík. Tento stupeň se skládá ze specifické redukce sloučeniny (I), kde A je nitro, kde tato redukce je provedena pomocí vhodného redukčního systému: takovými systémy jsou, mimo jiné, zinek v kyselém mediu, chlorid titaničitý v kyselém mediu nebo chlorid cínatý v ethanolickém mediu; tento stupeň je popsán dále v příkladech pro syntézu produktů **7**, **13** a **18**.

Tyto redukce jsou provedeny za chladných podmínek, ale výhodná redukce je provedena v methanolu, s rutheniem-na-aktivním uhlí jako katalyzátorem, při teplotě nepřesahující 80°C a při tlaku vodíku 400 až 800 kPa. Doba hydrogenace by měla být kratší než 2hodina výhodně kratší než 1,5 h.

Meziprodukt (II) může být připraven způsobem uvedeným ve schématu 2, kde A, Z, Z¹, Z², X¹ a X² mají významy definované pro (I) a PG je chránící skupina.

Schéma 2



První stupeň se skládá z kondenzace opticky aktivního aminobenzodiazepinu (VI) s vhodně substituovanou kyselinou anthranilovou (V) chráněnou na aminové funkční skupině, za zisku meziprojektu (IV).

Meziprojekt (IV) se potom zbaví chránících skupin za zisku meziprojektu (III) s volnou aminovou funkční skupinou.

Meziprojekt (III) po reakci s vhodným ortho-esterem (nebo 1,1,1-trialkoxyalkanem) (VII) za mírných podmínek, aby nedošlo k epimerizaci asymetrického uhlíku benzodiazepinu, dává meziprojekt (II).

V některých případech může být kyselina anthranilová (V'), která je nechráněná na aminové funkční skupině, kondenzována přímo s aminobenzodiazepinem (VI), za přímého zisku meziprojektu (III) (Způsob B).

Přesněji, způsob A, jak je uveden ve schématu 2, zahrnuje přípravu meziprojektů (IV) reakcí amino meziprojektu (VI) s meziprojektem (V) připraveným z kyseliny 2-anthranilové. Skládá se, pro chráněnou kyselinu 2-anthranilovou (V), z provedení - v prvním stupni - N-acylace aminu (VI). Reakce se provede v bezvodém organickýkém rozpouštědle, jako je chlorovaný uhlovodík, například dichloromethan nebo trichloromethan, lineární nebo cyklický ether, jako je 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran nebo dioxan, polární aprotické rozpouštědlo, jako je pyridin, dimethylsulfoxid nebo N,N-dimethylpo dobumamid (DMF), nebo jakékoliv jiné vhodné rozpouštědlo a jejich směsi. Reakce se výhodně provede za přítomnosti kopulačního činidla a volitelně organickýké baze.

Tak se jako kopulačního činidla použije:

- kombinace O-[(ethoxykarbonyl)kyanomethylamino]-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorboritanu/N,N-diisopropylethylaminu, nebo
- kombinace isobutylchlorpo dobumiatu/N-methylmorfolinu, nebo
- výhodně, kombinace hydroxybenzotriazolu (HOBT) a karbodiimidu, jako je N,N'-dicyklohexylkarbodiimid (DCC), který je výhodným činidlem, N,N'-disopropylkarbodiimid nebo karbonyldiimidazol, v neutrálním bezvodém rozpouštědle, jako je dichloromethan nebo DMF, při teplotě 0°C.

V prvním stupni způsobu A se *terc.*butoxykarbonylamino-kyselina (V) použije v izolované formě.

Druhý stupeň se skládá z odstranění chránicí skupiny z aminové funkční skupiny meziproduktu (IV), za zisku primárního aminu (III). Pro tento účel může být meziprodukt (IV) rozpuštěn v kyselině, jako je kyselina trifluoroctová, jak je tomu ve výhodném způsobu, a reakce pokračuje po dobu závisající na charakteru použité chránicí skupiny. V případě výhodné chránicí skupiny PG, což je *terc.*butoxykarbonylová skupina, dále "*terc.*BOC", jsou produkty ponechány v kontaktu po dobu půl hodiny a směs se odpaří. Produkt se odebere v dichlormethanu a neutralizuje se 5% vodným roztokem NaHCO_3 . Získá se meziprodukt (III).

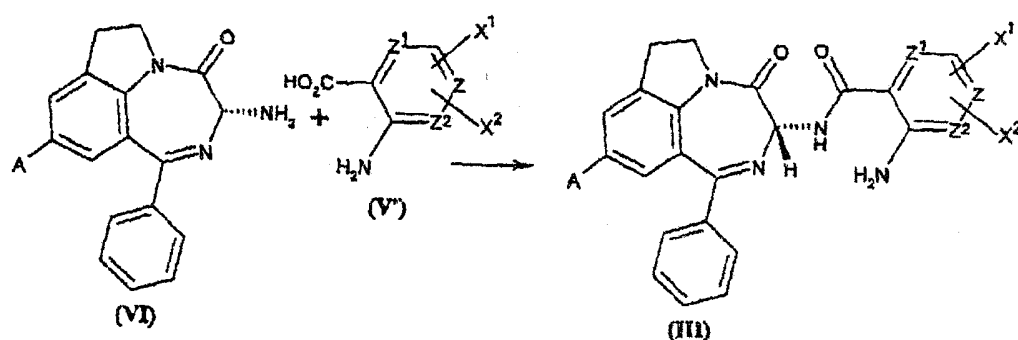
V příkladech provedení vynálezu jsou příklady 1, 2, 4 a 5 příklady způsobu A.

Meziprodukt (III) může být také získán, s nižším výtěžkem, přímou kopulací kyseliny anthranilové, která není chráněna na aminové funkční skupině (V'), s výchozím enantiomerickým aminem (VI) ve způsobu B.

V tomto případě může být kopulačním činidlem také kombinace DCC/HOBT. V tomto stupni mohou být použity i jiné kyseliny, jako je kyselina mravenčí, kyselina dichloroctová nebo jakákoliv jiná organická nebo anorganická kyselina, ve směsi nebo nikoliv s rozpouštědlem v různých poměrech, v koncentraci a při teplotě, při kterých nedochází k hydrolýze benzodiazepinového jádra.

V příkladech provedení vynálezu je příklad 3 reprezentativním příkladem způsobu B.

Způsob B:



Od meziproductu (III) jsou další stupně společné pro oba procesy.

Ve třetím stupni se roztok meziproductu (III) mísí s ortho esterem (VII), výhodně methylorthoesterem, za zisku meziproductu (II), který není přečištěn, ale který se použije v následujícím stupni. Během tohoto třetího stupně je výhodné udržovat nižší teplotu a zejména nepřekročit 40°C, protože při těchto teplotách by (III) a (II) mohly epimerizovat za zisku racemické směsi. Trvání kopulace může být až 24 hodin, ale někdy je mnohem rychlejší. vakuovou destilací je možné odstranit methanol methanol, který se vytváří během reakce; reakce je takto dokončená.

