

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

## 845-99

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11. 09. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.09.96, 17.06.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/713297, 97/877453**

(33) Země priority: **US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 07. 99**  
**(Věstník č. 7/99)**

(86) PCT číslo: **PCT/US97/19976**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/11091**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 401/14**  
**C 07 D 413/14**  
**C 07 D 417/14**  
**A 61 K 31/44**  
**A 61 K 31/445**

(71) Přihlášovatel:

SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ,  
US;

(72) Původce:

Taveras Arthur G., Rockaway, NJ, US;  
Mallams Alan K., Hackettstown, NJ, US;  
Afonso Adriano, West Caldwell, NJ, US;  
Femiszewski Stacy W., Washington  
Township, NJ, US;  
Njoroge George F., Union, NJ, US;  
Doll Ronald J., Maplewood, NJ, US;  
Lalwani Tarik, Edison, NJ, US;  
Alvarez Carmen, Roselle Park, NJ, US;

(74) Zástupce:

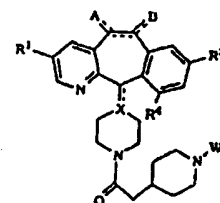
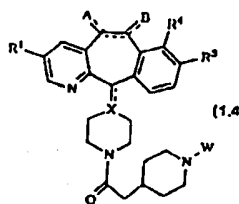
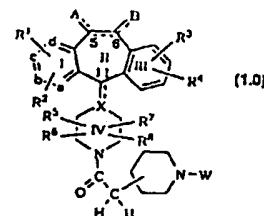
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1,  
Praha 4, 14000;

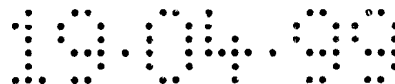
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sloučeniny vhodné pro inhibici farnesyl  
protein transferasy**

(57) Anotace:

Jsou uveřejněny nové sloučeniny vzorce 1.0. Sloučeniny vzorce 1.0 jsou představovány sloučeninami vzorce 1.4 nebo 1.5, kde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> i R<sup>4</sup> je každá vybrána z halogenů. Jsou také zveřejněny metody inhibice farnesyl protein transferasy a bujení abnormálních buněk jako nádorového bujení.





## Sloučeniny vhodné pro inhibici farnesyl protein transferasy

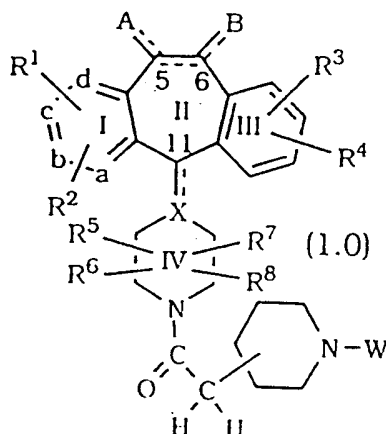
### Oblast techniky:

WO 95/10516 vydaná 20. dubna 1995 zveřejňuje tricyklické sloučeniny vhodné pro inhibici farnesyl protein transferasy.

Se zřetelem na současný zájem v inhibici farnesyl protein transferasy by byly vítanými příspěvky látky vhodné pro inhibici farnesyl protein transferasy. Takový příspěvek je tímto vynálezem poskytnut.

### Podstata vynálezu:

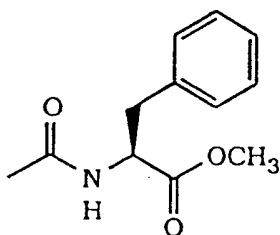
Tento vynález poskytuje sloučeniny vhodné pro inhibici farnesyl protein transferasy. Sloučeniny tohoto vynálezu jsou představovány vzorcem 1.0:

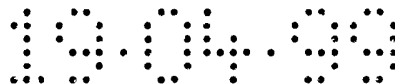


kde jedna z a, b, c a d skupin představuje N nebo NR<sup>9</sup>, kde R<sup>9</sup> je O<sup>-</sup>, -CH<sub>3</sub> nebo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H, kde n je 1 až 3, a zbylé a, b, c, a d skupiny představují CR<sup>1</sup> nebo CR<sup>2</sup>; nebo

kde každá z a, b, c a d skupin je nezávisle vybrána z CR<sup>1</sup> nebo CR<sup>2</sup>;

kde každá z R<sup>1</sup> a každá z R<sup>2</sup> skupin je nezávisle vybrána z H, halogenů, -CF<sub>3</sub>, -OR<sup>10</sup> (např. -OCH<sub>3</sub>), -COR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup> (např. -SCH<sub>3</sub> a -SCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), S(O)<sub>t</sub>R<sup>11</sup> (kde t je 0, 1 nebo 2, např. -SOCH<sub>3</sub> a -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -SCN, -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>10</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -CN, -NHC(O)R<sup>10</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -CONHR<sup>10</sup>, -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NR<sup>10</sup>COOR<sup>11</sup>,





$-\text{SR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$  (např.  $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ),  $-\text{SR}^{11}\text{N}(\text{R}^{75})_2$ , kde každá  $\text{R}^{75}$  skupina je nezávisle vybrána z H a  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$  (např.  $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ -t-butyl a  $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ), benzotriazol-1-yloxy, tetrazol-5-ylthio, nebo substituované tetrazol-5-ylthio (např. alkylovou skupinou substituovaná tetrazol-5-ylthio skupina jako např. 1-methyl-tetrazol-5-ylthio), alkynyl, alkenyl nebo alkyl, přičemž uvedená alkylová nebo alkenylová skupina bývá volitelně substituována halogenem,  $-\text{OR}^{10}$  nebo  $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ;

kde  $\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  jsou stejné nebo různé skupiny a každá nezávisle představuje H, jakýkoli ze substituentů  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$ , nebo  $\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  vzatých dohromady představují nasycený nebo nenasycený  $\text{C}_5$ - $\text{C}_7$  kruh kondenzovaný s benzenovým kruhem (kruh III);

kde každá z  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  a  $\text{R}^8$  skupin nezávisle představuje H,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{COR}^{10}$ , alkyl nebo aryl, přičemž uvedený alkyl nebo aryl bývá volitelně substituován skupinou  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ ,  $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{COR}^{10}$ ,  $-\text{OCOR}^{10}$ ,  $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{OPO}_3\text{R}^{10}$ , nebo je  $\text{R}^5$  skupina sloučena s  $\text{R}^6$ , aby představovaly  $=\text{O}$  nebo  $=\text{S}$  a/nebo je  $\text{R}^7$  skupina sloučena s  $\text{R}^8$ , aby představovaly  $=\text{O}$  nebo  $=\text{S}$ ;

kde  $\text{R}^{10}$  představuje H, alky, aryl nebo arylalkyl (např. benzyl);

kde  $\text{R}^{11}$  představuje alkyl nebo aryl;

kde X představuje N, CH nebo C, přičemž C může být volitelně připojen k uhlíkovému atomu 11 (znázorněno tečkovanou čarou);

kde tečkovaná čára mezi uhlíkovými atomy 5 a 6 představuje volitelnou dvojnou vazbu takovou, že kde je tato vazba přítomna, tam A a B představují nezávisle  $-\text{R}^{10}$ , halogen,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$  nebo  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$  a tam, kde není přítomna dvojná vazba mezi uhlíkovými atomy 5 a 6, tam každá A a B skupina představuje nezávisle  $\text{H}_2$ ,  $-(\text{OR}^{11})_2$ , H a halogen, dva halogeny, alkyl a H, dva alkyly, H a  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ , H a  $-\text{OR}^{10}$ ,  $=\text{O}$ , aryl a H,  $=\text{NOR}^{10}$  nebo  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}$ , kde p je 2, 3 nebo 4; a

kde W je vybráno ze skupiny obsahující:

1) kyano skupinu (tj. CN);

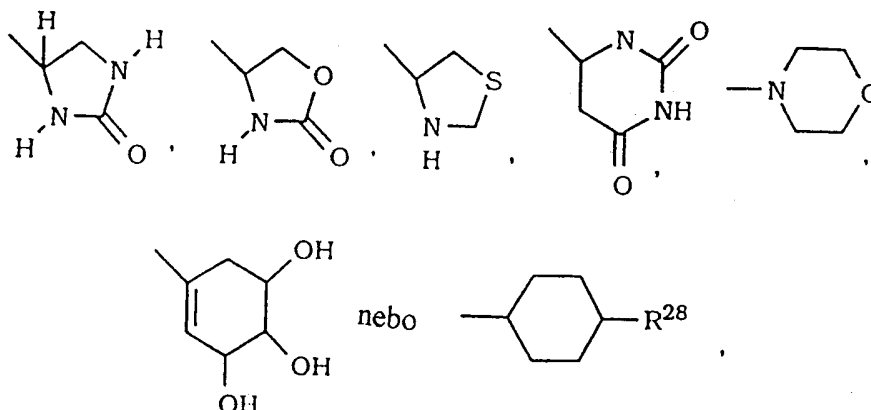
2)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ , kde  $\text{R}^{12}$  je vybrána z:

a) heteroarylové skupiny, např. pyridyl (např. 3-pyridyl), indolyl (např. 2-indolyl), pyrrolyl (např. 2-pyrrolyl) a N-substituovaný pyrrolyl (např. N-alkylpyrrolyl jako např. N-alkylpyrrol-2-yl jako např. N-methylpyrrol-2-yl);

b) H;

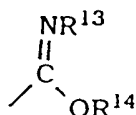
c) alkyl (např.  $-\text{CH}_3$ ); nebo

d) substituent vzorce:



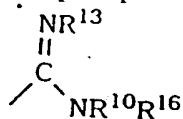
kde  $R^{28}$  je vybrána z  $-\text{OC(O)}R^{29}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OC(O)NHC(O)CCl}_3$  nebo  $-\text{OC(O)NH}_2$ , přičemž  $R^{29}$  je alkyl (např.  $-\text{CH}_3$ );

3) imidat představovaný vzorcem:



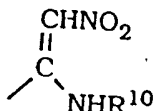
kde  $R^{13}$  je vybrána ze skupiny obsahující: a) H, b) CN, c)  $-\text{SO}_2$ -alkyl (např.  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), d)  $-\text{C(O)}$ -aryl (např.  $-\text{C(O)C}_6\text{H}_5$  tj.  $-\text{C(O)}$ -fenyl), e)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$  (např.  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), f)  $-\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{15}$  (např.  $-\text{CONH}_2$ ), g)  $-\text{OR}^{10}$  (např.  $-\text{OH}$  a  $-\text{OCH}_3$ ) a h)  $-\text{C(O)NR}^{10}\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{15}$  (např.  $-\text{C(O)NHC(O)NH}_2$ );  $R^{14}$  je aryl a  $R^{10}$  a  $R^{15}$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující: H, alkyl, aryl, arylalkyl;

4) imidamidovou (amidinovou) skupinu představovanou vzorcem:



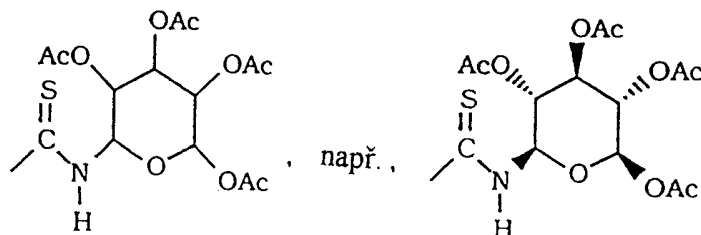
kde  $R^{13}$  je vybrána ze skupiny obsahující: a) H, b) CN, c)  $-\text{SO}_2$ -alkyl (např.  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), d)  $-\text{C(O)}$ -aryl (např.  $-\text{C(O)C}_6\text{H}_5$  tj.  $-\text{C(O)}$ -fenyl), e)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$  (např.  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ), f)  $-\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{15}$  (např.  $-\text{C(O)NH}_2$ ), g)  $-\text{OR}^{10}$  (např.  $-\text{OH}$  a  $-\text{OCH}_3$ ) a h)  $-\text{C(O)NR}^{10}\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{15}$  (např.  $-\text{C(O)NHC(O)NH}_2$ );  $R^{16}$  je vybrána ze skupiny obsahující: alkyl, arylalkyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl, heteroalkyl a heterocykloalkyl;  $R^{10}$  a  $R^{15}$  jsou definovány výše a  $R^{10}$  a  $R^{16}$  jsou nezávisle vybrány z výše definovaných skupin;

5) 1-amino-2-nitroethylenové deriváty vzorce:



kde  $R^{10}$  je definována výše; a

6) substituent vzorce:



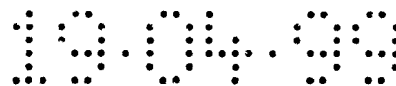
nebo jejich farmaceuticky vhodnými solemi, nebo solváty.

Sloučeniny tohoto vynálezu: i) účinně inhibují farnesyl protein transferasu, ale nikoli geranylgeranyl protein transferasu I, in vitro; ii) blokuje fenotypickou změnu indukovanou tvorbou transformované Ras, která je farnesyl akceptorem, ale nikoli tvorbou transformované Ras konstruované jako geranylgeranyl akceptor; iii) blokuje intracelulární zpracování Ras, která je farnesyl akceptorem, ale nikoli Ras konstruované jako geranylgeranyl akceptor; a iv) blokuje abnormální buněčné bujení v kultuře vyvolané transformovanou Ras.

Sloučeniny tohoto vynálezu inhibují farnesyl protein transferasu a farnesylaci onkogenní proteinové Ras. Vynález tedy dále poskytuje způsob inhibice farnesyl protein transferasy (např. ras farnesyl protein transferasy) u savců, zvláště lidí podáváním účinného množství tricyklických sloučenin popsaných výše. Podávání sloučenin tohoto vynálezu pacientům za účelem inhibovat farnesyl protein transferasu je vhodné při léčení karcinomů popsaných dále.

Tento vynález poskytuje způsob inhibice a léčení abnormálního buněčného bujení včetně transformovaných buněk podáváním účinného množství sloučenin tohoto vynálezu. Abnormální buněčné bujení se týká růstu buněk nezávislého na běžných regulačních mechanismech (např. ztráta kontaktní inhibice). Toto bujení zahrnuje abnormální růst: 1) nádorových buněk (nádorů) označujících aktivovaný Ras onkogen; 2) nádorových buněk, ve kterých je aktivován Ras protein jako výsledek onkogenické mutace v jiném genu; a 3) benigních a maligních buněk dalších bujení, ve kterých probíhá nenormální aktivace Ras.

Tento vynález také poskytuje způsob inhibice nebo léčení nádorového bujení podáváním účinného množství v tomto vynálezu popsané tricyklické sloučeniny savcům (např. lidem) potřebujícím takovou léčbu. Tento vynález zvláště poskytuje způsob inhibice nebo léčení růstu nádorů označujících aktivovaný Ras onkogen podáváním účinného množství výše popsaných sloučenin. Příklady nádorů, které mohou být inhibovány nebo léčeny a které nejsou tímto výčtem limitovány, zahrnují: rakovinu plic (např. adenokarcinom plic), rakoviny slinivky (např. karcinom slinivky jako např. exocinový karcinom pankreatu), rakoviny tlustého střeva (např. rakovina konečníku jako např. adenokarcinom tlustého střeva a adenom tlustého střeva),



myeloidní leukemie (např. akutní myelogenní leukemie (AML)), folikulární rakovina štítné žlázy, myelodysplastický syndrom (MDS), karcinom močového měchýře, rakovinu kůže, rakovinu prsu a rakovinu prostaty.

Má se za to, že tento vynález poskytne také způsob inhibice a léčení nemocí bujení, jak benigního tak maligního, ve kterých jsou Ras proteiny abnormálně aktivovány jako důsledek onkogenické mutace v jiných genech – tj. Ras proteiny nejsou sami o sobě aktivovány na onkogenickou formu – s uvedenou inhibicí a léčbou bývá uskutečněno podávání účinného množství zde popsané tricyklické sloučeniny savcům (např. lidem) potřebujícím takovou léčbu. Například benigní proliferativní porucha neurofibromatosis, nebo nádory, ve kterých je Ras aktivován díky mutaci nebo znovuexpresi onkogenů tyrosinkinasy (např. neu, src, abl, lck a fyn), mohou být inhibovány nebo léčeny tricyklickými sloučeninami popsanými ve vynálezu.

Tricyklické sloučeniny vhodné pro způsoby tohoto vynálezu inhibují nebo léčí abnormální buněčné bujení. Bez ohledu na teorii se má za to, že tyto sloučeniny mohou působit díky inhibici funkce G-proteinu, jako např. ras p21, blokováním isoprenylace G-proteinu a tím dělá tyto sloučeniny vhodnými pro léčení nemocí zhoubného bujení jako nádorového bujení a rakoviny. Bez ohledu na teorii se má za to, že tyto sloučeniny inhibují ras farnesyl protein transferasu, a tak vykazují antiproliferativní aktivitu vůči transformovaným buňkám.