Chráněné a substituované anthranilové kyseliny (V) jsou popsány v literatuře; pokud ne, jsou připraveny způsobem analogickým přípravě kyseliny 2-(*terc.*butoxykarbonylamino)-benzoové **2**, jejíž příprava je popsána v příkladech provedení vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ilustrují, ale neomezují, způsoby podle předkládaného vynálezu a získané produkty. Způsoby popsány v předkládaném vynálezu ilustrují přípravu sloučenin vzorce (I), která je S enantiomerem; podle tohoto popisu je příprava příslušného R enantiomeru z vhodného chirálního meziproductu

způsobem podle předkládaného vynálezu odborníkům v oboru jasná.

Čistota, identita a fyzikálněchemické charakteristiky produktů a základních meziproduktů jsou určeny následujícím způsobem:

- Čistota se potvrdí chromatografií na tenké vrstvě (T.L.C.) za použití silikagelu (Merck 60 - F254) a pozorovaná R_f je uvedena pro použití eluční rozpouštědlo, které je obvykle identické a rozpouštědlem použitým pro chromatografickou analýzu sloučeniny. Tato rozpouštědla jsou označena následujícími zkratkami:

D/M1: dichloromethan/methanol, 99/1 (obj./obj.),

D/M2: dichloromethan/methanol, 98/2 (obj./obj.),

D/M5: dichloromethan/methanol, 95/5 (obj./obj.),

D/MN5: dichloromethan/10% amoniakální methanol,
95/5 (obj./obj.),

D/MN20: dichloromethan/10% amoniakální methanol,
80/20 (obj./obj.),

identita získaných produktů s navrženými vzorci se potvrdí podle jejich spektra protonové jaderné magnetické rezonance a podle jejich infračervené spektrografie.

^1H NMR spektra se získala při 400 MHz na přístroji od Brüker, a při této analýze se sloučeniny rozpustily v deuteriochloroformu s tetramethylsilanem jako interní kontrolou. Je uveden charakter signálů, jejich chemické posuny v ppm a počet protonů, které reprezentují.

Infračervené spektrum se získá na desce s bromidem draselným na Shimadzu IR-435 spektrometru.

Optická čistota různých enantiomerů byla potvrzena na systému pro analytickou vysokotlakou kapalinovou chromatografii Merck typu pomocí injikování do $250 \times 4,6$ mm

Pirkle D-fenylglycinové chirální kolony, 5 μm částice, termostaticky kontrolované při 35°C, eluens: hexan/ethanol 50/50 (obj./obj.), průtok 1 ml/min. Výsledek, vypočtený jako enantiomerický nadbytek (ee), se vypočte podle vzorce:

$$ee = \frac{\text{hmotnost (S) enantiomeru} - \text{hmotnost (R) enantiomeru}}{\text{hmotnost (S) enantiomeru} + \text{hmotnost (R) enantiomeru}}$$

fyzikálně-chemické charakteristiky, považované za dostatečné pro charakterizaci produktu, jsou nekorigovaná teplota tání, určená metodou kapilární zkumavky, a optická rotace, určená při teplotě místnosti v regionu 20°C na Polartronic přístroji v kyvetě délky 10 cm.

V popisu příkladů:

- termín "zahuštění nebo odstranění rozpouštědel" znamená - volitelně po sušení přes vhodné dehydratační činidlo, jako je Na_2SO_4 nebo MgSO_4 , destilaci ve vakuu 25 až 50 mm Hg (3,3 až 6,7 kPa) s mírným zahříváním ve vodní lázni (při teplotě menší než 30°C);
- termín "rychlá chromatografie na koloně obsahující oxid křemičitý" označuje použití metody upravené ze Still et al. (1978), J. Org. Chem., 43, 2923, čistota eluovaných frakcí se potvrdila před jejich kombinováním a odpaeřním za podmínek definovaných výše.

Příklad 1

(3S)-3-(2-methyl-4-oxo-4H-chinazolin-3-yl)-9-amino-1-fenyl-6,7-dihydro-3H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-4-on. (7)

[(I); A = NH_2 , Z = CH, Z^1 = CH, Z^2 = CH, B = CH_3 , X^1 = H, X^2 = H]
(Způsob A)

1) Syntéza meziproduktu (II)

Meziprodukt 1 : (3R)-3-amino-9-nitro-1-fenyl-6,7-dihydro-3H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-4-on. [(VI); A = NO_2].

51.0 ml koncentrované kyseliny sírové ($d = 1,83$) se přidá do 100 ml reakční nádoby a za mísení se přidá 16,0 g (57,7 mmol) (3R)-3-amino-1-fenyl-6,7-dihydro-3H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-4-onu, připraveného způsobem popsáním pro meziprodukt 1, b Patentu FR 94/12282. Během exotermického přidávání teplotě vzroste na 70°C ; získaný hnědý roztok se ochladí na $5-10^{\circ}\text{C}$. 6,93 g (68,5 mmol) čistého dusičnanu stříbrného se rozpustí v 17,0 ml kyseliny sírové ($d = 1,83$) a rychle se přidá do reakční směsi. Teplota vzroste na 40°C a potom se reakční směs udržuje při 20°C za mísení po dobu 40 minut. Hnědý roztok se vysráží z 600 ml směsi vody a ledu. Směs se alkalizuje koncentrovaným vodným roztokem amoniaku a potom se extrahuje 3-krát 150 ml dichlormethanu. Organickýké fáze se promyjí vodou a dehydratují se a rozpouštědla se potom odstraní destilací. Získá se světle hnědý pěnový zbytek (17,5 g), který se přečistí rychlou chromatografií na oxidu křemičitém. Eluce dichlormethanem obsahujícím stoupající množství methanolu vedek k zisku 12,0 g přečištěného produktu 1.

Výtěžek = 75%

T.t. = $177-178^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D (c = 0,4, \text{CH}_2\text{Cl}_2) = +66,8^{\circ}\text{C}$.

Meziprodukt 2: kyselina 2-(terc.butoxykarbonylamino)benzoová
[(V); $Z = \text{CH}$, $Z^1 = \text{CH}$, $Z^2 = \text{CH}$, $X^1 = \text{H}$, $X^2 = \text{H}$]

22 g (160 mmol) kyseliny anthranilové se rozpustí za mísení v 300 ml methanolu obsahujícího 10% triethylaminu v reakční nádobě chráněné před vlhkostí. Přidá se 38,68 g di-terc.butyldikarbonátu a směs se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 4 hodin. Směs se odpaří, zbytek se odebere v ethylacetátu a organický roztok se promyje normálním roztokem KHSO_4 a promyje se vodou. Roztok se odpaří, zbytek se odebere v dichlormethanu a nerozpustný materiál se odfiltruje: získá se 20 g očekávaného produktu (V). Zbytek se zpracuje chromatografií na oxidu křemičitém v dichlormethanu s

17.05.00

- 17 -

ethylacetátem. Získá se dalších 9 g očekávaného produktu 2.
Celkový výtěžek: 76%.

Meziprodukt 3: *terc*.butylester kyseliny [2-((3R)-9-nitro-4-oxo-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-3-ylkarbamoyl)fenyl]karbamové.