Detailní popis vynálezu:

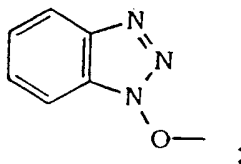
Následující výrazy jsou dále použity tak, jak je definováno níže, pokud nebude uvedeno jinak:

Ac – představuje acetyl;

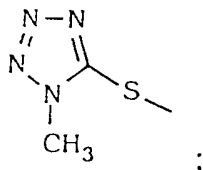
MH<sup>+</sup> - představuje vodík plus molekulový ion molekuly v hmotnostním spektru;

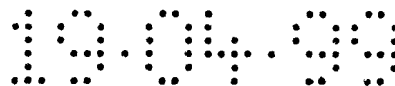
M<sup>+</sup> - představuje molekulový ion molekuly v hmotnostním spektru;

Benzotriazol-1-yloxy představuje



1-Methyltetrazol-5-ylthio představuje





—Acyl – představuje  $-C(O)$ alkyl,  $-C(O)$ alkenyl,  $-C(O)$ alkinyl,  $-C(O)$ cykloalkyl,  $-C(O)$ cykloalkenyl nebo  $-C(O)$ cykloalkinyl;

Alkenyl – představuje nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkatý řetězec mající alespoň jednu dvojnou vazbu mezi uhlíkovými atomy a obsahující 2 až 12 uhlíkových atomů, výhodněji 2 až 6 uhlíkových atomů a nejméně 3 až 6 uhlíkových atomů;

Alkinyl – představuje nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkatý řetězec mající alespoň jednu trojnou vazbu mezi uhlíkovými atomy a obsahující 2 až 12 uhlíkových atomů, výhodněji 2 až 6 uhlíkových atomů;

Alkyl – (zahrnující alkylové části alkoxy, arylalkyl a heteroarylalkyl skupin) – představuje nerozvětvený nebo rozvětvený uhlíkatý řetězec a obsahuje 1 až 20 uhlíkových atomů, výhodněji 1 až 6 uhlíkových atomů;

Arylalkyl – představuje arylovou skupinu definovanou níže, vázanou na alkylovou skupinu definovanou výše, alkylová skupina je s výhodou  $-CH_2-$ , (např. benzyl);

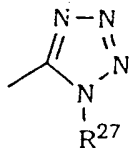
Aryl – (zahrnující arylové části arylalkyl, aryloxy a arylalkyloxy skupin) – představuje karbocyklickou skupinu obsahující 6 až 15 uhlíkových atomů a mající alespoň jeden aromatický kruh (např. aryl je fenylový kruh) s tím, že všechny uhlíkové atomy karbocyklického kruhu vhodné pro substituci bývají určeny jako možné body spojení, uvedená karbocyklická skupina bývá volitelně substituována (např. 1 až 3) jedním nebo více halogeny, alkyl, hydroxy, alkoxy, phenoxy,  $CF_3$ , amino, alkylamino, dialkylamino,  $-COOR^{10}$  nebo  $-NO_2$  skupinami;

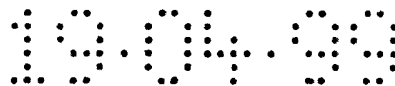
Cykloalkyl – představuje rozvětvený nebo nerozvětvený nasycený karbocyklický kruh o 3 až 20 atomech, s výhodou o 3 až 7 atomech;

Et – představuje ethyl;

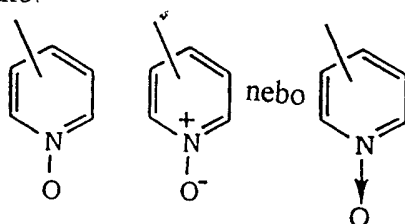
Halogen – představuje fluor, chlor, brom a jod;

Heteroaryl – představuje cyklickou skupinu, volitelně substituovanou  $R^3$  a  $R^4$ , mající alespoň jeden heteroatom vybraný z O, S nebo N; uvedený heteroatom přerušuje karbocyklickou kruhovou strukturu a má dostatečný počet  $\pi$ -elektronů pro zachování aromatického charakteru; s aromatickou heterocyklickou skupinou s výhodou obsahuje 2 až 14 uhlíkových atomů např. 1) thienyl (např. 2- nebo 3-thienyl), 2) imidazolyl (např. (2-, 4- nebo 5-) imidazolyl), 3) triazolyl (např. 3- nebo 5- [1,2,4-triazolyl]), 4) tetrazolyl, 5) substituovaný tetrazolyl jako např.

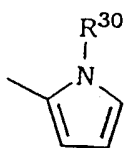




(kde  $R^{27}$  představuje a) aryl (např. fenyl), b) alkyl (např.  $-CH_3$ ) nebo c) arylalkyl (např. benzyl)), 6) furyl (např. 2- nebo 3-furyl), 7) thiazolyl (nebo thiazyl) (např. 2-, 4- nebo 5-thiazolyl), 8) pyrimidinyl (např. 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl), 9) pyrazinyl (např. 2-pyrazinyl), 10) pyridazinyl (např. 3- nebo 4- pyridazinyl), 11) triazinyl (např. 2-, 4- nebo 6-[1,3,5- triazinyl]), 12) 3- nebo 5-[1,2,4-thiadiazolyl], 13) 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzofuranyl, 14) benzoxazolyl (např. 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzoxazolyl), 15) indolyl (benzopyrrolyl) (např. 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-indolyl), 16) pyrazolyl (např. 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl), 17) oxazolyl (např. 2- 4- nebo 5-oxazolyl), 18) 2-, 3- nebo 4-pyridyl nebo pyridyl N-oxid (volitelně substituovaný  $R^3$  a  $R^4$  substituentem), kde pyridyl N-oxid může být znázorněn jako:



19) benzisoxazolyl, 20) pyrrolyl, 21) benzimidazolyl, 22) isochinolyl, 23) chinolyl, 24) pyridopyrazinyl, 25) naftyridinyl, 26) pyranyl, 27) benzothienyl, 28) isobenzofuranyl, 29) isothiazolyl, 30) isoxazolyl a 31) N-substituovaný pyrrolyl

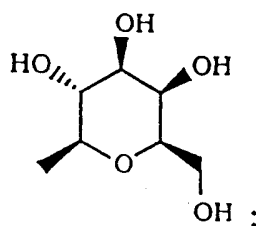


kde  $R^{30}$  je vybráno z: alkyl skupiny (např.  $C_2H_5$ ), arylalkyl skupiny (např.  $-CH_2C_6H_5$ ),  $-CH_2C(O)NH_2$ ,  $-SO_2CH_3$  nebo  $-CH_2C(O)OR^{31}$ , kde  $R^{31}$  je H nebo alkyl (např.  $-C(CH_3)_3$ );

Heteroarylalkyl (heteroaralkyl) – představuje heteroarylovou skupinu definovanou výše připojenou k alkylové skupině definované výše a alkylová skupina je s výhodou  $-CH_2-$ , např.  $-CH_2-(4- nebo 5-)$ imidazolyl;

Heterocykloalkyl - představuje nasycený, rozvětvený nebo nerozvětvený karbocyklický kruh obsahující 3 až 15 uhlíkových atomů, s výhodou 4 až 6 uhlíkových atomů, přičemž karbocyklický kruh je přerušen 1 až 3 heteroskupinou vybranou z  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR^{10}-$  (kde  $R^{10}$  je definován výše); vhodné heterocykloalkylové skupiny zahrnují: 1) tetrahydrofuranyl (např. 2- nebo 3-tetrahydrofuranyl), 2) tetrahydrothienyl (např. 2- nebo 3-tetrahydrothienyl), 3) piperidinyl (např. 2-, 3- nebo 4-piperidinyl), 4) pyrrolidinyl (např. 2- nebo 3-pyrrolidinyl), 5) 2- nebo 3-piperizinyl, 6) 2- nebo 4-dioxanyl, 7) tetrahydropyranyl a 8) substituovaný

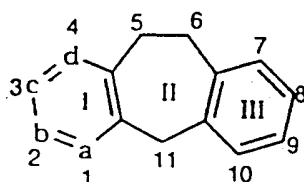
tetrahydropranyl, kde uvedené substituenty jsou vybrány z hydroxy a hydroxyalkyl skupiny, např.



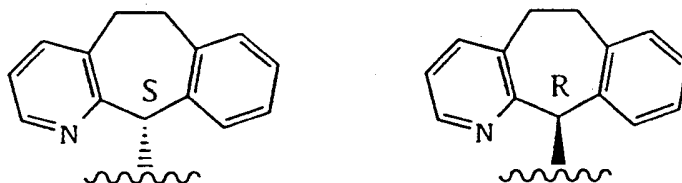
Ph – představuje fenyl.

Následující rozpouštědla a reagenty jsou v textu uvedeny těmito zkratkami: tetrahydrofuran (THF); isopropanol (iPrOH); ethanol (EtOH); methanol (MeOH); kyselina octová (HOAc nebo AcOH); ethylacetat (EtOAc); N,N-dimethylformamid (DMF); kyselina trifluoroctová (TFA); anhydrid kyseliny trifluoroctové (TFAA); 1-hydroxybenzotriazol (HOBT); 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (DEC); diisobutylaluminium hydrid (DIBAL) a 4-methylmorfolin (NMM).

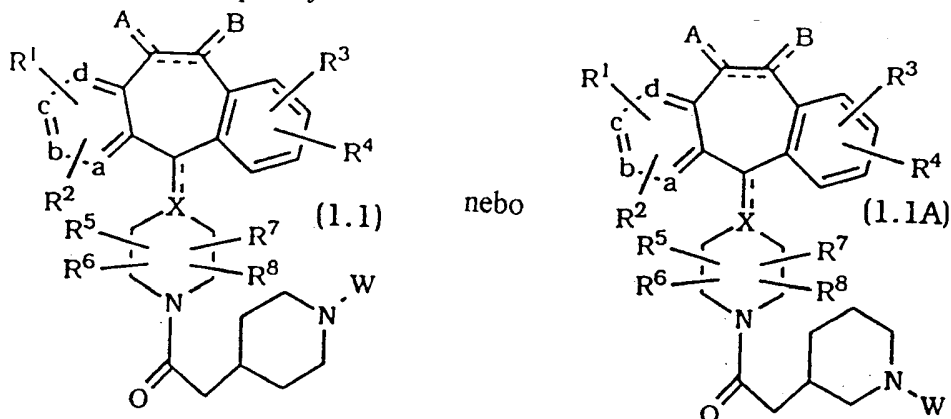
Odkaz na pozici substituentů  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  je založen na tomto číslování kruhové struktury:



Odborníci také uznají, že S a R stereochemie na vazbě C-11 je:

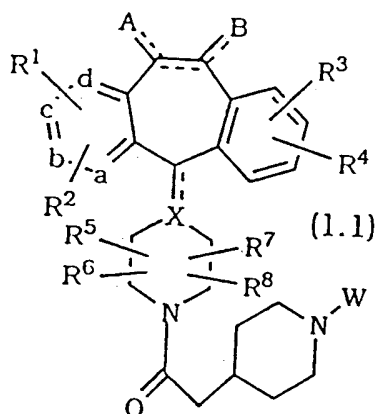


Sloučeniny vzorce 1.0 zahrnují sloučeniny, ve kterých spodní piperidinylová skupina je 4- nebo 3-piperidinylová skupina tj.:



Sloučeniny vzorce 1.0 zahrnují sloučeniny, ve kterých  $R^2$  a  $R^4$  je H a  $R^1$  a  $R^3$  jsou halogeny (s výhodou vybrané nezávisle z Br nebo Cl). Např.  $R^1$  je Br a  $R^3$  je Cl. Tyto sloučeniny zahrnují sloučeniny, kde  $R^1$  je v poloze 3 a  $R^3$  je v poloze 8, např. 3-Br a 8-Cl. Sloučeniny vzorce 1.0 zahrnují také sloučeniny, ve kterých  $R^2$  je H a  $R^1$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou halogeny (s výhodou vybrané nezávisle z Br nebo Cl).

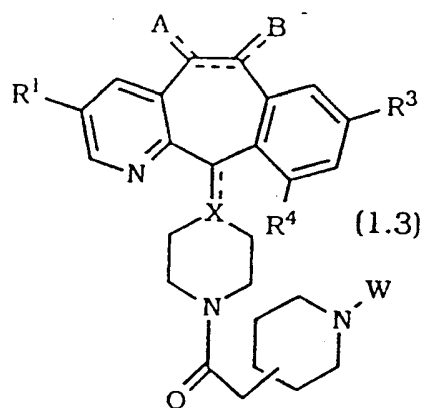
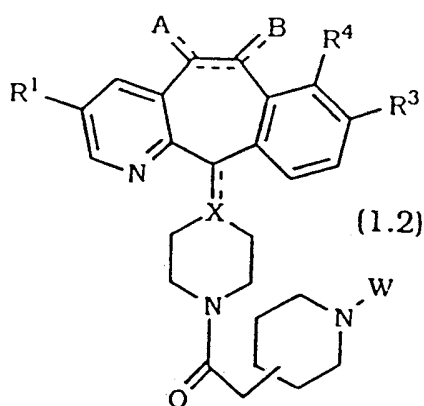
S výhodou jsou sloučeniny vzorce 1.0 reprezentovány sloučeninou vzorce 1.1:



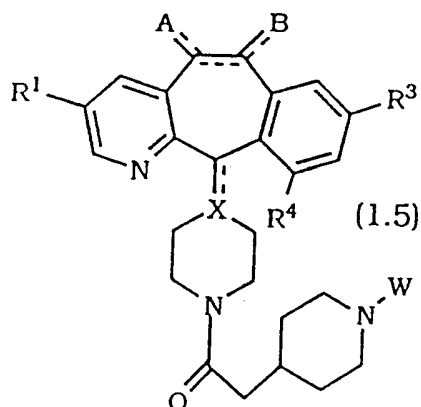
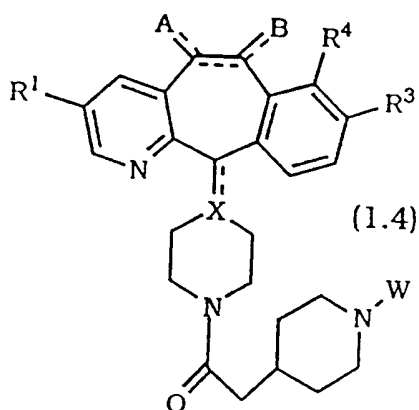
kde všechny substituenty jsou definovány jako v případě vzorce 1.0.

S výhodou je  $R^2$  H a  $R^1$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou halogeny; a je N a b, c a d jsou uhlíky; A i B jsou  $H_2$ ; chybí volitelná vazba mezi C5 a C6; X je CH a  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  a  $R^8$  jsou H. Výhodněji jsou  $R^1$ ,  $R^3$  a  $R^4$  vybrány nezávisle z Br nebo Cl. Nejvýhodněji je  $R^1$  Br a  $R^3$  a  $R^4$  jsou vybrány nezávisle z Cl a Br.

Výhodněji jsou sloučeniny vzorce 1.0 reprezentovány sloučeninami vzorce 1.2 a 1.3:

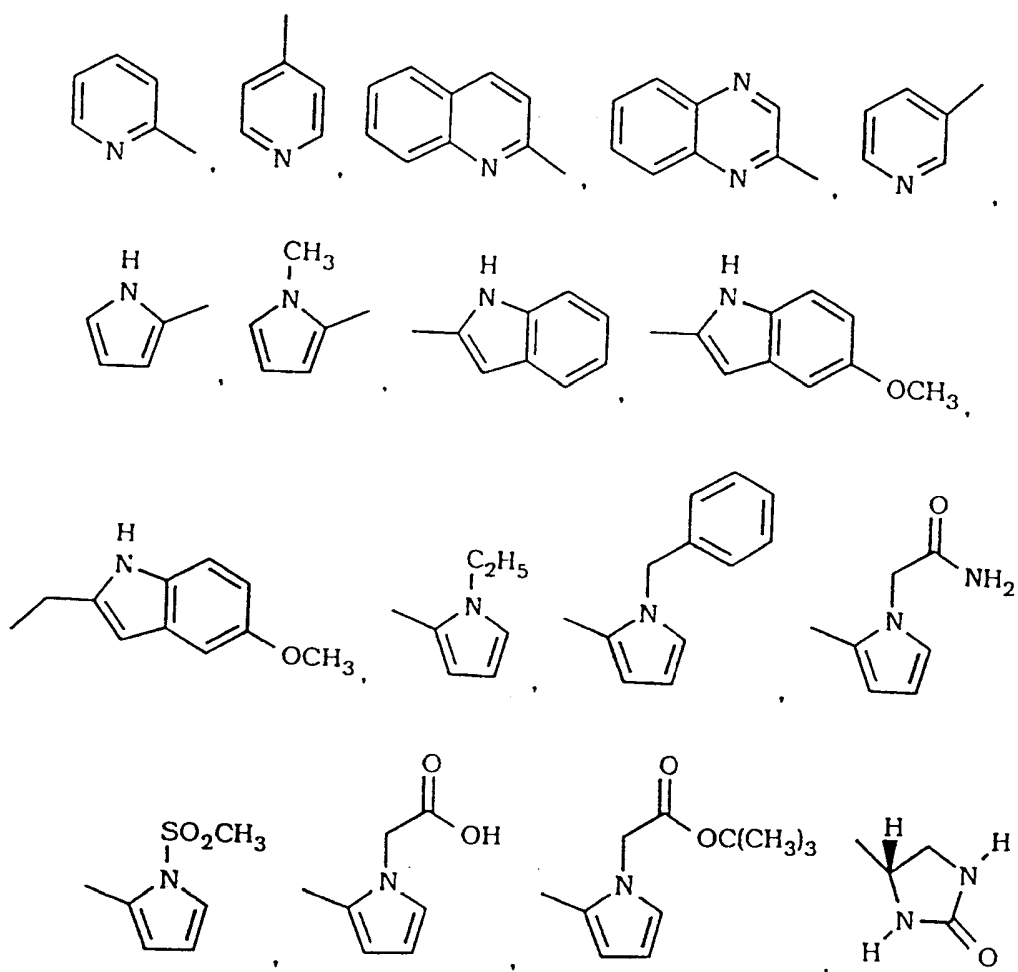


a nejvýhodněji sloučeninami vzorce 1.4 a 1.5:

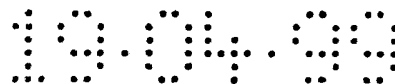


kde  $R^1$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou každý nezávisle vybrán z halogenů, s výhodou z Br nebo Cl a A, B, X a W jsou definovány stejně jako ve vzorci 1.0. Výhodněji jsou A i B  $H_2$ ; chybí volitelná vazba mezi C5 a C6 a X je CH. Nejvýhodněji je  $R^1$  Br;  $R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle Br nebo Cl a ještě výhodněji je  $R^3$  Cl a  $R^4$  je Br; A i B jsou  $H_2$ ; chybí volitelná vazba mezi C5 a C6; X je CH a  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  a  $R^8$  jsou H.

Příklady  $-C(O)R^{12}$  substituentů představující W zahrnují skupiny, ve kterých je  $R^{12}$  vybrána ze skupiny obsahující:

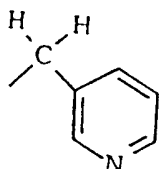






jsou  $R^{10}$  a  $R^{15}$  vybrány ze skupiny obsahující H a alkyl (např. methyl) a kde je  $R^{16}$  vybraná ze skupiny obsahující H a heteroarylalkyl (např. 3-pyridylmethyl).