[(IV); A = NO₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = H, PG = *terc*.BOC]

7 g (32 mmol) sloučeniny 2 se rozpustí za mísení v 250 ml suchého dichlormethanu v reakční nádobě chráněné před vlhkostí. Směs se ochladí na 0°C a přidá se 10 g (32 mmol) sloučeniny 1 v 30 ml dichlormethanu. Potom se přidá 4,32 g (32 mmol) hydroxybenztriazolu (HOBT) a 6,6 g (32 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu (DCC). Po mísení po dobu 4 hodin při teplotě 0°C se nerozpustný materiál odfiltruje a filtrát se postupně extrahuje 0,1N roztokem HKSO₄, nasyceným roztokem NaHCO₃ a nakonec vodou. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu při teplotě 0°C a zbytek se přečistí rychlou chromatografií na koloně obsahující oxid křemičitý za eluce dichlormethanem/5% ethylacetátem. Získá se 10 g bílé krystalické pevné látky. Výtěžek = 60%.

TLC (D/M1): R_f = 0,43.

HPLC (Pirkle/D-fenylglycinová kolona, eluens hexan/ethanol 50/50, T = 35°C, průtok: 1 ml/min, UV: 254 nm): ee = 93,2%

¹H NMR, δ (ppm): 1,5 (s, 9H), 3,2-3,6 (m, 2H), 4,05-4,25 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 5,65 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,4-7,6 (m, 5H), 7,80 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,3 (s, 1H), 8,40-8,45 (d, 1H), 10,1 (s, 1H).

Meziprodukt 4: 2-amino-N-((3R)-9-nitro-4-oxo-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-3-yl)benzamid.

[(III): A = NO₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = H]

10 g (19 mmol) sloučeniny 3 se přidá do 500 ml dichlormethanu v 50 ml reakční nádobě chráněné před vlhkostí a pod atmosférou dusíku a potom se, při teplotě 0°C, přidá 75 g (665 mmol) kyseliny trifluorooctové. Směs se mísí po dobu 1 hodiny při teplotě 0°C a odpaří se při teplotě 0°C ve vakuu. Zbytek se odebere v ethylacetátu a organický roztok se promyje roztokem NaHCO₃ a potom roztokem NaCl a odpaří se při teplotě 0°C. Surový produkt: 8,4 g.

Surový produkt se použije v následujícím stupni.

T.L.C. (D/M1): R_f = 0,29.

ee: 95,9%.

¹H NMR. δ (ppm): 3,25 (s, 2H, zaměnitelné), 3,1-3,5 (m, 2H), 3,9-4,12 (m, 1H), 4,4-4,6 (m, 1H), 5,12 (d, 1H), 6,35 (s, 1H, zaměnitelné), 6,45-6,6 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,35-7,6 (m, 4H), 7,6-7,9 (m, 1H), 7,9-8,1 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,25 (m, 1H).

Meziprodukt 5: Methylester kyseliny N-[2-((3R)-9-nitro-4-oxo-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-ylkarbamoyl)fenyl]acetimidové.

[(II); A = NO₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = H, R = CH₃]

500 ml trimethyl-orthoacetátu a 8,4 g sloučeniny 4 se přidají do reakční nádoby chráněné před vlhkostí a pod atmosférou dusíku. Mísená reakční nádoba se vloží do vakua 0,1 kPa a zahřívá se při teplotě 40°C po dobu 6 hodin. Směs se odpaří ve vakuu a NMR potvrdí existenci nové sloučeniny 5: 10 g surového reakčního produktu.

HPLC: ee > 95%.

TLC (D/M2): R_f = 0,87.

¹H NMR. δ (ppm): 1,95 (s, 3H), 3,1-3,6 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,95-4,22 (m, 1H), 4,65-4,8 (m, 1H), 5,7 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,15-7,30 (m, 1H), 7,35-7,55 (m, 6H), 8,15-8,25 (m, 2H), 8,3 (s, broad, 1H), 9,65 (d, 1H).

2) (3S)-3-(2-methyl-4-oxo-4H-chinazolin-3-yl)-9-amino-1-fenyl-6,7-dihydro-3H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-4-on. (7)

Sloučenina 6: (3S)-3-(2-methyl-4-oxo-4H-chinazolin-3-yl)-9-nitro-1-fenyl-6,7-dihydro-3H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-4-on.

[(I): A = NO₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = H]

500 ml dichlormethanu a 10 g sloučeniny 5 se přidá do reakční nádoby chráněné před vlhkostí a pod atmosférou dusíku. Přidá se 0,2 g skandium-trifluoromethansulfonátu a směs se mísí při teplotě místnosti (18°C) po dobu 18hodin. Promytí se provede roztokem NaHCO₃ a organická fáze se suší a odpaří se. Zbytek se přečistí chromatografií na oxidu křemičitém za eluce gradientem methanolu v dichlormethanu. Získá se 88% sloučeniny 6.

HPLC: ee = 94%.

¹H NMR. δ (ppm): 2,70 (s, 3H), 3,2-3,6 (m, 2H), 4,0-4,25 (q, 1H) 4,7-4,9 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35-7,65 (m, 6H), 7,65-7,85 (m, 2H), 8,15-8,28 (m, 2H), 8,30-8,35 (m, 1H).

Sloučenina 7: [(I); A = NH₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = H]

1,5 g sloučeniny 6 získané v předešlém stupni se hydrogenuje při 80°C v 150 ml methanolu, za přítomnosti 1,3 g 5% ruthenia-na-aktivním uhlí, za tlaku 800 kPa. Po ochlazení, přefiltrování a vypláchnutí katalyzátoru methanolem se rozpouštědlo odpaří. Produkt se zpracuje chromatografií s gradientem dichlormethanu obsahujícího methanol. Výtěžek = 55%. TLC (DM2): R_f = 0,25.

HPLC: ee = 94%.

¹H NMR. δ (ppm): 2,8 (s, 3H), 3 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,85 (q, 1H) 4,5 (q, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,4-7,6 (m, 7H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 1H), 8,15 (d, 1H).

I.R.: 3300, 1660, 1580, 1480, 1380, 1300, 1240, 1100, 880, 780, 700 cm^{-1} .

Příklad 2

Methylester kyseliny 2-methyl-3-((3S)-9-amino-4-oxo-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-7-karboxylové. (13)

[(I); A = NH_2 , Z = CH, Z^1 = CH, Z^2 = CH, B = CH_3 , X^1 = H, X^2 = CO_2CH_3 v 7.]

Tato sloučenina se připraví ze stejného nitrátovaného aminu 1 jako sloučenina příkladu 1, a z monomethylesteru chráněné kyseliny 2-aminotereftalové, která se připraví ve dvou stupních z kyseliny 2-aminotereftalové.

1) Syntéza meziprojektu (II)

Meziprojekt 9: Methylester kyseliny 3-

terc.butoxykarbonylamino)-N-((3R)-9-nitro-4-oxo-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-yl)-tereftalamové

[(IV); A = NO_2 , Z = CH, Z^1 = CH, Z^2 = CH, X^1 = H, X^2 = CO_2CH_3 , PG = terc.BOC]

7 g (32 mmol) 4-methylesteru kyseliny 2-(terc.butoxykarbonylamino)-tereftalové se rozpustí za mísení v 250 ml suchého dichlormethanu v reakční nádobě chráněné před vlhkostí. Směs se ochladí na 0°C a přidá se 10 g (32 mmol) sloučeniny 1 v 30 ml dichlormethanu. Přidá se 4,32 g (32 mmol) HOBT a 6,6 g (32 mmol) DCC. Po mísení po dobu 4 hodin při teplotě 0°C se nerozpustný materiál odfiltruje a filtrát se extrahuje postupně 0,1N roztokem H_2SO_4 , nasyceným roztokem NaHCO_3 a nakonec vodou. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu při teplotě 0°C a zbytek se přečistí rychlou chromatografií na

koloně obsahující oxid křemičitý za eluce dichlormethanem/
5% ethylacetátem. Získá se 10 g sloučeniny 9. Výtěžek = 60%.