Například imidamidy představující substituent W zahrnují skupiny, ve kterých je  $R^{13}$  vybrána ze skupiny: CN, H,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)NHC(O)NH_2$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NHCH_3$ ,  $-SO_2N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHCH_3$ ,  $-SO_2CH_3$  a  $-C(O)C_6H_5$ . Příklady imidamidů zahrnují také skupiny, kde jsou  $R^{10}$  a  $R^{16}$  vybrány ze skupiny obsahující H a



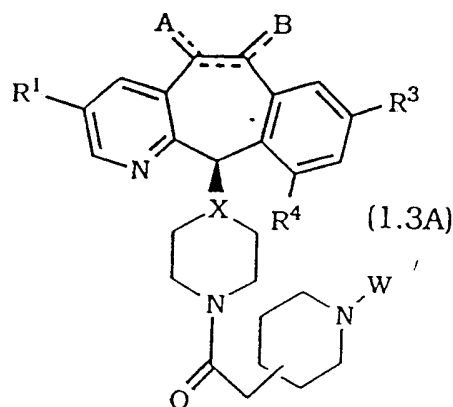
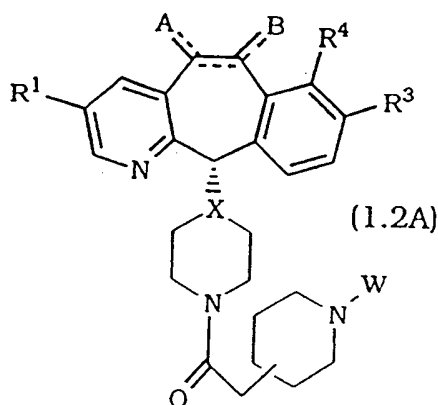
(tj. 3-pyridylmethyl).

Příklady imidamidinových substituentů dále zahrnují skupiny, kde jsou  $R^{10}$  a  $R^{16}$  vybrány ze skupiny obsahující H a 3-pyridylmethyl a  $R^{13}$  je vybrána ze skupiny obsahující CN, H,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)NHC(O)NH_2$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NHCH_3$ ,  $-SO_2N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHCH_3$ ,  $-SO_2CH_3$  a  $-C(O)C_6H_5$ .

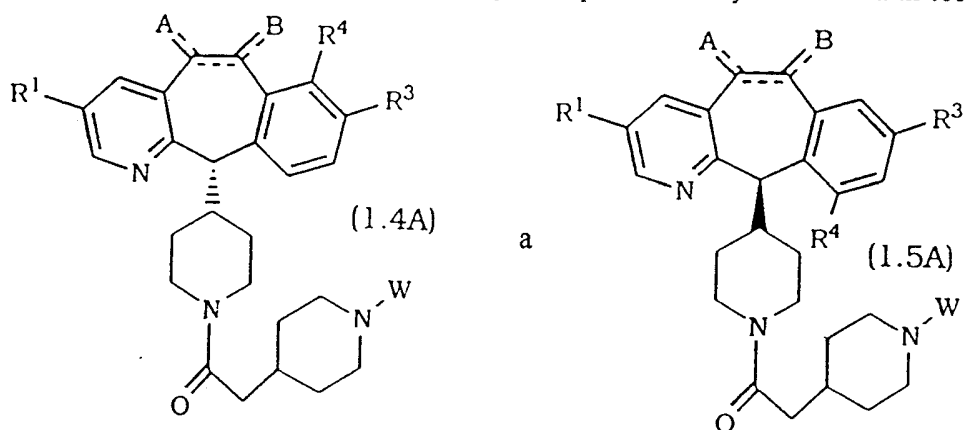
Příklady imidamidinových substituentů navíc dále zahrnují skupiny, kde 1)  $R^{13}$  a  $R^{10}$  jsou H a  $R^{16}$  je 3-pyridylmethyl a 2)  $R^{10}$  a  $R^{16}$  jsou H a  $R^{13}$  je vybrána ze skupiny obsahující: CN, H,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)NHC(O)NH_2$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-C(O)NHCH_3$ ,  $-SO_2CH_3$  a  $-C(O)C_6H_5$ .

Příklad 1-amino-2-nitroethylenových derivátů představujících substituent W zahrnují skupiny, kde  $R^{10}$  je alkyl např. methyl.

U sloučenin vzorce 1.2A a 1.3A se upřednostňuje, když X je CH nebo N a  $R^1$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou halogeny.

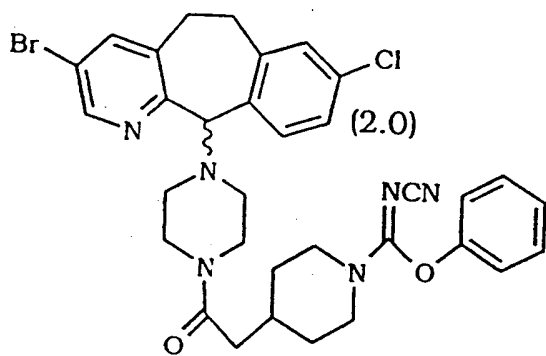


Preferované sloučeniny tohoto vynálezu jsou reprezentovány sloučeninami těchto vzorců:

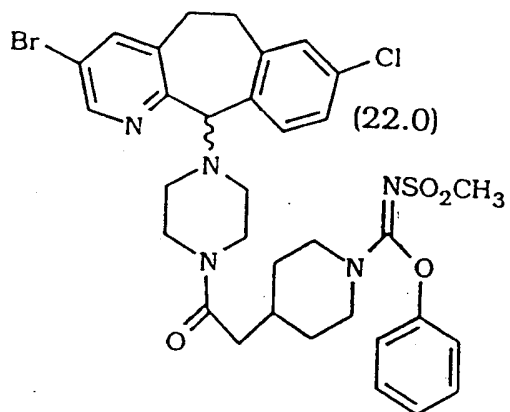
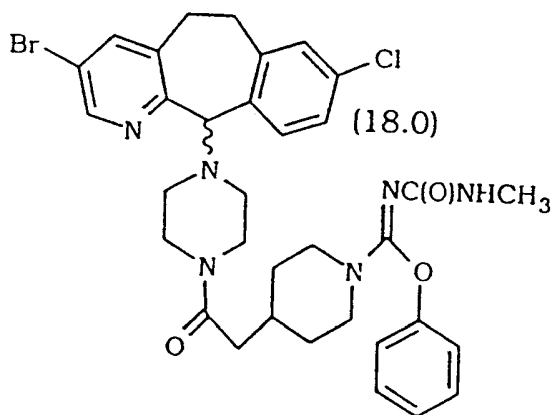
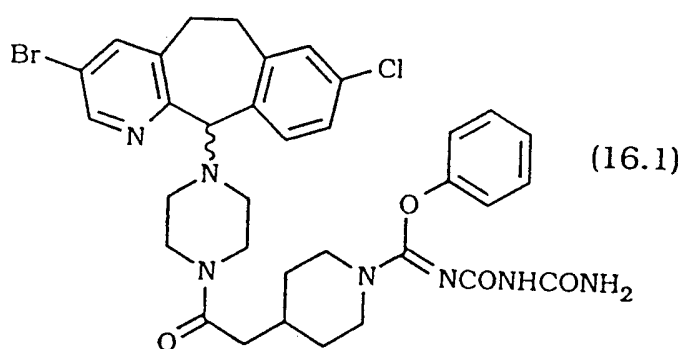
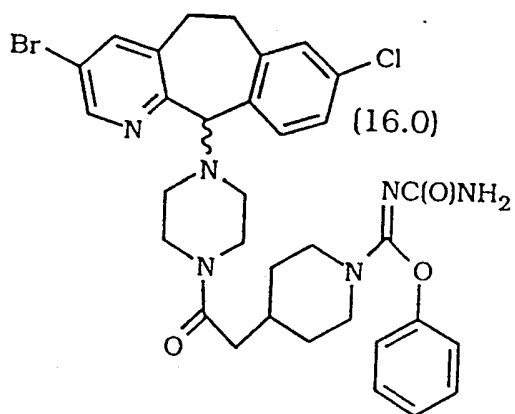


Kde  $R^1$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou halogeny a zbývající substituenty jsou definovány výše s tím, že sloučeniny vzorce 1.5A bývají více preferovány.

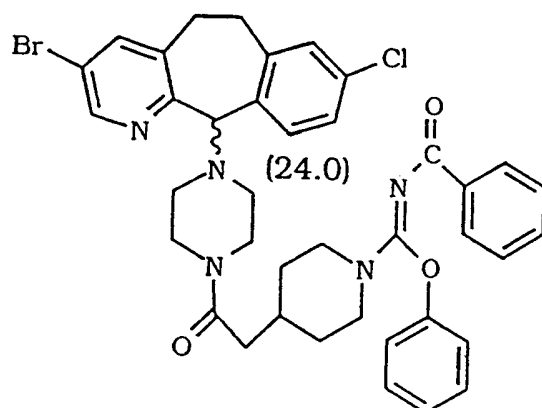
Reprezentativní sloučeniny vzorce 1.0, kde  $W$  je imidat, zahrnují:



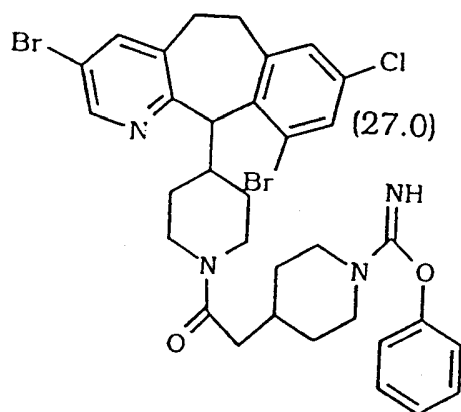
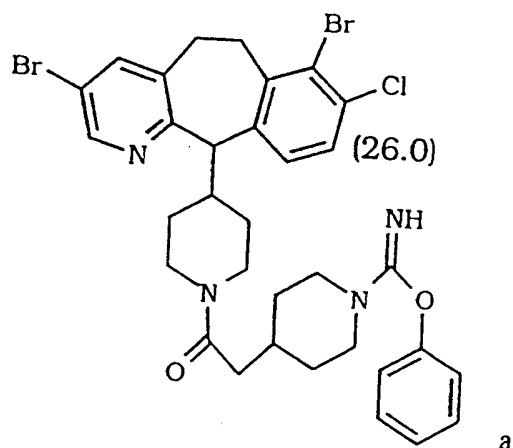




a

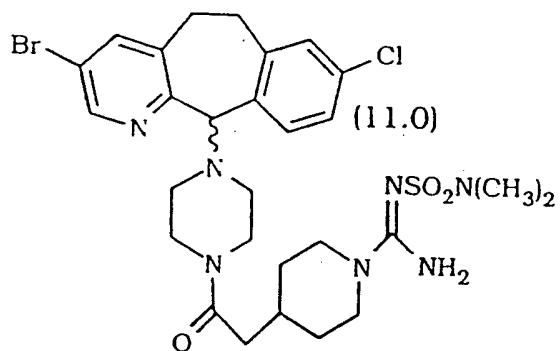
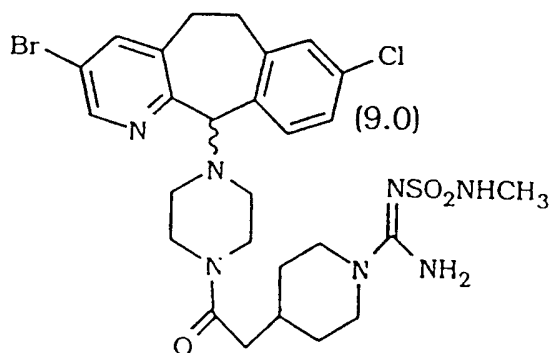
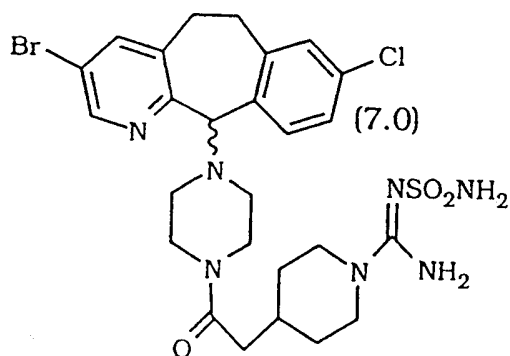
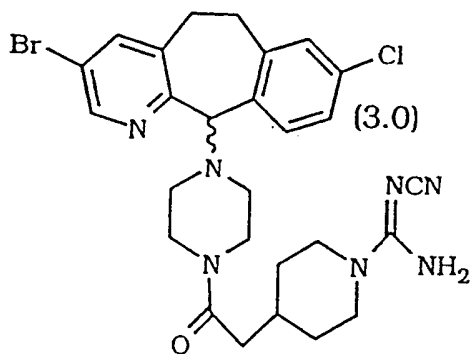


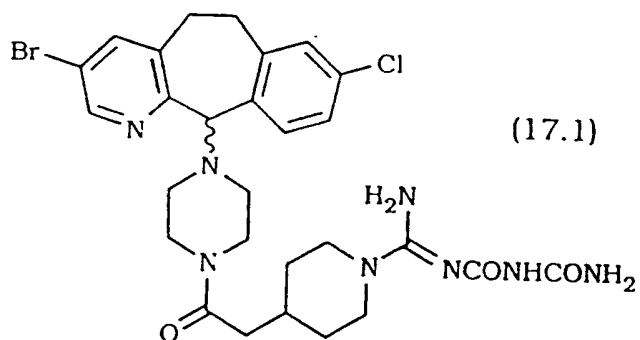
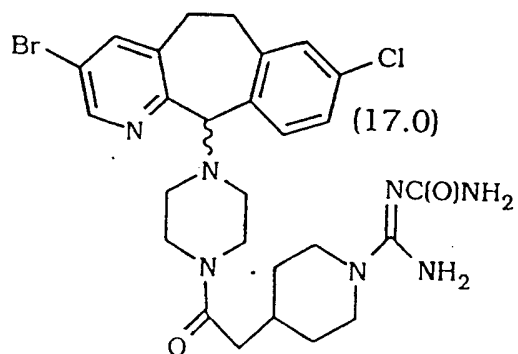
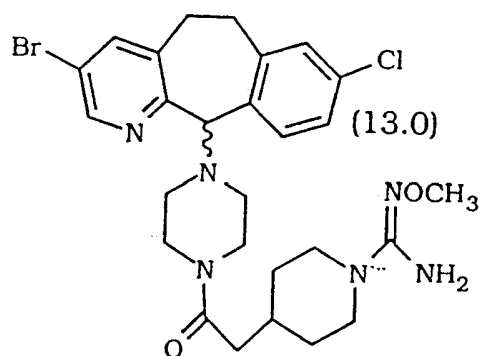
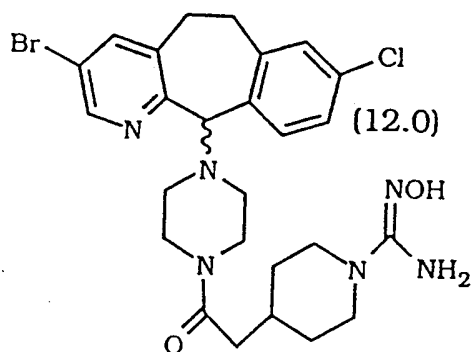
Reprezentativní sloučeniny vzorce 1.0, kde W je imidat, zahrnují také:

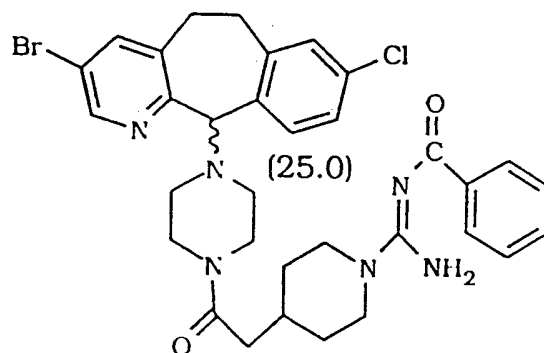
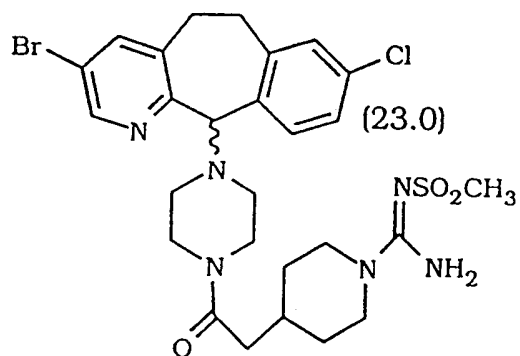
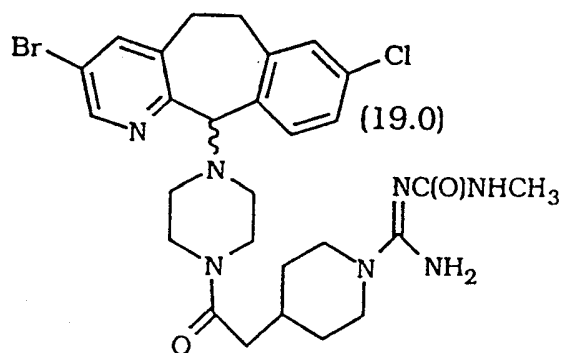


Reprezentativní sloučeniny vzorce 1.0, kde W je imidamidová skupina, zahrnují:

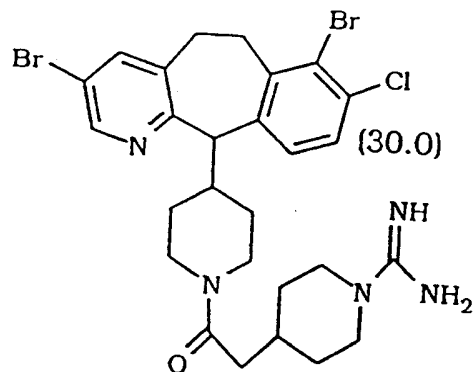
19.04.99

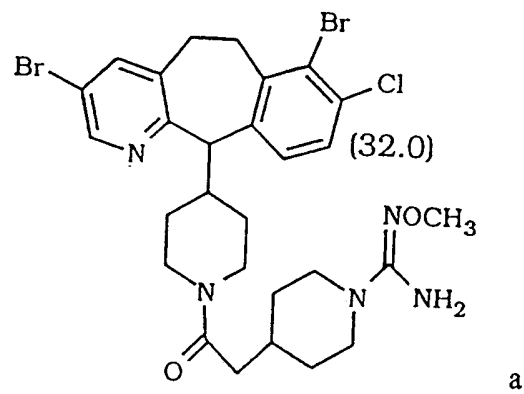
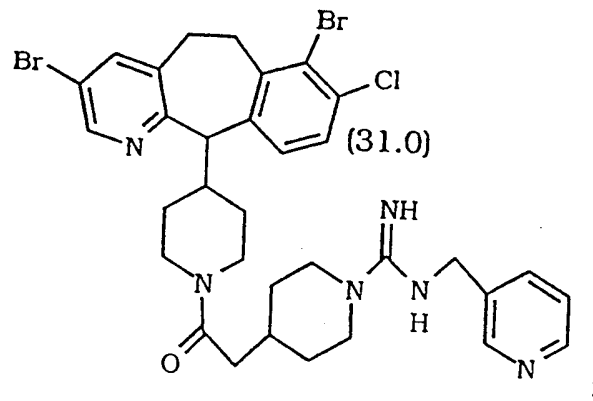




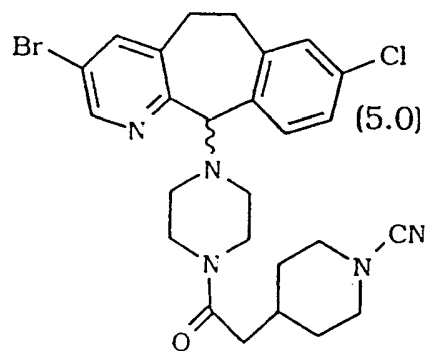


Reprezentativní sloučeniny vzorce 1.0, kde W je imidamidinová skupina, zahrnují také:

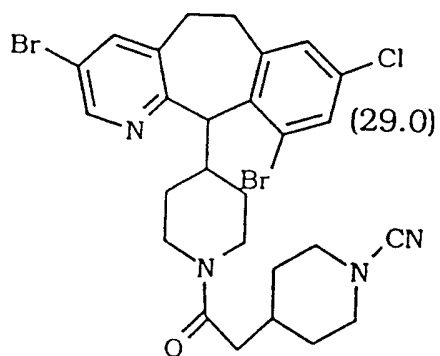
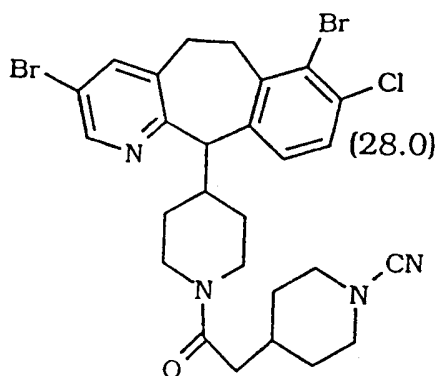




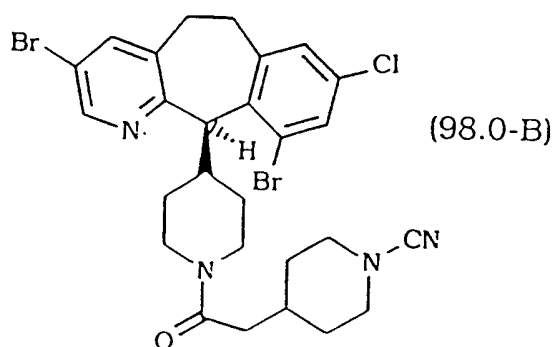
Reprezentativní sloučeniny vzorce 1.0, kde W je kyanoskupina, zahrnují:



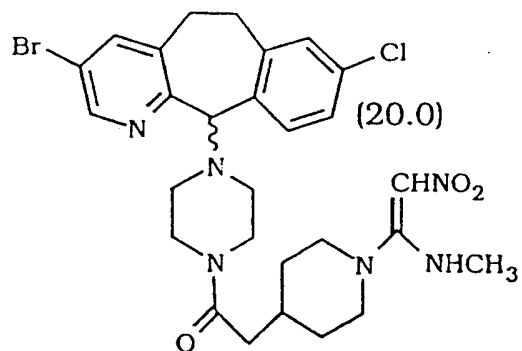
Reprezentativní sloučeniny vzorce 1.0, kde W je kyanoskupina, zahrnují také:



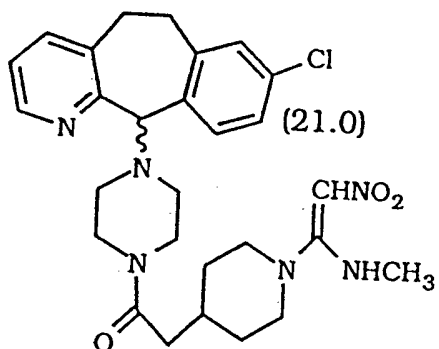
a



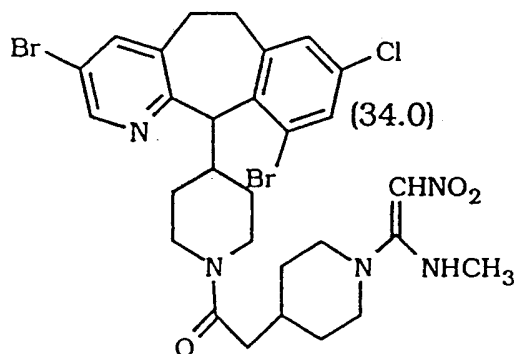
Reprezentativní sloučeniny vzorce 1.0, kde W je 1-amino-2-nitroethylenový derivát, zahrnují:



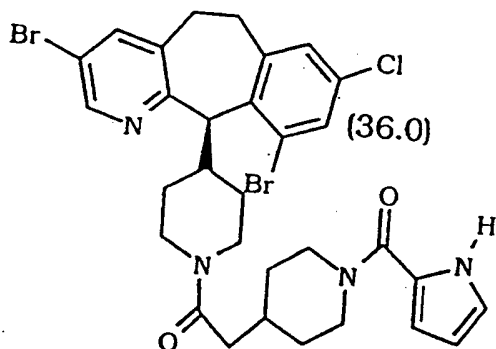
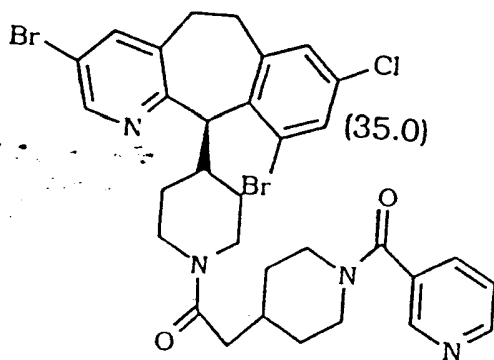
a

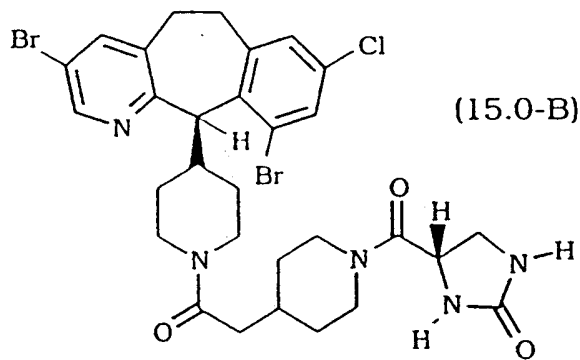
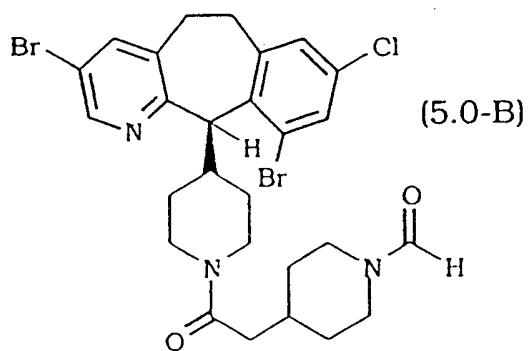
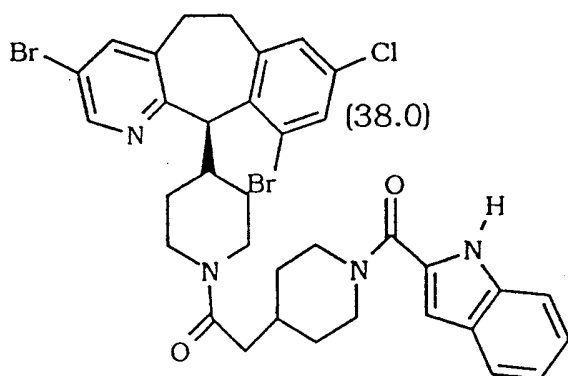
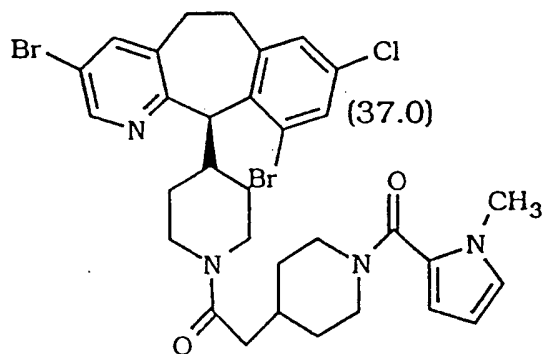


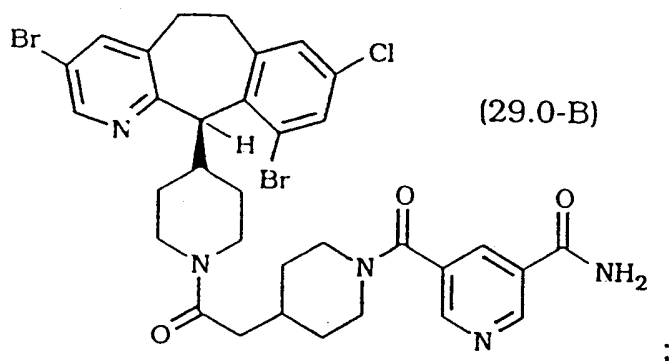
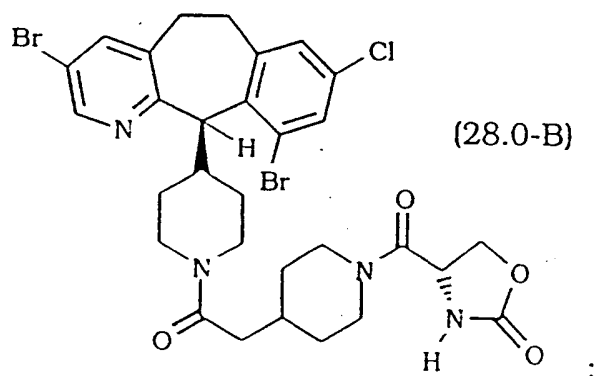
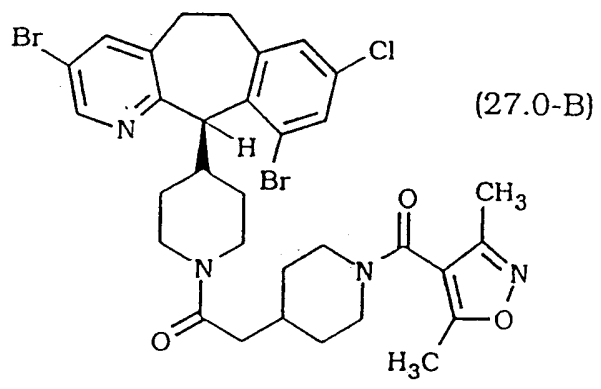
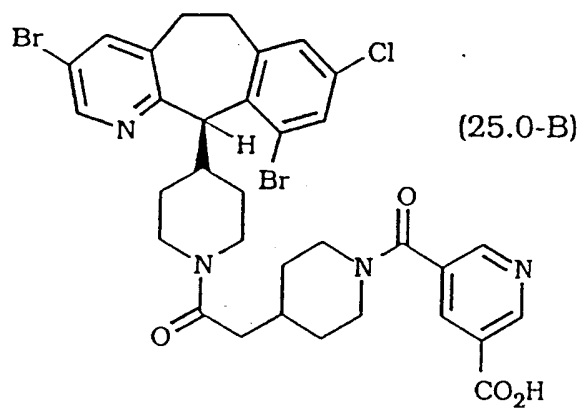
Reprezentativní sloučeniny vzorce 1.0, kde W je 1-amino-2-nitroethylenový derivát, zahrnují také:

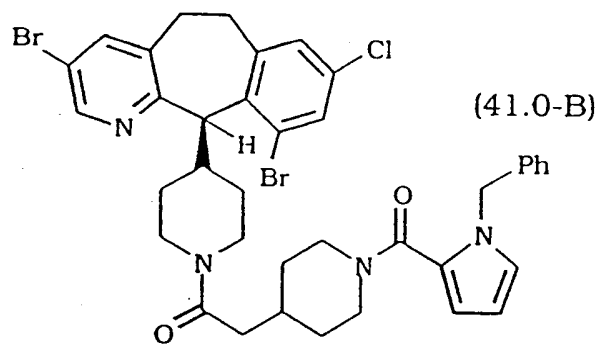
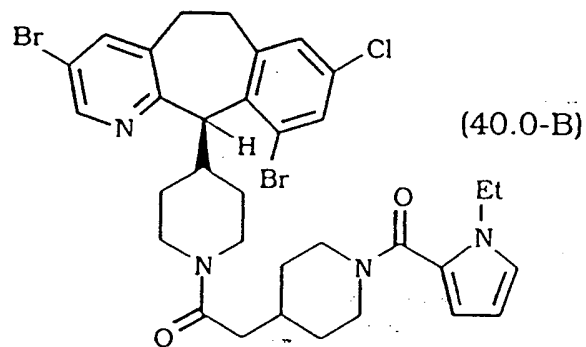
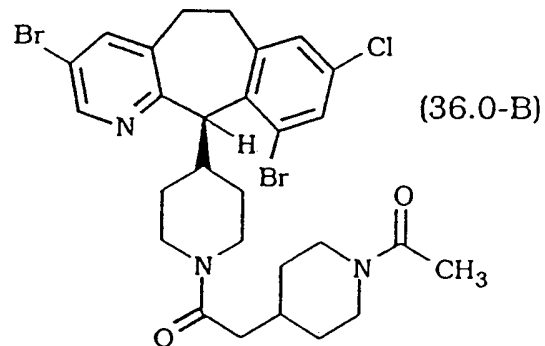
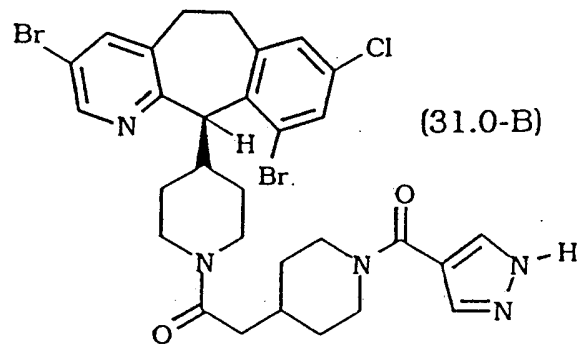


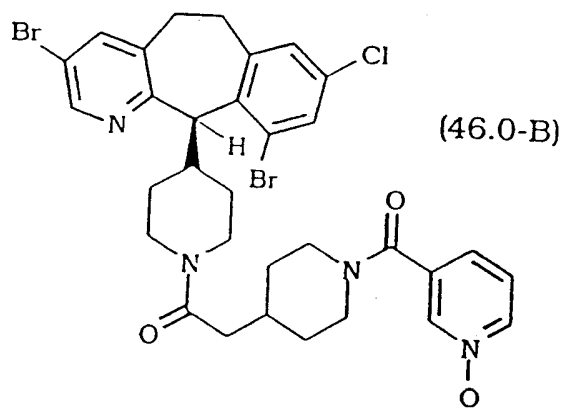
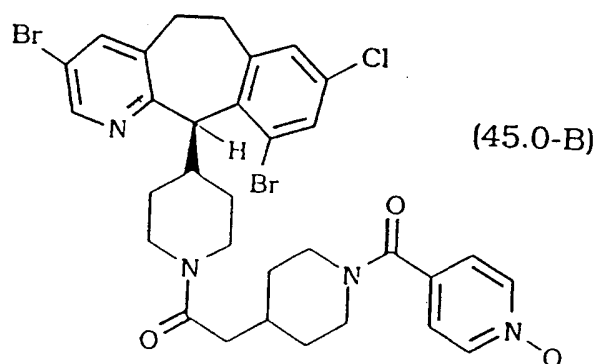
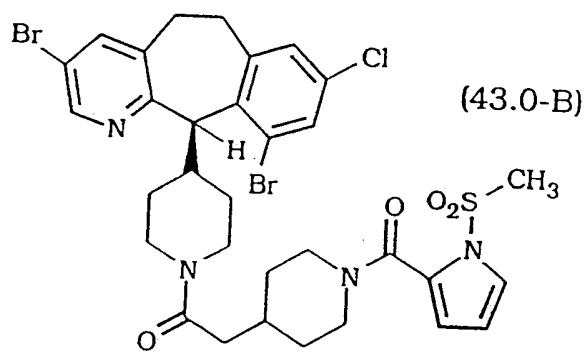
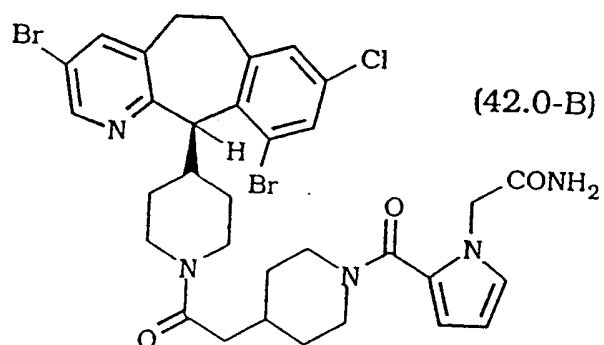
Sloučeniny vzorce 1.0, kde W je  $-C(O)R^{12}$  skupina, zahrnují:

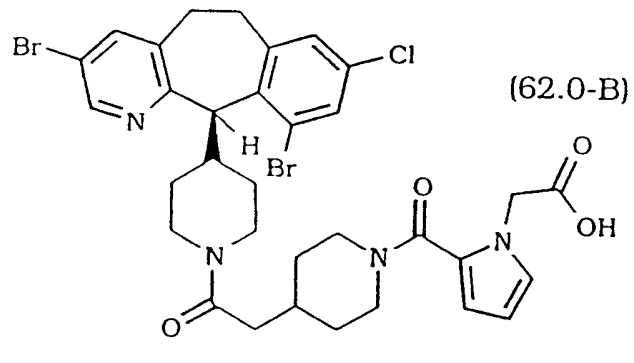
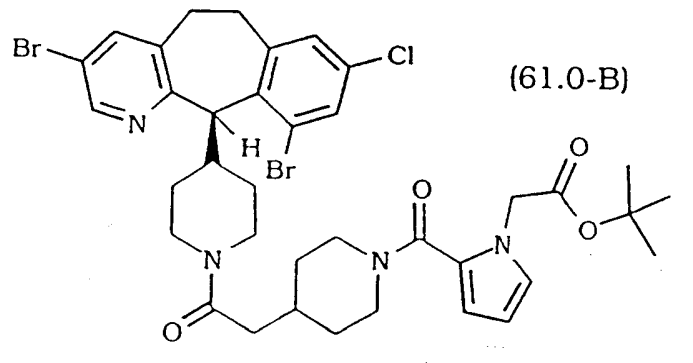
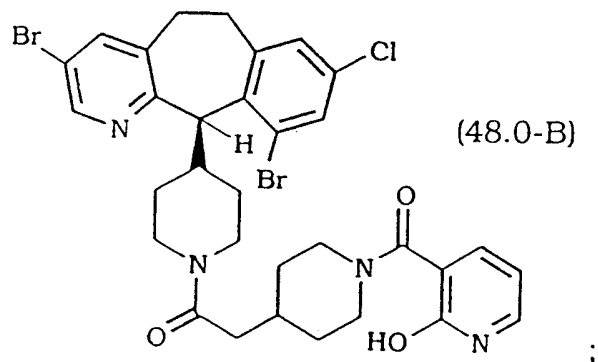
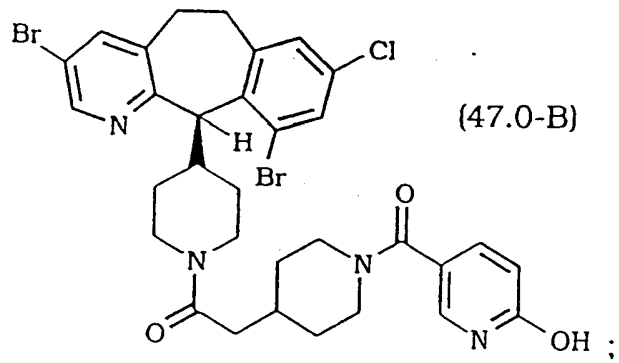


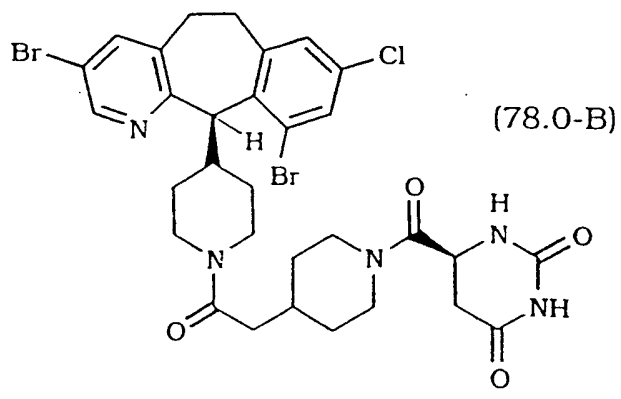
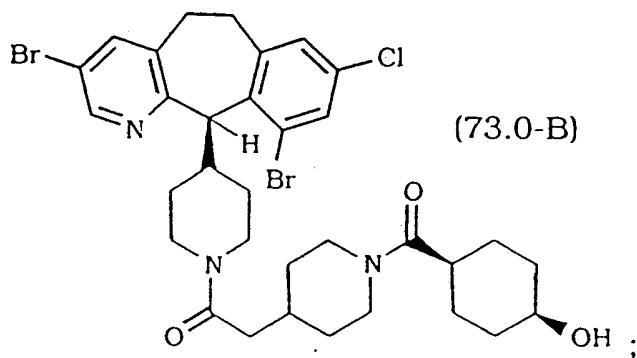
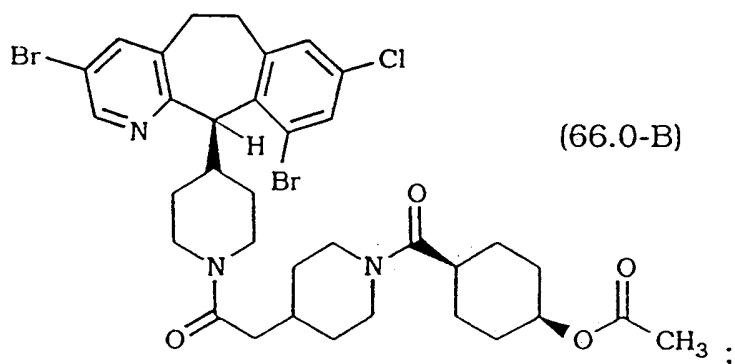
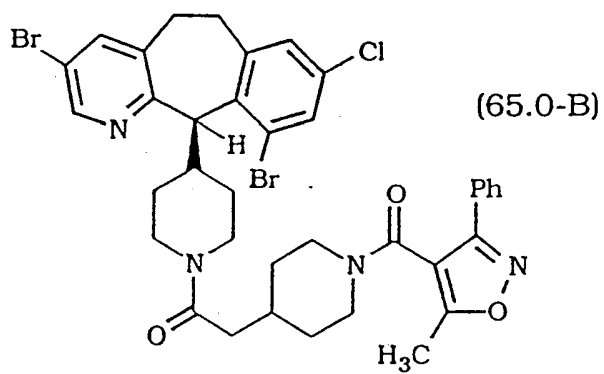


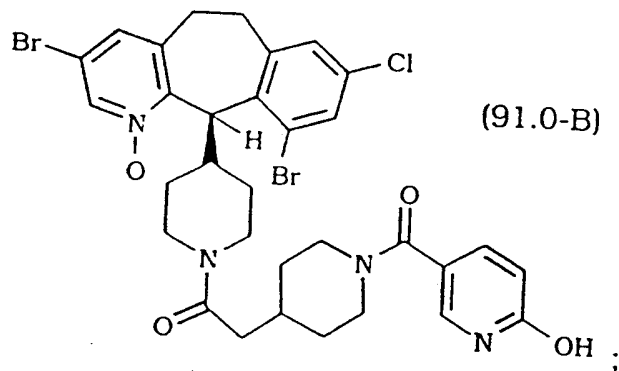
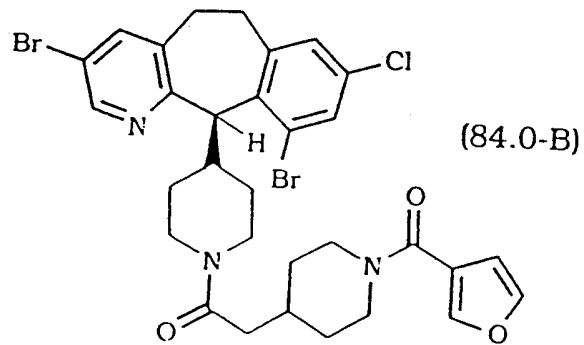
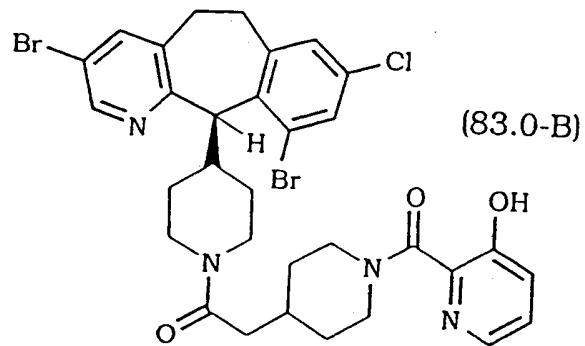
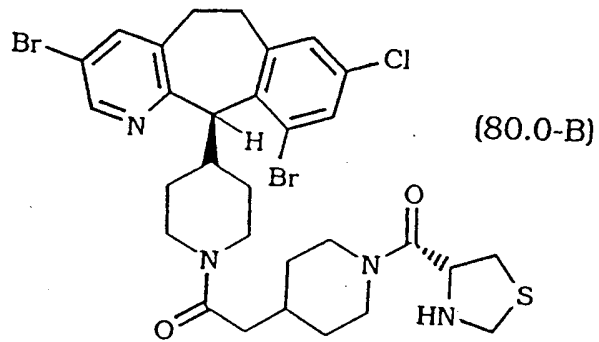


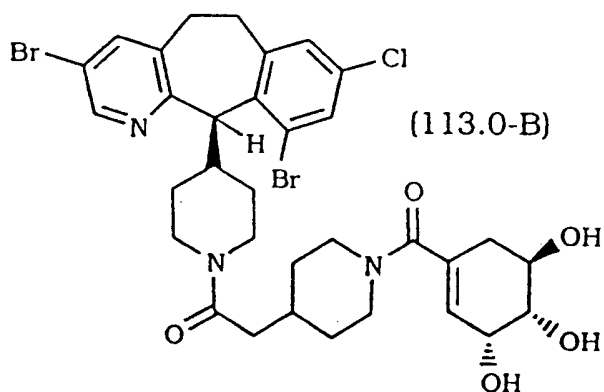
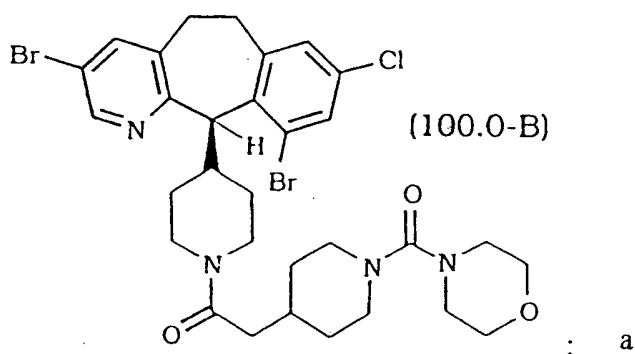
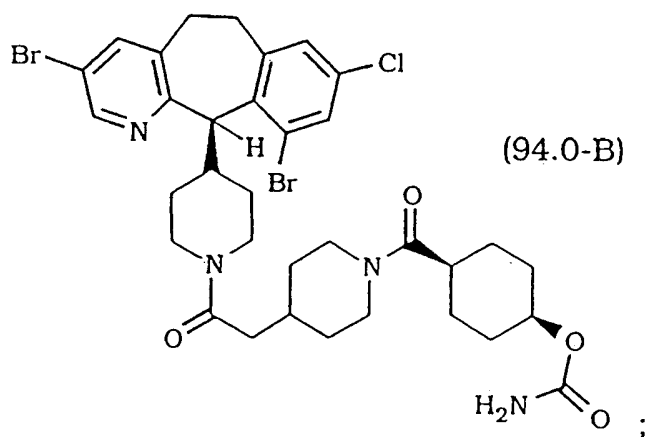
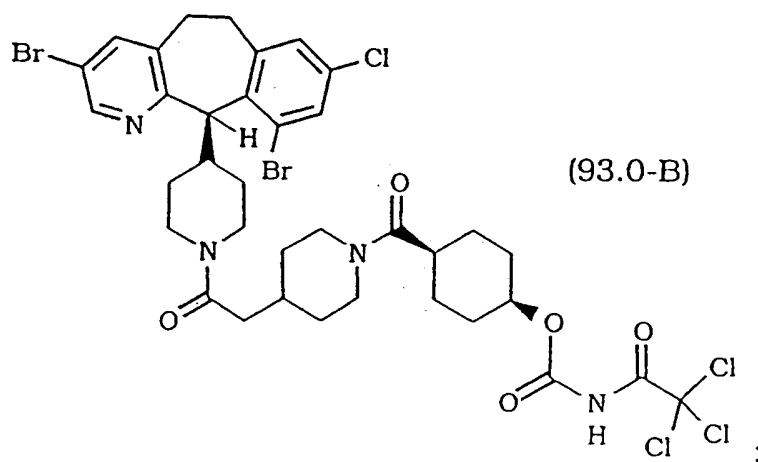




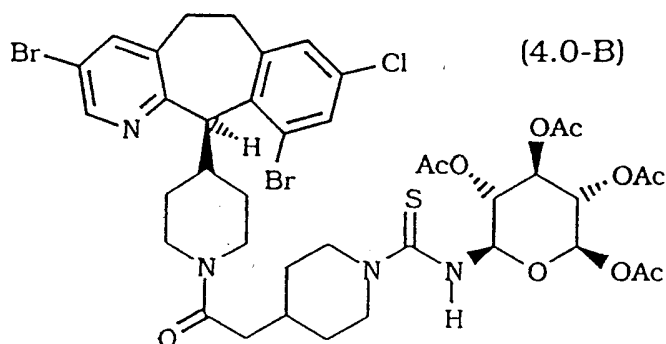




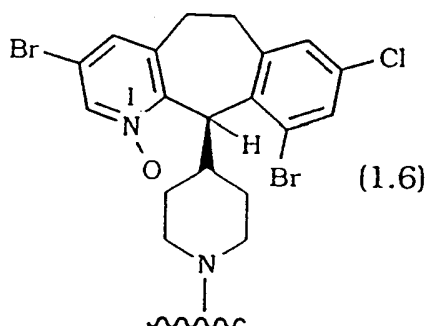




Sloučeniny vzorce 1.0 zahrnují také sloučeninu vzorce:



Sloučeniny tohoto vynálezu zahrnují také 1-N-oxidy tj. např. sloučeniny vzorce:



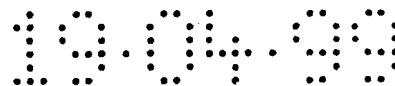
kde představuje zbytek sloučeniny, nebo jejich farmaceuticky vhodné soli nebo solváty.

Optická rotace těchto sloučenin ((+) nebo (-)) byla měřena v methanolu nebo ethanolu při 25 °C.

Tento vynález zahrnuje výše zmíněné sloučeniny v amorfním nebo krystalickém stavu.

Čáry nakreslené v aromatickém kruhu udávají, že označená vazba může být připojena k jakémukoli vhodnému uhlíkovému atomu kruhu.

Určité sloučeniny předloženého vynálezu mohou existovat v různých isomerických formách (např. enantiomery nebo diastereoizomery) zahrnujících atropisomery (tj. sloučeniny, ve kterých je 7-členný kruh fixován tak, že uhlíkový atom 11 je umístěn nad nebo pod rovinou kondenzovaných benzenových kruhů díky přítomnosti 10-brom substituentu. Vynález předpokládá existenci všech takových isomerů jak v čisté formě tak ve směsi zahrnující racemické směsi. Enolformy jsou také uvažovány.



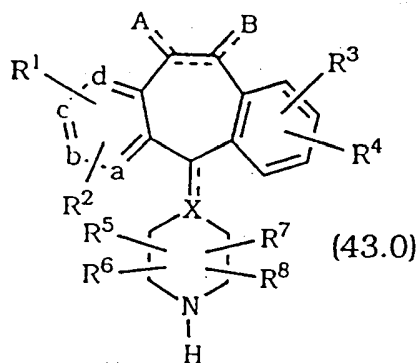
Určité tricyklické sloučeniny budou mít kyselý charakter, např. takové sloučeniny, které mají karboxylovou nebo fenolickou hydroxylovou skupinu. Tyto sloučeniny mohou tvořit farmaceuticky vhodné soli. Příklady takových solí zahrnují sodné, draselné, vápenaté, hlinité, zlaté a stříbrné soli. Jsou také uvažovány soli, které tvoří farmaceuticky vhodné aminy jako např. amoniak, alkylaminy, hydroxylalkylaminy, N-methylglukamin a podobné.

Určité bazické tricyklické sloučeniny také tvoří farmaceuticky vhodné soli např. soli vzniklé přidáním kyseliny. Například dusíkové pyridinové atomy tvoří soli se silnými kyselinami, zatímco sloučeniny mající bazické substituenty jako např. aminoskupiny tvoří soli také se slabšími kyselinami. Příklady vhodných kyselin pro vznik solí jsou kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina citrónová, kyselina šťavelová, kyselina malonová, kyselina salicylová, kyselina jablečná, kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina askorbová, kyselina maleinová, kyselina methasulfonová a další minerální a karboxylové kyseliny dobře známé odborníkům. Běžným způsobem se soli připravují spojením volné báze s přiměřeným množstvím požadované kyseliny za vzniku soli. Volná báze může být ze soli uvolněna působením vhodného zředěného vodného roztoku jako např. zředěný vodný roztok NaOH, uhličitanu draselného, amoniaku a hydrogenuhličitanu sodného. Volné báze se trochu liší od příslušných solí v určitých fyzikálních vlastnostech jako např. rozpustnost v polárních rozpouštědlech, ale kyselé a bazické soli jsou jinak pro účel vynálezu rovnocenné příslušným volným bázím.