^1H NMR. δ (ppm): 1,42 (s, 9H), 3,12-3,6 (m, 2H), 3,95-4,2 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,52 (m, 1H), 5,62 (d, 1H), 7,4-7,65 (m, 4H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,72-8,1 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,8,82 (d, 1H), 10,16 (d, 1H), 10,26 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).

H.P.L.C. (Pirkle kolona, D-fenylglycin, eluens hexan/ethanol 50/50, T = 35°C, průtok 1 ml/min, UV 254 nm): ee = 93,2%.

Meziprodukt 10: Methylester kyseliny 3-amino-N-((3R)-9-nitro-4-oxo-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-yl)tereftalamové

[(III); A = NO₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = CO₂CH₃ v para pozici]

27 g sloučeniny 9 se rozpustí v 1,4 l dichlormethanu a pomalu se přidá 140 ml kyseliny trifluoroctové. Reakční směs se mísí po dobu 1 hodiny při normální teplotě a odpaří se ve vakuu při teplotě menší než 25°C. Zbytek se odebere v 1 l dichlormethanu a promyje se 5% roztokem NaHCO₃ ve vodě a potom vodou nasycenou NaCl. Organická fáze se suší přes sulfát a odpaří se při teplotě nižší než 25°C. Po chromatografii na oxidu křemičitém v dichlormethanu s methanolem se získá 21,4 g (95%) oleje 10.

^1H NMR. δ (ppm): 3,35 (s, 2H, zaměnitelné), 3,1-3,5 (m, 2H), 3,9-4,15 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,55-4,65 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,60 (d, 1H), 7,30-7,50 (m, 6H), 7,70-7,80 (m, 1H), 8,05-8,35 (m, 3H).

Meziprodukt 11: Methylester kyseliny 3-(1-methoxyethyliden-amino)-N-((3R)-9-nitro-4-oxo-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-yl)tereftalamové.

[(II); A = NO₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = para-CO₂CH₃]

20 g sloučeniny **10** se rozpustí v 750 ml trimethyl-orthoacetátu. Přidá se 840 mg skandium-trifluoromethan-sulfonátu a směs se mísí při teplotě 40°C ve vakuu 100 až 140 hPa. Postup reakce se monitoruje na desce z oxidu křemičitého pomocí HPLC. Vytvoří se aminoether **11** a příslušný cyklizovaný produkt (I) **12**. Směs se odpaří do sucha během 48 hodin. Nepřečištěný produkt se použije v následující reakci.

^1H NMR. δ (ppm): 1,95 (s, 3H), 3,1-3,5 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,8-4,18 (m, 1H), 4,5-4,8 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,60 (d, 1H), 7,30-7,50 (m, 6H), 7,70-7,80 (m, 1H), 8,05-8,35 (m, 3H).

2) Methylester kyseliny 2-methyl-3-((3S)-9-amino-4-oxo-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-7-karboxylové (**13**)

Sloučenina **12**: Methylester kyseliny 2-methyl-3-((3S)-9-nitro-4-oxo-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-7-karboxylové

[(I); A = NO₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = COOCH₃ při 7]

Sloučenina **11**, která obsahuje malé množství sloučeniny **12**, se rozpustí v 250 ml trimethylorthoacetátu a přidá se 1 g skandium-trifluormethansulfonátu. Mísení se zahájí při teplotě místnosti (20°C) a přidají se 2 ml kyseliny trifluoroctové. Po 24 hodinách nezbyvá žádný výchozí materiál. Směs se odpaří, zbytek se odebere v dichlormethanu a roztok se promyje 5% roztokem NaHCO₃ a potom vodou, suší se a odpaří se. Zbytek se přečistí chromatografií na oxidu křemičitém s gradientem dichlormethanu s methanolem. Získá se 10,47 g sloučeniny **12** ve formě krystalů z methanolu.

^1H NMR. δ (ppm): 2,72 (s, 3H), 3,1-3,25 (m, 1H), 3,35-3,48 (1H), 3,90 (s, 3H), 4,0-4,12 (m, 1H), 4,68-4,75 (m, 1H), 5,20

(s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,97 (d, 1H), 8,10-8,20 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,4 (s, 1H).

Sloučenina **13**:

3,0 g (5,7 mmol) sloučeniny **12** se rozpustí v 150 ml methanolu. Roztok se vnese do hydrogenačního zařízení, do kterého se přidá 3,0 g 5% ruthenia-na-aktivním uhlí a ve kterém se tlak vodíku nastaví na 800 kPa. Vnitřek reakční nádoby se zahřeje na 80°C na dobu 1 hodiny. Směs se analyzuje na desce obsahující oxid křemičitý po ochlazení: není již přítome výchozí materiál. Směs se přefiltruje, zbytek ve filtru se vypláchne, filtrát se odpaří a zbytek se zpracuje chromatografií na oxidu křemičitém v dichlormethanu s methanolem. Získají se 2 g (výtěžek = 71%) sloučeniny **13**.

^1H NMR. δ (ppm): 2,85 (s, 3H), 3,0-3,1 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,6-3,85 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,6-4,7 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,60 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,0-7,6 (m, 5H), 8,0 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,45 (s, 1H).

I.R.: 3400, 3330, 3220, 1770, 1650, 1620, 1590, 1560, 1480, 1440, 1380, 1300, 1240, 1160, 1090, 1010, 760, 710 cm^{-1} .

ee = 96%.

3) Sloučenina **14**: Kyselina (3S)-2-methyl-3-(9-amino-4-oxo-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-yl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-7-karboxylová

[(I); A = NH_2 , Z = CH, Z^1 = CH, Z^2 = CH, B = CH_3 , X^1 = H, X^2 = CO_2H při 7]

4 g bromidu hlinitého se nalijí do 20 ml tetrahydrothiofenu (THT) a směs se ochladí na teplotu 20°C. Po 10 minutách se přidá 1,4 g sloučeniny **13**, rozpuštěné v 10 ml THT, a směs se mísí přes noc při teplotě místnosti. Přidá se voda a dichlormethan a pevný materiál se separuje. Filtrát se odpaří. Vodná fáze se extrahuje dichlormethanem a odpaří se. Všechny extrakty se kombinují a jejich pH se upraví na 3,8 za

přítomnosti vody a chloroformu. Rozpuštění se provede v chloroformu obsahujícím 15% methanolu. Chromatografická separace se provede na oxidu křemičitém, a eluce se provede gradientem methanolu v dichlormethanu. Frakce obsahující produkt se kombinují a zpracují se chromatografií s reverzní fází na koloně Kromasil C18, 5 μm , s elucí gradientem acetonitrilu ve vodě. Získá se 0,476 g (výtěžek = 35%) sloučeniny **14** ve formě světle béžového prášku.

T.L.C. (D/MN20): $R_f = 0,37$.

ee = 94%.

^1H NMR. δ (ppm): 2,7 (s, 3H), 3,0-3,1 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,4-3,7 (m, 3H), 3,8-3,95 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,4-7,6 (m, 5H), 7,95-8,2 (m, 3H).

I.R.: 3350, 1680, 1480, 1380, 1300, 1240, 1170, 1110, 1010, 790, 690.

Příklad 3

(3S)-3-(2-methyl-4-oxo-4H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-9-amino-1-fenyl-6,7-dihydro-3H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-4-on. (**18**)

[(I); A = NH_2 , Z = N, $Z^1 = \text{CH}$, $Z^2 = \text{CH}$, B = CH_3 , $X^1 = \text{H}$, $X^2 = \text{H}$]

Tato syntéza ilustruje přímý způsob B, kde syntéza nezačíná od chráněné ortho-aminokyseliny, ale přímo od ortho-aminokyseliny (V').

1) Syntéza meziprojektu (II)

Meziprodukt **15**: 2-amino-N-((3R)-9-nitro-4-oxo-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-yl)nikotinamid.

[(III); A = NO_2 , Z = N, $Z^1 = \text{CH}$, $Z^2 = \text{CH}$, $X^1 = \text{H}$, $X^2 = \text{H}$]

3,08 g (22,3 mmol) kyseliny 2-aminonikotinové se rozpustí za mísení v 150 ml suchého dichlormethanu v reakční nádobě

chráněné před vlhkostí. Přidá se 2,51 g (18,6 mmol) HOBT a 3,83 g (18,6 mmol) DCC. Směs se ochladí na 0°C a přidá se 6,0 g (18,6 mmol) sloučeniny **1** ve 25 ml dichlormethanu. Po mísení po dobu 24 hodin při 0°C se nerozpustný materiál odfiltruje a zbytek se vypláchne dichlormethanem. Organické fáze se odpaří a zbytek se rozpustí v nadbytku dichlormethanu. Organická fáze se promyje 0,1N roztokem HKSO₄, nasyceným roztokem NaHCO₃ a nakonec vodou. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu při teplotě 0°C a zbytek se přečistí rychlou chromatografií na koloně obsahující oxid křemičitý, za eluce provedené D/M1, za zisku 4,0 g bílé krystalické pevné látky **15**. Výtěžek = 48%. T.L.C. (D/MN5): R_f = 0,49.

¹H NMR. δ (ppm): 3,22-3,32 (m, 1H), 3,4-3,55 (m, 1H), 4,05-4,2 (m, 1H), 4,7-4,8 (m, 1H), 5,65 (d, 1H), 6,4 (s, 2H, zaměnitelné), 6,75 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,5-7,6 (m, 3H), 7,85 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,32 (m, 1H).

Meziprodukt 16: Methylester kyseliny N-[3-((3R)-9-nitro-4-oxo-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-ylkarbamoyl)pyridin-2-yl]acetimidové.

[(II); A = NO₂, Z = N, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = H, R = CH₃]

4,0 g sloučeniny **15** se rozpustí v 125 ml trimethyl-orthoacetátu; směs se zahřívá při 40°C za mísení ve vakuu 0,1 kPa pro odstranění methanolu, který se vytváří během reakce. Po 6 hodinách je reakce dokončena. Rozpouštědlo se odpaří a surový produkt se použije přímo v další reakci.

¹H NMR. δ (ppm): 2,1 (s, 3H), 3,1-3,6 (m, 2H), 3,95-3,2 (m, 1H), 4,1 (s, 3H), 4,55-4,75 (m, 1H), 5,62 (d, 1H), 7,05-7,2 (m, 1H), 7,25-7,55 (m, 7H), 8,05-8,35 (m, 2H), 8,35-8,55 (m, 1H).

2) (3S)-3-(2-methyl-4-oxo-4H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-9-amino-1-fenyl-6,7-dihydro-3H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-4-

-on. (**18**)

Sloučenina 17:

Sloučenina **16** se odebere v 400 ml dichlormethanu, přidá se 240 mg (6% hmot.) skandium-trifluoromethansulfonátu a směs se mísí po dobu 6 hodin při 40°C. Znovu se přidá 500 mg katalyzátoru a směs se mísí při normální teplotě po dobu 6 hodin a odpaří se do sucha. Zbytek se odebere v 400 ml dichlormethanu a přidá se dalších 500 mg katalyzátoru. Po 24 hodinách je reakce dokončena. Promytí se provede vodou a po odpaření se získá 5,4 g surového produktu ve formě pryskyřice.

Sloučenina 18:

2,6 g (5,6 mmol) sloučeniny **17** se hydrogenuje za tlaku 800 kPa při teplotě 80°C v 260 ml methanolu po dobu 90 minut za přítomnosti 2,5 g 5% ruthenia-na-aktivním uhlí. Směs se ochladí a přefiltruje se přes vrstvu oxidu křemičitého a organická fáze se odpaří. Získá se 2,1 g surového produktu, který se zpracuje chromatografií s reverzní fází (5 µm Kromasil C18 kolona s lineárním gradientem acetonitrilu ve vodě). Získá se 300 mg sloučeniny **18**.

ee = 94,5%.

¹H NMR., δ (ppm): 2,7 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,9 (q, 1H), 4,5 (t, 1H), 5,4 (s, 2H), 6,4 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,5 (m, 5H), 7,9 (d, 1H), 8,7 (d, 1H), 9,1 (s, 1H).

Příklad 4

(3S)-3-(2-methyl-4-oxo-4H-chinazolin-3-yl)-9-methyl-1-fenyl-6,7-dihydro-3H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-4-on. (**23**)

[(I); A = CH₃, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = H]

17.05.02

- 27 -

1) Syntéza meziproduktu (II)

Meziprodukt (19): (3R)-3-amino-9-methyl-1-fenyl-6,7-dihydro-3H-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-4-on. [(VI); A = CH₃].

Způsob přípravy tohoto meziproduktu je popsán v přihlášce WO 96/11690.

Meziprodukt (20): *terc.*butyl ester kyseliny [2-((3R)(9-methyl-4-oxo-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-3-ylkarbamoyl)fenyl]karbamové [(IV); A = CH₃, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = H, PG = *terc.*BOC].

4,07 g (17,61 mmol) sloučeniny **2** se rozpustí za mísení v 65 ml suchého dichlormethanu v reakční nádobě chráněné před vlhkostí. Směs se ochladí na 0°C a přidá se 5 g (17,61 mmol) sloučeniny **19** v 65 ml dichlormethanu. Potom se přidá 2,32 g (17,61 mmol) HOBT a 3,54 g (17,61 mmol) DCC. Po mísení po dobu 2 hodin při teplotě 0°C se potvrdí T.L.C. (eluens: D/M 5), že nezbývá žádná sloučenina **19**. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu při teplotě 20°C a zbytek se přečistí rychlou chromatografií na koloně obsahující oxid křemičitý, za eluce provedené dichlormethanem/2% acetonem. Získá se 7,4 g bílé krystalické pevné látky. Výtěžek = 82%.

T.L.C. (D/M5): R_f = 0,76.

H.P.L.C. (Pirkle kolona, D-fenylglycin, eluens hexan/ethanol 50/50, T = 30°C; průtok: 1 ml/min, UV: 254 nm): ee = 97%.