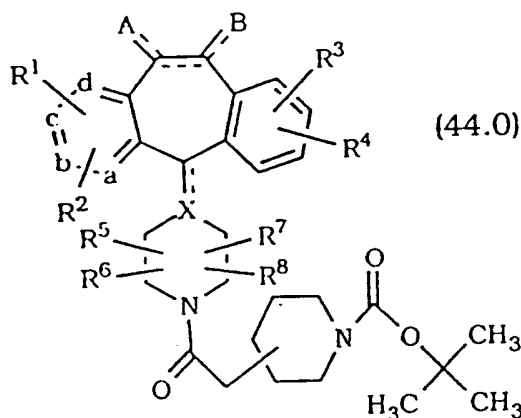
Všechny takové kyselé a bazické soli jsou v rámci vynálezu určeny pro farmaceuticky vhodné soli a všechny kyselé a bazické soli se považují pro účely vynálezu za ekvivalent volných forem odpovídajících sloučenin.

Sloučeniny tohoto vynálezu mohou být připraveny podle postupů popsanych v WO 95/10516 publikované 20. dubna 1995, přihlášky č. 08/410,187 registrované 24. března 1995, přihlášky č. 08/577,951 registrované 22. prosince 1995 (právě propadlé), přihlášky č. 08/615,760 registrované 13. března 1996 (právě propadlé), WO 97/23478 publikované 3. července 1997, která zveřejňuje téma přihlášky č. 08/577,951 a 08/615,760, přihlášky č. 08/713297 registrované 13. září 1996, přihlášky č. 08/877,453 registrované 17. června 1997; popis každé zde bude připojen referencemi; a podle postupů popsanych níže.

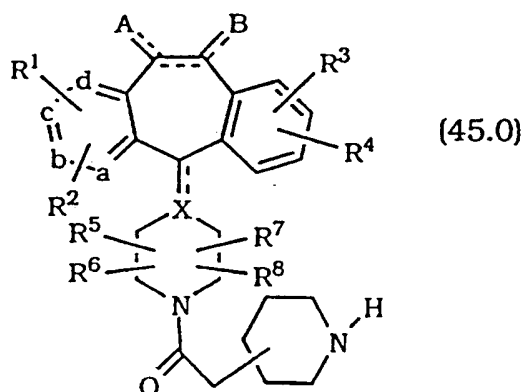
Sloučeniny vynálezu mohou být připraveny reakcí sloučeniny vzorce:



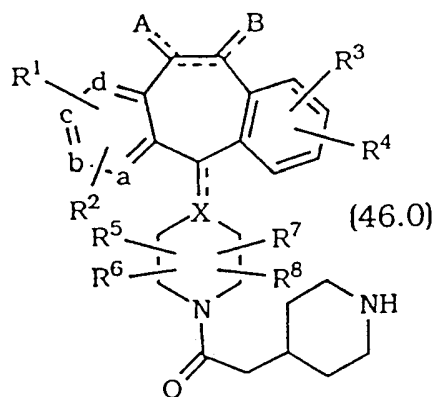
kde jsou všechny substituenty definovány jako u vzorce 1.0 s vhodně ochráněnou piperidinyl octovou kyselinou (např. 1-N-t-butoxykarbonylpiperidinyl octová kyselina) spolu s DEC/HOBT/NMM v DMF 18 hodin při 25 °C za vzniku sloučeniny vzorce:



Sloučenina vzorce 44.0 pak reaguje buď s TFA nebo 10% kyselinou sírovou v dioxanu a methanolu, následně s NaOH za vzniku sloučeniny vzorce:

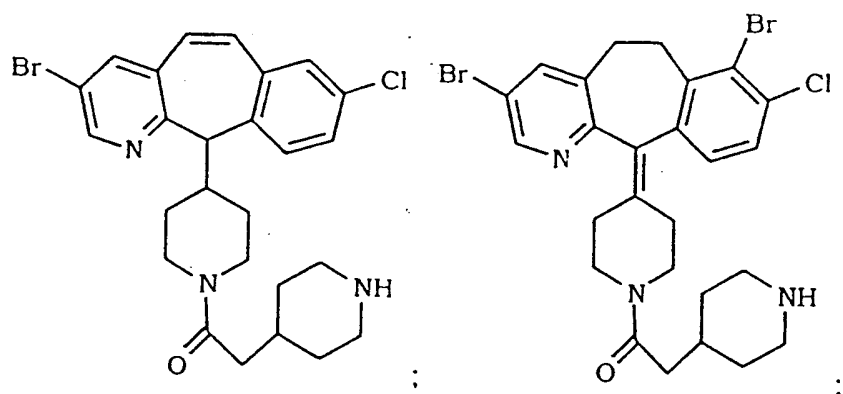


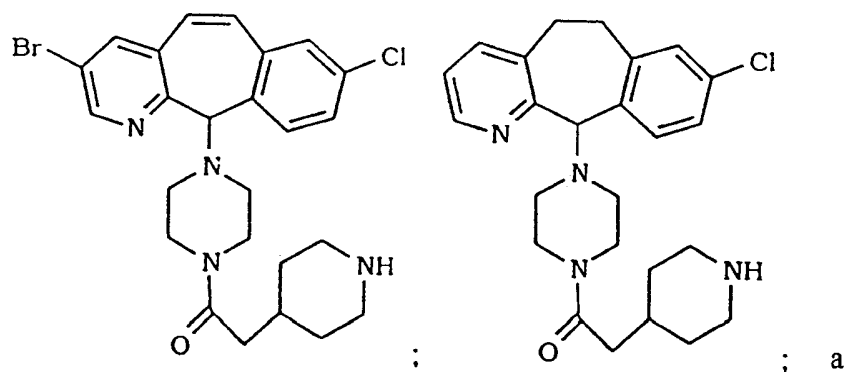
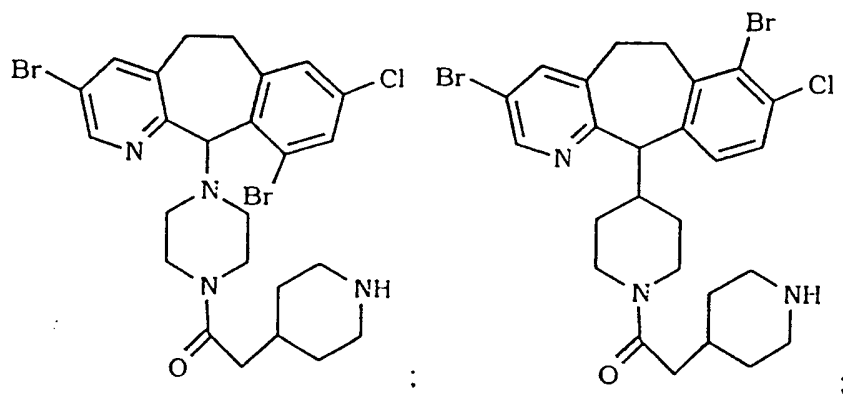
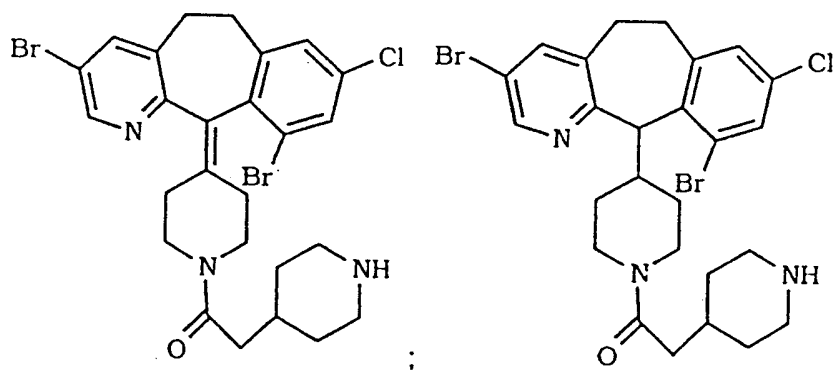
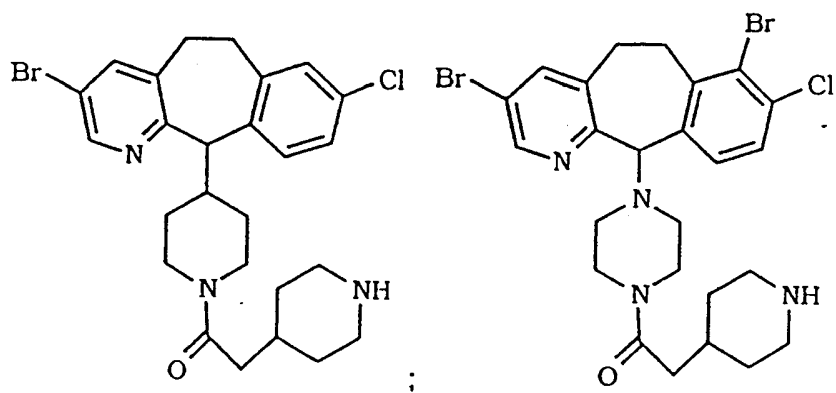
Například sloučenina vzorce

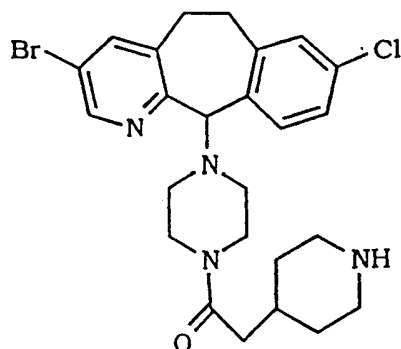


může být připravena reakcí sloučeniny vzorce 43.0 s 1-N-t-butoxykarbonylpiperidinyl-4-octovou kyselinou, jak je popsáno výše.

Sloučeniny vzorce 46.0 například zahrnují:

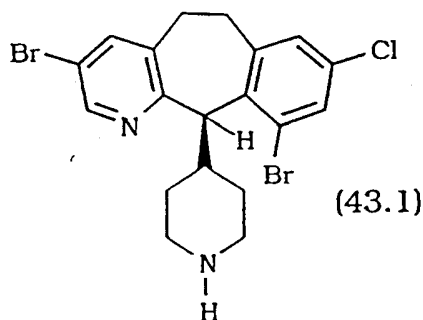




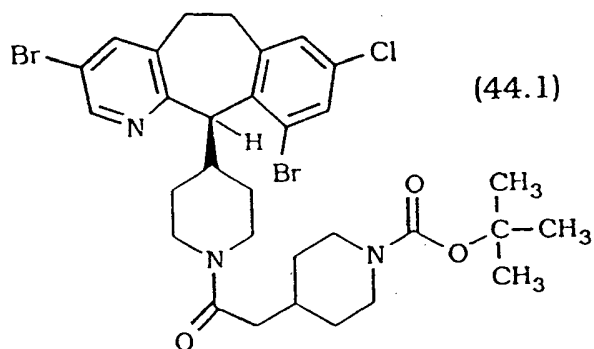


Příprava těchto sloučenin je popsána níže v preparativních příkladech 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 a 13.

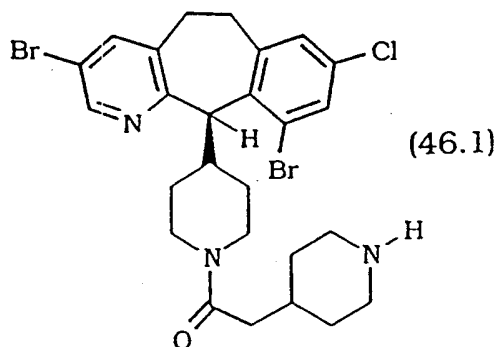
Sloučeniny tohoto vynálezu mohou být připraveny reakcí sloučeniny vzorce:



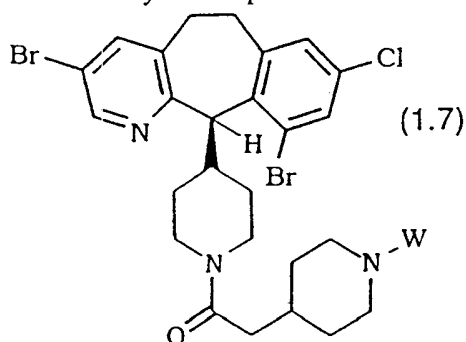
s vhodně ochráněnou piperidinyl octovou kyselinou (např. 1-N-t-butoxykarbonylpiperidinyl octová kyselina) spolu s DEC/HOBT/NMM v DMF 18 hodin při 25 °C za vzniku sloučeniny vzorce:



Sloučenina vzorce 44.1 pak reaguje buď s TFA nebo 10% kyselinou sírovou v dioxanu a methanolu, následně s NaOH za vzniku sloučeniny vzorce 46.1:

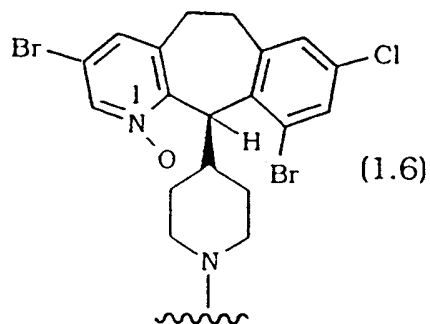


Amidická sloučenina tohoto vynálezu představovaná vzorcem 1.7

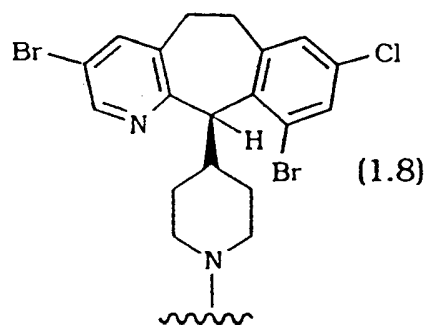


může být připravena reakcí sloučeniny vzorce 46.1 s vhodnou karboxylovou kyselinou v přítomnosti kondenzačního činidla jako např. DEC a HOBT v dimethylformamidu. Eventuelně může sloučenina vzorce 46.1 reagovat s chloridem kyseliny nebo anhydridem v rozpouštědle jako např. pyridinu.

Sloučeniny mající 1-N-O skupinu:



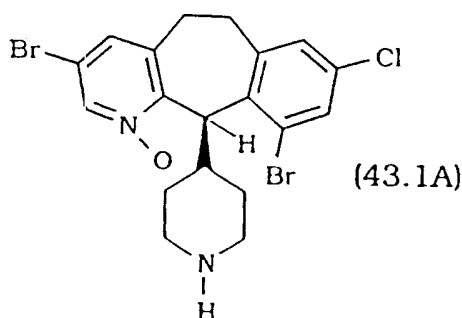
může být připravena z odpovídajících pyridylových sloučenin:



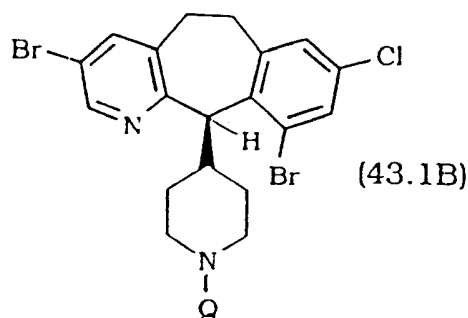
oxidací m-chlorperoxybenzoovou kyselinou. Tato reakce se provádí ve vhodném organickém rozpouštědle např. dichlormethanu (obvykle bezvodém) nebo methylenchloridu při vhodné teplotě za vzniku sloučenin vynálezu majících N-O substituent na kruhu I v poloze 1 tricyklického systému.

Obecně se roztok výchozí tricyklické sloučeniny v organickém rozpouštědle ochladí před přidáním m-chlorperoxybenzoové kyseliny na 0 °C. Reakce se poté nechá během reakční doby ohřát na pokojovou teplotu. Požadovaný produkt může být získán pomocí standardních separačních technik. Například se reakční směs propere vodným roztokem vhodné báze např. nasyceným roztokem uhličitanu sodného nebo NaOH (např. 1 N NaOH) a poté se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Roztok obsahující produkt se vakuově zakoncentruje. Produkt se čistí pomocí standardních metod např. pomocí chromatografie na silikagelu (např. rychlá kolonová chromatografie).

Eventuelně mohou být N-O sloučeniny připraveny z meziprojektu

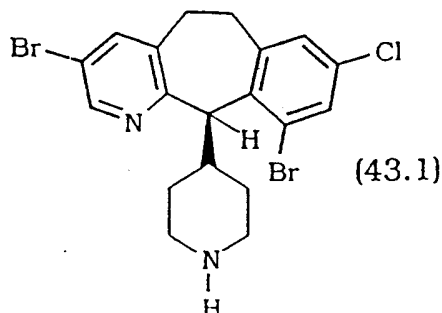


pomocí výše zmíněného oxidačního postupu m-chlorperoxybenzoovou kyselinou a



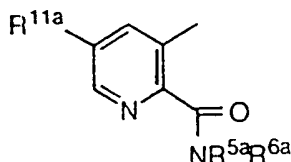
kde Q je chránící skupina např. BOC. Chránící skupina se po oxidaci odstraní pomocí známých metod. N-O meziprojekt dále reaguje za vzniku sloučenin vynálezu.

Sloučeniny vzorce 43.0 zahrnují sloučeninu vzorce 43.1:



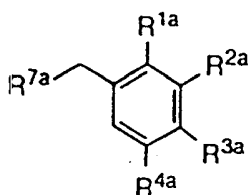
Sloučenina vzorce 43.1 se připravuje pomocí známých metod v technice např. metod zveřejněných v WO 95/10561, U.S. 5,151,423 a těmi, co jsou popsány níže. Výše zmíněný meziprodukt může být také připraven pomocí metody zahrnující následující kroky:

a) reakce amidu vzorce

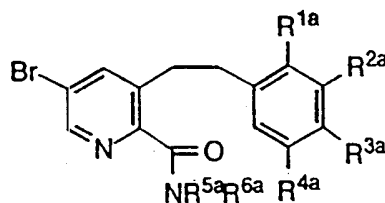


kde  $R^{11a}$  je Br,  $R^{5a}$  je vodík a  $R^{6a}$  je  $C_1$ - $C_6$  alkyl, aryl nebo heteroaryl;  $R^{5a}$  je  $C_1$ - $C_6$  alkyl, aryl nebo heteroaryl a  $R^{6a}$  je vodík;  $R^{5a}$  a  $R^{6a}$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující  $C_1$ - $C_6$  alkyl a aryl; nebo  $R^{5a}$  a  $R^{6a}$  spolu s dusíkem, ke kterému jsou připojeny, tvoří kruh obsahující 4 až 6 atomů uhlíku nebo obsahující 3 až 5 atomů uhlíku a jednu heteroskupinu vybranou ze skupiny obsahující -O- a  $-NR^{9a}$ , kde  $R^{9a}$  je H,  $C_1$ - $C_6$  alkyl nebo fenyl;

se sloučeninou vzorce

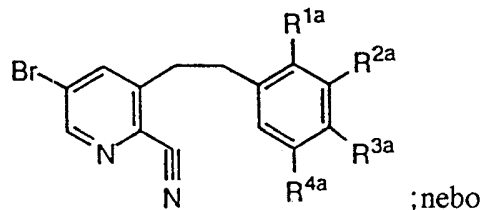


kde  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  a  $R^{4a}$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík a halogen a  $R^{7a}$  je Cl nebo Br, v přítomnosti silné báze za vzniku sloučeniny vzorce

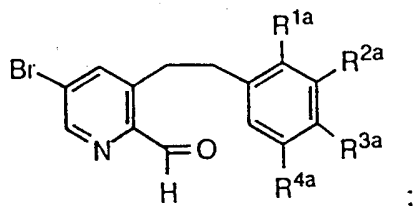


b) reakcí sloučeniny kroku a) s

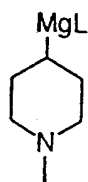
i)  $\text{POCl}_3$  za vzniku kyanosloučeniny vzorce



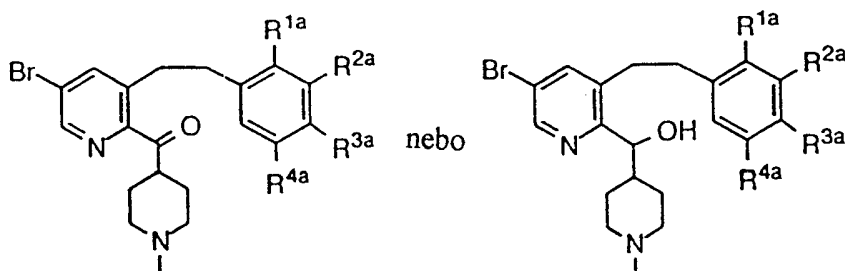
ii) DIBALH za vzniku aldehydu vzorce



c) reakcí kyanosloučeniny nebo aldehydu s piperidinovým derivátem vzorce



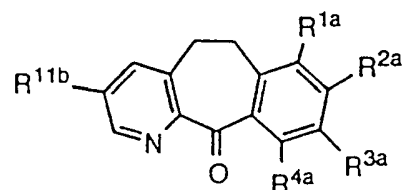
kde L je odstupující skupina vybraná ze skupiny obsahující Cl a Br, za vzniku ketonu nebo alkoholu níže uvedených vzorců:



d) i) cyklizací ketonu s  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  za vzniku sloučeniny vzorce 13.0a, ve které tečkovaná čára představuje dvojnou vazbu; nebo

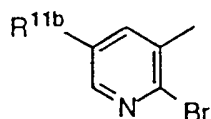
d) ii) cyklizací alkoholu s kyselinou polyfosforečnou za vzniku meziproduktu, ve kterém tečkovaná čára představuje jednoduchou vazbu.

Způsob přípravy meziproduktů zveřejněných v WO 95/10516, U.S. 5,151,423 a popsaných níže využívá tricyklického ketonového meziproduktu. Takové meziprodukty vzorce

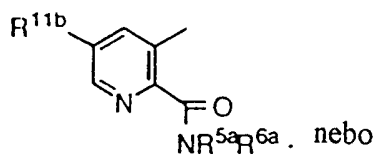


kde  $R^{11b}$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$  a  $R^{4a}$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík a halogen, mohou být připraveny následujícím postupem zahrnujícím:

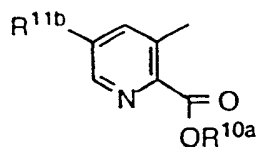
a) reakci sloučeniny vzorce



i) s aminem vzorce  $NHR^{5a}R^{6a}$ , ve kterém jsou  $R^{5a}$  a  $R^{6a}$  stejné jako ve způsobu popsaném výše, za přítomnosti palladiového katalyzátoru a oxidu uhelnatého za vzniku amidu vzorce

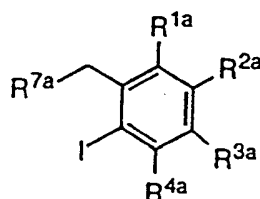


ii) nebo s alkoholem vzorce  $R^{10a}OH$ , ve kterém  $R^{10a}$  je nižší  $C_1$ - $C_6$  alkyl nebo  $C_3$ - $C_6$  cykloalkyl, v přítomnosti palladiového katalyzátoru a oxidu uhelnatého za vzniku esteru vzorce

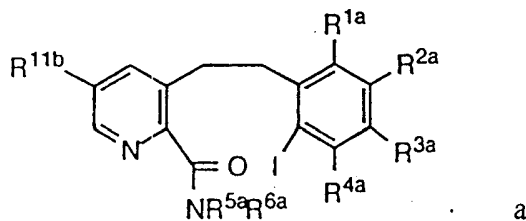


a následně reakcí tohoto esteru s aminem vzorce  $NHR^{5a}R^{6a}$  za vzniku amidu;

b) reakcí amidu s jodsubstituovanou benzylovou sloučeninou vzorce

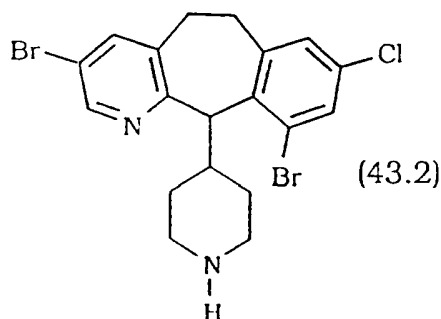


kde  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$  a  $R^{7a}$  jsou stejné jako výše definované, v přítomnosti silné báze za vzniku sloučeniny vzorce

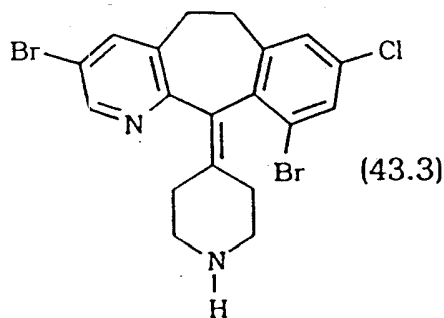


- c) cyklizací sloučeniny kroku b) s činidlem vzorce  $R^{8a}MgL$ , kde  $R^{8a}$  je  $C_1$ - $C_8$  alkyl, aryl nebo heteroaryl a L je Br nebo Cl, za předpokladu přednostní cyklizace; sloučeniny, ve kterých je  $R^{5a}$  nebo  $R^{6a}$  vodík reagují s vhodnou N-chránící skupinou.

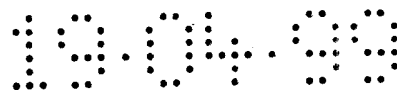
(+)-Isomery sloučenin vzorce 43.2



mohou být připraveny s vysokou enantioselektivitou při použití metody zahrnující enzymovou transesterifikaci. Racemická sloučenina vzorce 43.3

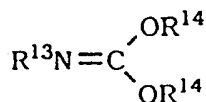


s výhodou reaguje s enzymem jako např. Toyobo LIP-300 a acylačním činidlem jako např. trifluorethyl isobutyratem; výsledný (+)-amid je poté izolován od (-)-enantiomeru aminu pomocí známých technik a poté je (+)-amid hydrolyzován např. refluxem s kyselinou jako např.  $H_2SO_4$  a výsledná sloučenina je poté redukována DIBALEm pomocí známých technik za vzniku odpovídajícího obohaceného (+)-isomeru vzorce 43.2. Eventuelně je racemická sloučenina vzorce 43.3 nejprve redukována na odpovídající racemickou sloučeninu vzorce 43.2 a poté je podrobena působení enzymu (Toyobo LIP-300) a acylačního činidla popsaného výše za vzniku (+)-amidu, který je hydrolyzován za vzniku opticky obohaceného (+)-isomeru.



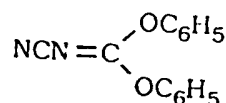
Odborníci uznají, že sloučeniny vzorce 1.0 mající jiné  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  substituenty mohou být vyrobeny pomocí výše zmíněného enzymatického procesu.

Aby vznikly sloučeniny vzorce 1.0, kde W je imidat, reaguje sloučenina vzorce 45.0 nebo 46.0 vhodnou dobu (např. 24 hodin) s

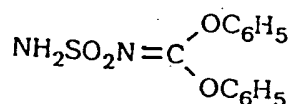


v přítomnosti vhodného rozpouštědla (např. isopropanolu) a při vhodné teplotě (např. 80 °C).

Například sloučenina vzorce 46.0, kde X je N, může reagovat s



v isopropanolu při 80 °C 24 hodin za vzniku sloučeniny vzorce 1.0, kde  $R^{13}$  je CN a  $R^{14}$  je fenyl. Podobně reakcí s



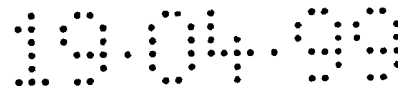
(M. Haake a B. Schummelfeder, *Synthesis*, 753-758, září 1991) mohou vzniknout sloučeniny vzorce 1.0, kde  $R^{13}$  je  $-SO_2NH_2$  a  $R^{14}$  je fenyl.

Sloučeniny vzorce 1.0, kde  $R^{13}$  je H a  $R^{14}$  je fenyl, mohou vznikat reakcí sloučeniny vzorce 45.0 nebo 46.0 (např. kde X je CH) s  $CNOC_6H_5$  v diisopropylethylaminu podle postupu zveřejněného v Zweifel a spol., *Synthesis*, 150 (1980).

Sloučeniny vzorce 1.0, kde W je  $-CN$ , mohou být připraveny reakcí sloučeniny vzorce 1.0, kde W je imidat, se silnou bází jako např. NaH ve vhodném rozpouštědle jako např. dichlormethan. Například sloučeniny vzorce 1.0, kde W je imidat a  $R^{13}$  je H a  $R^{14}$  je fenyl a X je CH, mohou reagovat s NaH v dichlormethanu za vzniku sloučenin vzorce 1.0, kde W je  $-CN$ .

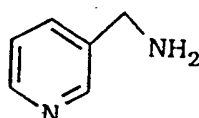
Sloučeniny vzorce 1.0, kde W je imidamidinová skupina, mohou být připraveny reakcí sloučeniny vzorce 1.0, kde W je imidatová skupina, s koncentrovaným  $NH_4OH$  ve vhodném rozpouštědle (např. isopropanolu) při vhodné teplotě (např. 25 °C) vhodnou reakční dobu (např. 24 hodin). Například imidat vzorce 1.0, kde  $R^{13}$  je  $-CN$  a  $R^{14}$  je fenyl a X je N, může reagovat 24 hodin při 25 °C s koncentrovaným  $NH_4OH$  v isopropanolu za vzniku odpovídajícího imidamidu, ve kterém je  $R^{13}$   $-CN$  a  $R^{10}$  i  $R^{16}$  jsou H.

Sloučeniny vzorce 1.0, kde W je imidamidinová skupina, mohou být také připraveny reakcí sloučeniny vzorce 1.0, kde W je imidatová skupina, s koncentrovaným  $NH_4OH$ ,  $NH_4Cl$  a vodou ve vhodné tlakové nádobě při vhodné teplotě (např. 87 °C). Například imidat vzorce 1.0,



kde X je CH,  $R^{13}$  je H a  $R^{14}$  je fenyl, může reagovat ve vhodné tlakové nádobě při 87 °C s koncentrovaným  $\text{NH}_4\text{OH}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a vodou za vzniku odpovídajícího hydrochloridu imidamidu, ve kterém je  $R^{13}$  H a  $R^{10}$  i  $R^{16}$  jsou H.

Sloučeniny vzorce 1.0, kde W je imidamidinová skupina, mohou být také připraveny reakcí sloučeniny vzorce 1.0, kde W je imidatová skupina, s aminem (např.  $\text{HNR}^{10}\text{R}^{16}$ ) ve vhodném rozpouštědle (např. THF) při vhodné teplotě (např. 70 °C). Například imidat vzorce 1.0, kde X je CH,  $R^{13}$  je H a  $R^{14}$  je fenyl, může reagovat při 70 °C s (3-aminomethylpyridinem)



v tetrahydrofuranu za vzniku odpovídajícího guanidinu, ve kterém je  $R^{13}$  H a  $R^{10}$  je H a  $R^{16}$  je 3-methylpyridin.

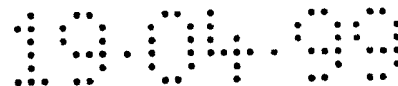
Sloučeniny vzorce 1.0, kde W je imidamidinová skupina, mohou být také připraveny tavením imidatu vzorce 1.0 se sulfamidem. Například imidat vzorce 1.0, kde  $R^{13}$  je H a  $R^{14}$  je fenyl a X je N, může být tavena se sulfamidem za vzniku odpovídajícího guanidinu, ve kterém  $R^{17}$  je  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  a  $R^{18}$  i  $R^{19}$  jsou H.

Sloučeniny vzorce 1.0, kde W je imidamidinová skupina, mohou být také připraveny tavením kyanidu vzorce 1.0 (např. X je N) se sulfamidem za vzniku odpovídajícího imidamidu, ve kterém  $R^{13}$  je  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  a  $R^{10}$  i  $R^{16}$  jsou H.

Sloučeniny vzorce 1.0, kde W je imidatová skupina a  $R^{13}$  je N-methylsulfamoylová skupina, mohou být také připraveny reakcí imidatu vzorce 1.0, kde  $R^{13}$  je H, se sulfamoylchloridem ve vhodném rozpouštědle (např. acetonitrilu, benzenu nebo toluenu), v přítomnosti vhodné báze (např. triethylaminu) při vhodné teplotě (např. 0 až 25 °C). Například imidat vzorce 1.0, kde  $R^{13}$  je H a  $R^{14}$  je fenyl a X je N, může reagovat s N-methylsulfamoylchloridem za vzniku odpovídajícího imidatu, kde  $R^{13}$  je  $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$  nebo  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  a  $R^{14}$  je fenyl.

Sloučeniny vzorce 1.0, kde W je imidamidinová skupina, mohou být také připraveny reakcí imidatu vzorce 1.0 s vodným roztokem hydroxylaminu hydrochloridu a hydroxidu sodného, nebo s vodným roztokem methoxylaminu a hydroxidu sodného, za vzniku imidamidu, kde  $R^{13}$  je  $-\text{OH}$  nebo  $-\text{OCH}_3$  a  $R^{10}$  i  $R^{16}$  jsou H. Použitý imidat vzorce 1.0 může být takový, kde X je N,  $R^{13}$  je H a  $R^{14}$  je fenyl.

Sloučeniny vzorce 1.0, kde W je imidatová skupina a  $R^{13}$  je  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  nebo  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ , mohou být také připraveny reakcí imidatu vzorce 1.0, kde  $R^{13}$  je H,

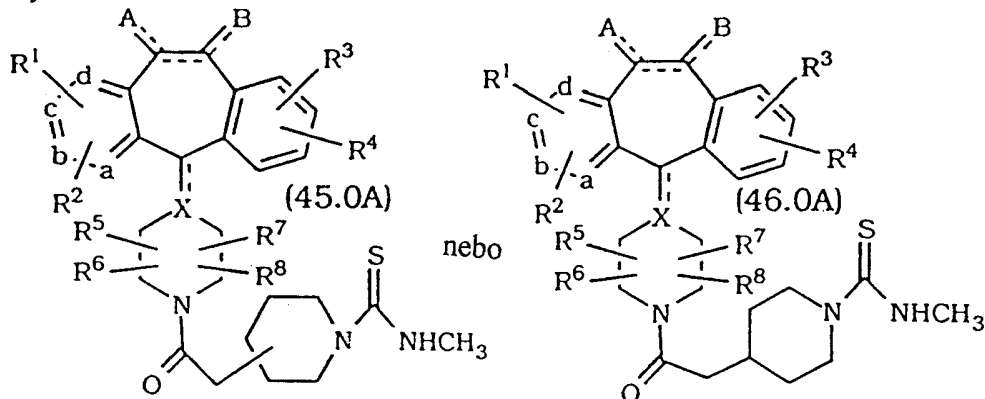


s trimethylsilylisokyanatem nebo methylisokyanatem ve vhodném rozpouštědle (např. bezvodém dichlormethanu) při vhodné teplotě (např. 25 °C) vhodnou reakční dobu (48 hodin). Použitý imidat vzorce 1.0 může být např. takový, kde X je N, R<sup>13</sup> je H a R<sup>14</sup> je fenyl.

Sloučeniny vzorce 1.0, kde W je imidamidová skupina, mohou být také připraveny tavením imidatu vzorce 1.0 s močovinou za vzniku imidamidu, kde R<sup>13</sup> je -C(O)NH<sub>2</sub> a R<sup>10</sup> i R<sup>16</sup> jsou H. Použitý imidat vzorce 1.0 může být např. takový, kde X je N, R<sup>13</sup> je H a R<sup>14</sup> je fenyl.

Sloučeniny vzorce 1.0, kde W je 1-amino-2-nitroethylenová skupina, mohou být připraveny reakcí sloučeniny vzorce 45.0 nebo 46.0 s 1-methylthio-1-methylamino-2-nitroethenem, N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> a CuCl podle postupů zveřejněných v kanadském patentu č. 1178289 (1984).

Sloučeniny vzorce 1.0, kde W je 1-amino-2-nitroethylenová skupina, mohou být také připraveny reakcí sloučenin vzorce



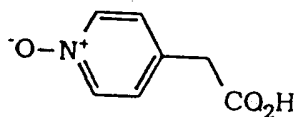
s methyljodidem v methanolu za refluxu a poté refluxováním vzniklého produktu s nitromethanem (viz. Indian J. Chem., 15B, 297 (1977)).