[α]_D = +27,5° (c = 0,0204 g/ml, aceton, Na-D 589 nm)

¹H NMR, δ (ppm): 1,4 (s, 9H), 2,3 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 5,45 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,5 (m, 7H), 8,1 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 9,8 (d, 1H), 10,4 (s, 1H).

Meziprodukt 21: 2-amino-N-((3R)-9-methyl-4-oxo-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-3-

-yl)benzamid.

[(III); A = CH₃, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = H].

7,4 g (145 mmol) sloučeniny **20** se přidá do 400 ml dichlormethanu ve 100 ml reakční nádobě chráněné před vlhkostí a pod atmosférou dusíku, a potom se přidá 57,84 (507,25 mmol) kyseliny trifluoroctové, při teplotě 0°C. Směs se mísí po dobu 1 hodiny při teplotě 0°C a odpaří se při teplotě 20°C ve vakuu. Zbytek se odebere v dichlormethanu a organický roztok se promyje vodným roztokem NaHCO₃ a potom roztokem NaCl a odpaří se při teplotě 20°C. Surový produkt: 5 g. Zbytek se přečistí rychlou chromatografií na koloně obsahující oxid křemičitý, za eluce provedené dichlormethanem/5% acetonem. Získá se 4,75 g sloučeniny **21** ve formě bílého prášku. Výtěžek = 80%.

Chirální HPLC (Pirkle kolona, D-fenylglycin, eluens hexan/ethanol 50/50, T = 30°C, průtok: 1 ml/min, UV: 254 nm): ee = 98%.

T.L.C. (D/M5): R_f = 0,23.

[α]_D = +36,82° (c = 0,0315 g/ml, aceton, Na-D 589 nm).

¹H NMR, δ (ppm): 2,3 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 5,4 (d, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,4 (m, 6H), 7,8 (d, 1H), 9,15 (d, 1H).

Meziprodukt 22: Methylester kyseliny N-[2-((3R)-9-methyl-4-oxo-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-ylkarbamoyl)fenyl]acetimidové

[(II); A = CH₃, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = H, R = CH₃].

300 ml trimethylorthoacetátu a 4,5 g (11 mmol) sloučeniny **21** se přidá do reakční nádoby chráněné před vlhkostí a pod atmosférou dusíku. Mísená reakční nádoba se vloží do vakua 0,1 kPa a zahřívá se při teplotě 40°C po dobu 6 hodin. Odpaření

17.05.02

- 29 -

se provede ve vakuu; NMR potvrdí existenci nové sloučeniny **22**.

Surový produkt: 5,55 g. Produkt se použije v následujícím stupni.

Chirální HPLC (Pirkle kolona, D-fenylglycin, eluens hexan/ethanol 50/50, T = 30°C, průtok: 1 ml/min, UV: 254 nm): ee = 99%.

T.L.C. (D/M5): R_f = 0,19.

2) (3S)-3-(2-methyl-4-oxo-4H-chinazolin-3-yl)-9-methyl-1-fenyl-6,7-dihydro-3H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-4-on (**23**)

300 ml dichlormethanu a 5,55 g sloučeniny **22** se přidá do reakční nádoby chráněné před vlhkostí a pod atmosférou dusíku. Přidá se 0,117 g skandium trifluoromethanesulfonátu a směs se mísí po dobu 28 hodin při teplotě místnosti (18°C). Směs se promyje roztokem NaHCO₃, suší se a odpaří se. Zbytek se zpracuje chromatografií na oxidu křemičitém, za eluce provedené gradientem acetonu v dichlormethanu. Získá se 0,65 g sloučeniny **23**.

Chirální HPLC (Pirkle kolona, D-fenylglycin, eluens: hexan/ethanol 50/50, T = 30°C, průtok 1 ml/min, UV: 254 nm): ee = 99%.

T.L.C. (D/M5): R_f = 0,23.

¹H NMR, δ (ppm): 2,35 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 7,0-7,80 (m, 12H), 8,20 (s, 1H).

Příklad 5

(3S)-9-methoxy-3-(2-methyl-4-oxo-4H-chinazolin-3-yl)-1-fenyl-6,7-dihydro-3H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-4-on (**28**)

[(I); A = OCH₃, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = H]

1) Syntéza meziproduktu (II)

Meziprodukt 24: (3R)-3-amino-9-methoxy-1-fenyl-6,7-dihydro-3H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-4-on. [(VI); A = OCH₃].

7,1 g (231 mmol) (3R,S)-3-amino-9-methoxy-1-fenyl-6,7-dihydro-3H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-4-onu, přiraveného způsobem podle Patentové přihlášky WO 96/11690, se zahřeje na teplotu zpětného toku v 17,75 ml acetonitrilu; do této směsi se přidá 8,92 g (23,1 mmol) kyseliny di(p-toluoyl)-D-vinné, zahřáté na teplotu zpětného toku v 17,75 ml acetonitrilu. Přidání za mísení se provede velmi rychle. Teplota zpětného toku se udržuje po dobu 5 minut před tím, než se směs nechá odstát po dobu 18 hodin. Sraženina se odfiltruje, vypláchne se 35 ml acetonitrilu a suší se při 0,1 kPa při teplotě 35°C. Získá se 8,5 g soli, která se odebere v 85 ml acetonitrilu; zahřívá se při teplotě zpětného toku po dobu 5 minut a nechá se odstát po dobu alespoň 4 hodin. Sraženina se odfiltruje, vypláchne se 40 ml acetonitrilu a suší se při 0,1 kPa při teplotě 35°C. Získá se 5 g soli. Baze se uvolní odebráním 5 g soli ve 100 ml molárního roztoku hydroxidu sodného ochlazeného na teplotu 0°C a potom se provede 3-krát extrakce 200 ml isopropylacetátu. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem NaCl, suší se přes síran sodný a odpaří se. Získá se 2,2 g meziprojektu 24.

Chirální HPLC (Pirkle kolona, D-fenylglycin, eluens: hexan/isopropanol 50/50, T = 20°C, průtok: 1,2 ml/min, UV: 254 nm): ee = 99%.

Příprava vzorku pro chirální HPLC: produkt musí být derivatizován 2 ekvivalenty p-tolyl-isokyanatanu v dichlormethanu a potom se naředí v isopropanolu na 0,5 mg/ml před injikováním.

Meziprojekt 25: Terc.butylester kyseliny [2-((3R)-(9-methoxy-4-oxo-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-ylkarbamoyl)fenyl]karbamové [(IV); A = OCH₃, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = H, PG = terc.BOC].

1,7 g (7,16 mmol) sloučeniny **2** se rozpustí za mísení v 55 ml suchého dichlormethanu v reakční nádobě chráněné před vlhkostí. Směs se ochladí na 0°C a přidá se 2,2 g (7,16 mmol) sloučeniny **24** v 55 ml dichlormethanu. Přidá se 0,97 g (7,16 mmol) HOBT a 1,47 g (7,16 mmol) DCC. Po mísení po dobu 8 hodin při teplotě 0°C a potom přes noc při teplotě místnosti se potvrdí T.L.C. (eluens: D/M5), že nezůstává žádná sloučenina **24**. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu při teplotě 30°C a zbytek se přečistí rychlou chromatografií na koloně obsahující oxid křemičitý, za eluce provedené dichlormethanem/3% acetonem. Získá se 3,2 g of bílé krystalické pevné sloučeniny **25**.

Výtěžek = 85%

T.L.C. (D/M5): R_f = 0,72.

H.P.L.C. (Pirkle kolona, D-fenylglycin, eluens: hexan/ethanol 50/50, T = 30°C; průtok: 1 ml/min, UV: 254 nm): ee = 98%.

$[\alpha]_D = +11^\circ$ (c = 0,04507 g/ml, aceton, Na-D 589 nm)

$^1\text{H NMR}$, δ (ppm): 1,45 (s, 9H), 3,1 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 5,5 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,5 (m, 6H), 8,25 (d, 1H), 9,8 (d, 1H), 10,4 (s, 1H).

Meziprodukt 26: 2-amino-N-((3R)-9-methoxy-4-oxo-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-yl)benzamid.

[**(III)**]; A = OCH₃, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = H].

3,1 g (5,88 mmol) sloučeniny **25** se přidá do 260 ml dichlormethanu v 500 ml reakční nádobě chráněné před vlhkostí a pod atmosférou dusíku a potom se při teplotě 0 °C přidá 23,53 g (20,604 mmol) kyseliny trifluoroctové. Směs se mísí po dobu 1 hodiny při teplotě 0°C a odpaří se při teplotě 20°C ve vakuu. Zbytek se odebere v dichlormethanu a organický roztok se promyje roztokem NaHCO₃ a potom roztokem NaCl a odpaří se při teplotě 20°C. Získá se 2,75 g čisté sloučeniny **26**.

Produkt se použije bez úprav v následujícím stupni.

Chirální HPLC (Pirkle kolona, D-fenylglycin, eluens hexan/ethanol 50/50, T = 30°C, průtok: 1 ml/min, UV: 254 nm): ee = 99%.

T.L.C. (D/M5): R_f = 0,20.

[α]_D = +20,5° (c = 0,02923 g/ml, aceton, Na-D 589 nm).

¹H NMR, δ (ppm): 3,15 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,4 (m, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,55 (m, 5H), 7,8 (d, 1H), 9,10 (d, 1H).

Meziprodukt 27: Methylester kyseliny N-[2-((3R)-9-methoxy-4-oxo-1-fenyl-3,4,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-ylkarbamoyl)fenyl]acetimidové

[(II); A = OCH₃, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = H, R = CH₃].

200 ml trimethylorthoacetátu a 2,5 g (5,86 mmol) sloučeniny 26 se přidá do reakční nádoby chráněné před vlhkostí a pod atmosférou dusíku. Mísená reakční nádoba se umístí do vakua 0,1 kPa a zahřívá se při teplotě 40°C po dobu 6 hodin. Odpaření se provede ve vakuu. NMR potvrdí existenci nové sloučeniny 27 a přítomnost stop výchozího materiálu, sloučeniny 26.

Surový produkt: 2,5 g. Produkt se použije bez dalšího zpracování v následujícím stupni.

Chirální HPLC (Pirkle kolona, D-fenylglycin, eluens hexan/ethanol 50/50, T = 30°C, průtok 1 ml/min, UV: 254 nm): ee = 99%.

T.L.C. (D/M5): R_f = 0,22.

2) (3S)-9-methoxy-3-(2-methyl-4-oxo-4H-chinazolin-3-yl)-1-fenyl-6,7-dihydro-3H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-4-on (28)

200 ml dichlormethanu a 2,5 g sloučeniny 27 se přidá do reakční nádoby chráněné před vlhkostí a pod atmosférou dusíku.

Přidá se 0,051 g skandium-trifluoromethansulfonátu a směs se mísí po dobu 36 hodin při teplotě místnosti (18°C). Směs se promyje roztokem NaHCO₃, suší se a odpaří se. Zbytek se zpracuje chromatografií na oxidu křemičitém, za eluce provedené gradientem acetonu v dichlormethanu. Získá se 1,7 g čisté sloučeniny **28**.

Chirální HPLC (Pirkle kolona, D-fenylglycin, eluens: hexan/ethanol 50/50, T = 30°C, průtok: 1 ml/min, UV: 254 nm): ee = 99%.

T.L.C. (D/M5): R_f = 0,20.

¹H NMR, δ (ppm): 2,8 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,7 (d, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,3-7,85 (m, 8H), 8,2 (d, 1H).

Příklad 6

Syntéza sloučeniny **12** [(I): A = NO₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, B = CH₃, X¹ = H, X² = COOCH₃ v 7] z meziprojektu **10** [(III): A = NO₂, Z = CH, Z¹ = CH, Z² = CH, X¹ = H, X² = para-CO₂CH₃] za přítomnosti různých katalyzátorů

2,8 g sloučeniny **10** se rozpustí v 50 ml trimethyl-orthoacetátu a směs se nechá stát po dobu 24 hours při teplotě místnosti. Chromatografií na tenké vrstvě se potvrdí, že zbývá malé množství výchozího materiálu. Také se pozoruje tvorba malého množství iminů. 100 mg katalyzátoru se potom přidá najednou do 2 ml roztoku (který odpovídá 112 mg výchozího materiálu). Tato reakce se provede s 6 různými katalyzátory. Také se provede reakce bez katalyzátorů. Postup reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě (eluens D/M1,5).

Po 48 hodinách se reakční medium odebere ve 100 ml methylenchloridu. Po přidání 1N HCl a rozpuštění katalyzátoru se provedou následující kroky: separace sedimentováním, promytí NaHCO₃, sušení a odpaření. Získaný produkt se nakonec zváží.

17.05.02

- 34 -

Připraví 1 mg/ml roztoky různých produktů a produkty se potom analyzují analytickou HPLC za použití následujících metod:

1) kolona C18 Kromasil 5 μm (250 x 4,6 mm), za eluce provedené gradientem acetonitrilu ve vodě.

$t_{0 \text{ min}}$: 20% acetonitril,

$t_{25 \text{ min}}$: 95% acetonitril).

2) kolona Pirckle D-fenylglycinového typu (250 x 4,6 mm), za eluce provedené směsí hexan/ethanol (50/50).

Retenční časy pro dva optické izomery jsou 10,15 min pro R enantiomer a 14,60 min pro S enantiomer.

17.05.02

- 35 -

Výsledky

Použitý katalyzátor	Hmotnost získaného produktu	% cyklizované ho produktu (12)	Optická čistota	Vedlejší produkty	necyklizované produkty
Kontrola bez katalyzátoru	106 mg	0%	> 98%		99%
Sc(OSO ₂ CF ₃) ₃	106 mg	92%	> 98%	5%	0%
AlBr ₃	98 mg	10%	Kompletní epimerizace	83%	0%
AlCl ₃	110 mg	44%	> 98%	30%	0%
BF ₃	130 mg	26%	> 98%	64%	1%
ZnCl ₂	120 mg	76%	> 98%	20%	0%
CF ₃ COOH	105 mg	22%	> 98%	47%	28%

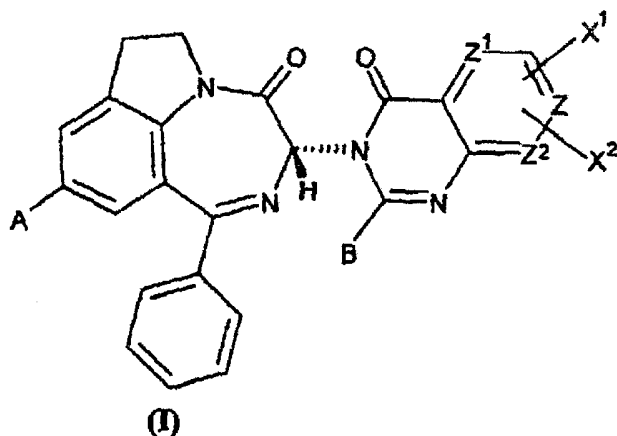
17.05.02

- 36 -

2001-4689

Patentové nároky

1. Způsob přípravy enantiomericky čistého diazepino-indolonu vzorce



kde:

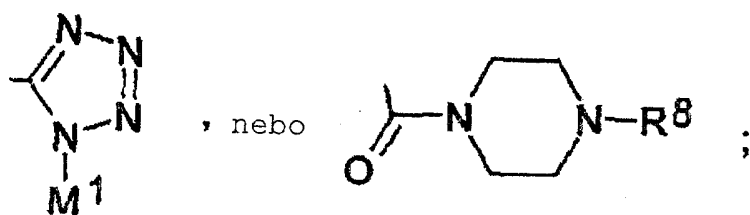
- A znamená vodík, nižší alkyl, hydroxyl, nižší alkoxy, nitro, kyan nebo NR^1R^2 ;

R_1 a R_2 znamenají nezávisle vodík nebo nižší alkyl nebo tvoří, společně s atomem dusíku, na který jsou navázány, kruh obsahující 4 nebo 5 atomů uhlíku;

- B znamená vodík nebo nižší alkyl;

- když Z znamená CH, tak Z^1 a Z^2 jsou dohromady CH nebo N; nebo když Z znamená N, tak Z^1 a Z^2 jsou CH;

- X^1 a X^2 znamenají nezávisle vodík, C_1 - C_4 alkyl, $-(\text{CH}_2)_3-\text{OR}^3$, halogen, kyan, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, nebo



R^3 , R^4 a R^5 znamenají nezávisle vodík, C_1 - C_6 alkyl, benzyl, fenethyl nebo $-Q^1-Q^2$;

R^6 znamená vodík nebo C_1 - C_4 alkyl;

R^7 znamená vodík, C_1 - C_4 alkyl, $-\text{CHR}^A-\text{C}(=\text{O})\text{OM}^2$ nebo $-Q^3-Q^4$;

R^8 znamená vodík, C_1 - C_4 alkyl nebo $-Q^5-Q^6$;

R^A je přirozený α -aminokyselinový zbytek, kde atom uhlíku, na který je navázán, může mít buď S konfiguraci, nebo R konfiguraci;

Q^1 znamená $-(\text{CH}_2)_k-(\text{CHOH})_m-(\text{CH}_2)_p-$;

Q^2 znamená hydroxyl, $-\text{O}-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-\text{OC}(=\text{O})-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ nebo 4-morfolinyl;

Q^3 a Q^5 znamenají nezávisle vazbu, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ nebo $-(\text{CH}_2)_3-$;

Q^4 znamená $-\text{NM}^3\text{M}^4$ nebo 4-morfolinyl;

Q^6 znamená $-\text{M}^5$ nebo $-\text{OM}^6$;

M^1 , M^2 , M^3 , M^4 , M^5 a M^6 znamenají nezávisle vodík nebo C_1 - C_4 alkyl;

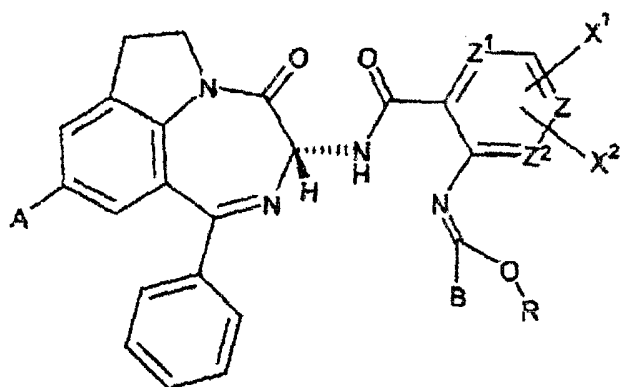
j znamená 1, 2 nebo 3; k znamená 1, 2 nebo 3;

m znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4; p znamená 0, 1, 2 nebo 3, s podmínkou, že pokud $m > 0$, tak $p > 0$; jejich izomerů, jejich racemických forem, stejně jako jejich solí, solvátů, esterů, amidů a proléčiv, které jsou farmaceuticky přijatelné,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje intramolekulovou cyklizaci sloučeniny vzorce

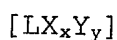
17.05.02

- 38 -



kde A, Z, Z¹, Z², B, X¹ a X² mají významy definované výše a R je nižší alkyl, za přítomnosti slabé Lewisovi kyseliny jako katalyzátoru.

2. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená slabá Lewisova kyselina je sloučenina nebo komplex vzorce:



obsahující vakantní orbitu, kde

L je kov, bór, křemík nebo antimon,

X a Y jsou neutrální nebo aniontové nekovové ligandy, atomy nebo radikály,

x a y jsou každý nula nebo celé číslo.

3. Způsob podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že L je vybrán ze skupiny zahrnující: bór, hliník, křemík, skandium, titan, indium, gallium, yttrium, zirkonium, stříbro, cín, antimon, lanthan nebo lanthanid, rtuť, thallium, mangan, železo, kobalt, nikl, měď, zinek, vápník, hořčík nebo jiné přechodné kovy.

4. Způsob podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že L je bór, hliník, křemík, skandium, lanthan nebo lanthanid, titan, gallium, stříbro, cín, železo, zinek nebo hořčík.

5. Způsob podle nároku 1, 2, 3 nebo 4 v y z n a č u j í c í

17.05.02

- 39 -

s e t í m, že uvedená slabá Lewisova kyselina zahrnuje ligand obsahující kyslík.

6. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená slabá Lewisova kyselina je skandium-trifluormethanesulfonát; aluminium-trifluormethanesulfonát; trifluoromethanesulfonát lanthanidu, křemíku, hořčíku, cínu(II), mědi(II), zinku nebo stříbra; dimethoxydicyklopentadienyltitan(IV); dicyklopentadienyltitanium(IV)-bis(trifluormethanesulfonát); acetylacetonát železitý, hlinitý nebo zinečnatý; diacetyl zinkium; dimethoxymagnesium; triisopropoxyaluminium; tetrabutoxytitanium(IV); tetraisopropoxytitanium(IV); trimethylbór; triethylaluminium; diethylzinkium; triisobutylaluminium; tetrabutylcín(IV); trifenylbór; trifenylantimon; nebo halogenid bóru, zinku, cínu(II), antimonu, titanu, skandia, india, gallia nebo rtuti(II).

7. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedenou slabou Lewisovou kyselinou je skandium-trifluormethansulfonát.

8. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje další stupeň, ve kterém je produkt (I), kde A znamená $-\text{NO}_2$, redukován na produkt (I), kde A znamená $-\text{NH}_2$.

9. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že A znamená $-\text{NH}_2$, B znamená CH_3 a X^1 a X^2 znamenají nezávisle vodík, halogen nebo $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$.