Sloučeniny vzorce 1.0, kde W je -C(O)R<sup>12</sup>, mohou být připraveny reakcí sloučenin vzorce 45.0 nebo 46.0 s příslušnou karboxylovou kyselinou, HOOCR<sup>12</sup> a HOBt/DEC/DMF.

Sloučeniny tohoto vynálezu jsou doloženy následujícími příklady, které by neměly být chápány jako omezení rozsahu tohoto zveřejnění.

Příklady provedení vynálezu:

## Preparativní příklad 1



Krok A:



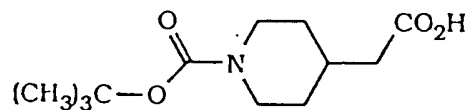
Při  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  se smíchá 10 g (60,5 mmol) ethyl 4-pyridylacetatu se 120 ml suchého  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , přidá se 10,45 g (60,5 mmol) MCPBA a směs se míchá 1 hodinu při  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a poté 67 hodin při  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Přidá se dalších 3,48 g (20,2 mmol) MCPBA a směs se míchá 24 hodin při  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Směs se zředí  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a protřepe s nasyceným vodným roztokem  $\text{NaHCO}_3$  a poté s vodou. Organická vrstva se vysuší  $\text{MgSO}_4$ , odpaří na vakuu a zbytek se chromatografuje (silikagel, 2 % až 5,5 % (10%  $\text{NH}_4\text{OH}$  v  $\text{MeOH}$ )/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Získá se 8,12 g produktu. Hmotnostní spektrum:  $\text{MH}^+ = 182,15$ .

Krok B:



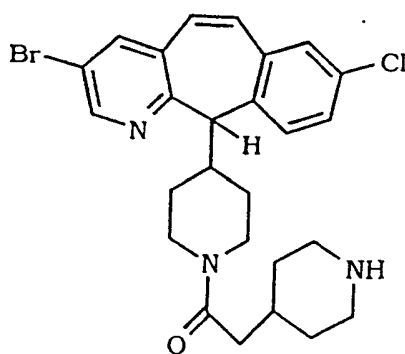
Smíchá se 3,5 g (19,3 mmol) produktu z kroku A, 17,5 ml ethanolu a 96,6 ml 10% vodného  $\text{NaOH}$  a směs se zahřívá 2 hodiny při  $67\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Přidá se 2 N vodný roztok  $\text{HCl}$  tak, aby  $\text{pH} = 2,37$  a směs se odpaří na vakuu. Přidá se 200 ml suchého ethanolu, roztok se zfiltruje přes celit® a filtrační koláč se promyje ethanolem (2 x 50 ml). Spojené filtráty se odpaří na vakuu, čímž se získá 2,43 g titulní sloučeniny.

## Preparativní příklad 2

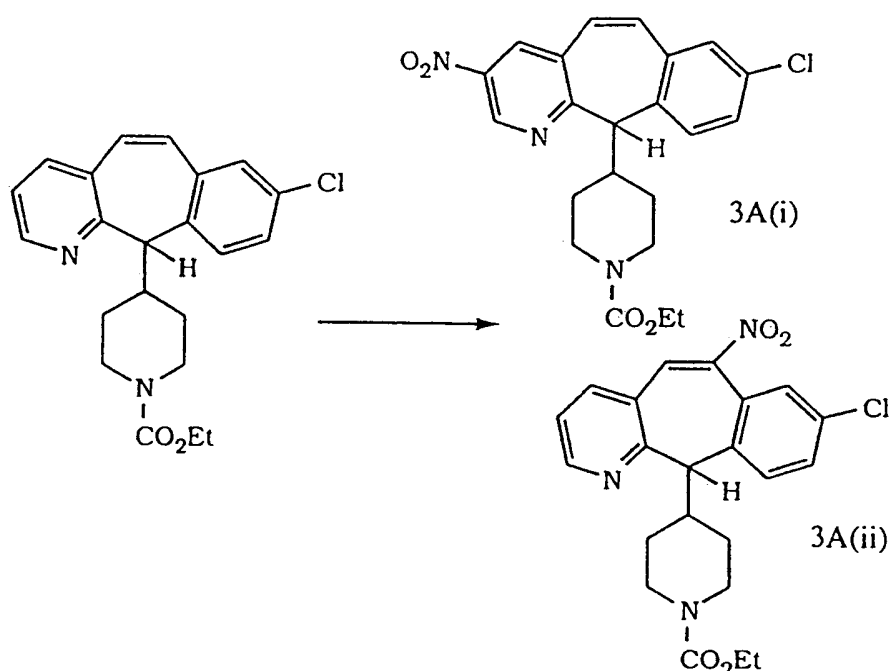


Titulní sloučenina se připravuje postupem uveřejněným v PCT mezinárodní publikaci č. WO95/10516.

## Preparativní příklad 3



## Krok A:

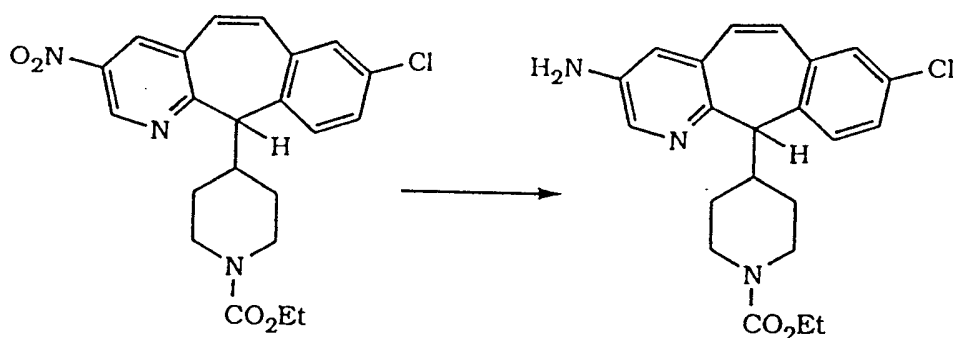


Smíchá se 14,95 g (39 mmol) 8-chlor-11-(1-ethoxykarbonyl-4-piperidinyl)-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyridinu a 150 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , poté se přidá 13,07 g (42,9 mmol)  $(n\text{Bu})_4\text{NNO}_3$  a směs se ochladí na  $0^\circ\text{C}$ . Ke směsi se během 1,5 hodiny pomalu po kapkách přidá roztok 6,09 ml (42,9 mmol) TFAA ve 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Teplota směsi se udržuje přes noc při  $0^\circ\text{C}$ , potom se směs postupně protřepe s nasyceným vodným roztokem  $\text{NaHCO}_3$ , vodou a solankou. Organická vrstva se vysuší  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , odpaří na vakuu a zbytek se chromatografuje (silikagel, EtOAc/hexan, gradientová eluce). Získá se 4,32 g produktu 3A(i) a 1,90 g produktu 3A(ii).

Hmotnostní spektrum látky 3A(i):  $\text{MH}^+ = 428,2$ ;

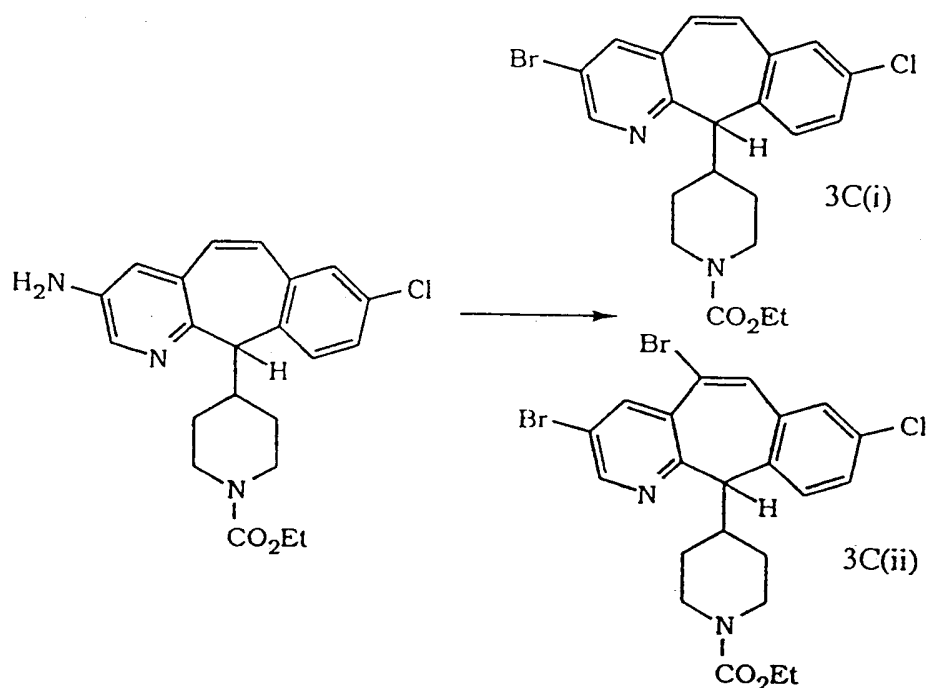
Hmotnostní spektrum látky 3A(ii):  $\text{MH}^+ = 428,3$ .

Krok B:



Smíchá se 22,0 g (51,4 mmol) produktu 3A(i) z kroku A, 150 ml 85% vodného ethanolu, 25,85 g (0,463 mol) práškového železa a 2,42 g (21,8 mmol)  $\text{CaCl}_2$  a směs se zahřívá za refluxu přes noc. Ke směsi se přidá 12,4 g (0,222 mol) práškového železa a 1,2 g (10,8 mmol)  $\text{CaCl}_2$  a směs se refluxuje 2 hodiny. Ke směsi se přidá ještě 12,4 g (0,222 mol) práškového železa a 1,2 g (10,8 mmol)  $\text{CaCl}_2$  a směs se refluxuje další 2 hodiny. Horká směs se přefiltruje přes celit®, celit® se promyje 50 ml horkého ethanolu a filtrát se odpaří na vakuu. Ke zbytku se přidá 100 ml bezvodého EtOH, roztok se zakoncentruje a zbytek se chromatografuje (silikagel, MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , gradientová eluce) a získá se 16,47 g produktu.

Krok C:



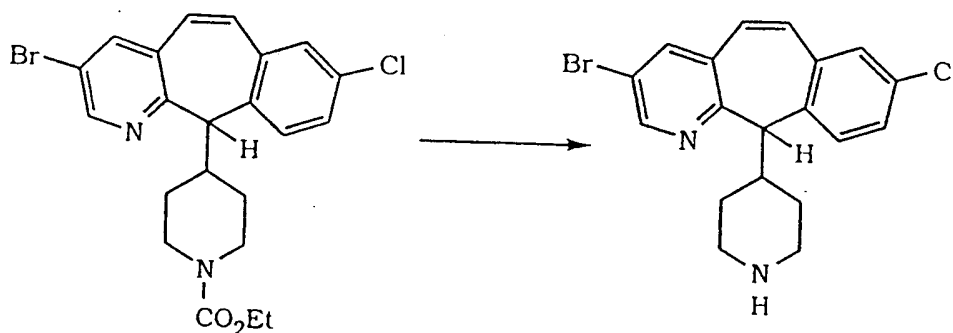
Smíchá se 16,47 g (41,4 mmol) produktu z kroku B a 150 ml 48% vodné HBr a směs se ochladí na  $-3\text{ }^\circ\text{C}$ . Pomalu po kapkách se přidá 18 ml bromu a potom se pomalu po kapkách přidá roztok 8,55 g (0,124 mol)  $\text{NaNO}_2$  v 85 ml vody. Směs se míchá 45 minut při teplotě  $-3$  až  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , potom se přidá 50% vodný roztok NaOH tak, aby  $\text{pH} = 10$ . Směs se extrahuje EtOAc, extrakty se protřepou se solankou a vysuší  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Vysušené extrakty se odpaří a zbytek se

chromatografuje (silikagel, EtOAc/hexan, gradientová eluce) a získá se 10,6 g produktu 3C(i) a 3,28 g produktu 3C(ii).

Hmotnostní spektrum látky 3C(i):  $MH^+ = 461,2$ ;

Hmotnostní spektrum látky 3C(ii):  $MH^+ = 539$ .

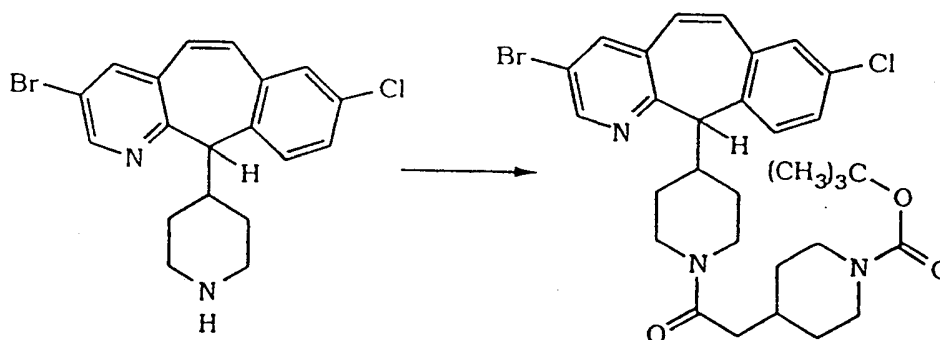
Krok D:



Produkt 3C(i) z kroku C se hydrolyzuje rozpuštěním v koncentrované HCl a zahříváním směsi při 100 °C po dobu 16 hodin. Směs se ochladí, neutralizuje 1 M vodným NaOH. Extrakcí CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, vysušením extraktů MgSO<sub>4</sub>, filtrací a odpařením filtrátu na vakuu se získá titulní sloučenina.

Hmotnostní spektrum:  $MH^+ = 466,9$ .

Krok E:



1,160 g (2,98 mmol) titulní sloučeniny z kroku D se rozpustí v 20 ml DMF a za míchání při pokojové teplotě se přidá 0,3914 g (3,87 mmol) 4-methylmorfolinu, 0,7418 g (3,87 mmol) DEC, 0,5229 g (3,87 mmol) HOBt a 0,8795 g (3,87 mmol) kyseliny 1-N-t-butoxykarbonylpiperidiny-4-octové. Směs se míchá dva dny při pokojové teplotě, vakuově se zakoncentruje a zbytek se rozdělí mezi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a vodu. Organická fáze se promyje nasyceným

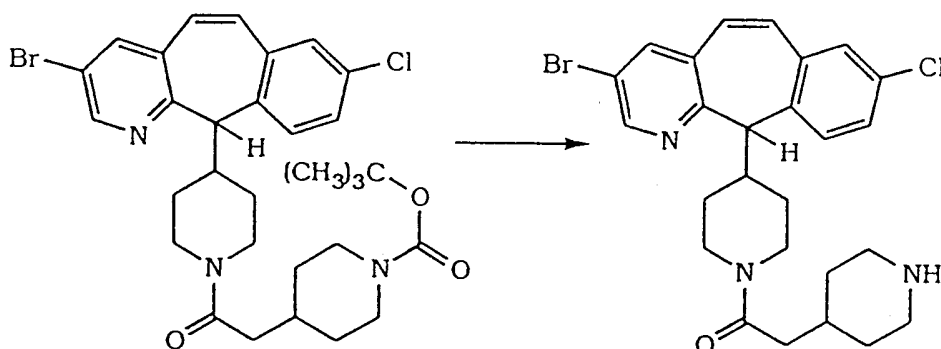
vodným roztokem  $\text{NaHCO}_3$ , 10% vodným  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  a solankou. Organická fáze se vysuší  $\text{MgSO}_4$ , zfiltruje a odpaří na vakuu. Zbytek se chromatografuje (silikagel, 2 %  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{NH}_3$ ) a získá se 1,72 g produktu o t.t. 94,0 až 94,5 °C.

Hmotnostní spektrum:  $\text{MH}^+ = 616,3$ ;

Elementární analýza: vypočteno – C 60,54; H 6,06; N 6,83

nalezeno – C 59,93; H 6,62; N 7,45.

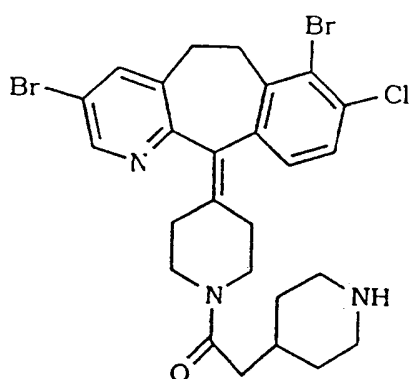
Krok F:



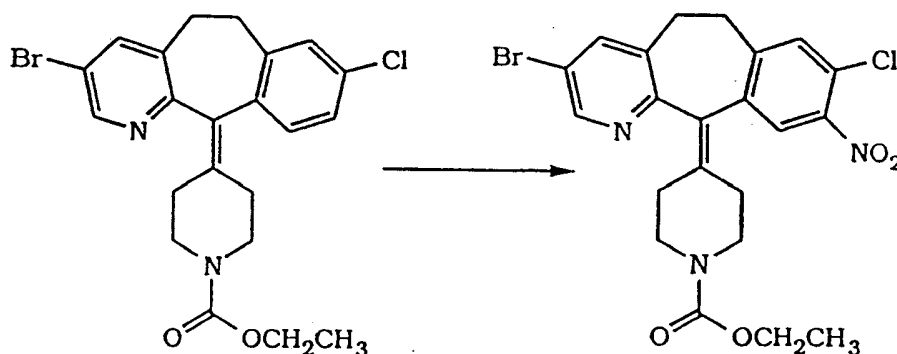
Smíchá se 1,67 g (2,7 mmol) produktu z kroku E a 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a směs se míchá při 0 °C. Po přidání 20 ml TFA se směs míchá 2 hodiny a potom se zalkalizuje 1 N vodným  $\text{NaOH}$ . Extrakcí  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , vysušením extraktů  $\text{MgSO}_4$ , filtrací a odpařením filtrátu na vakuu se získá 1,16 g produktu o t.t. 140,2 až 140,8 °C.

Hmotnostní spektrum:  $\text{MH}^+ = 516,2$ .

Preparativní příklad 4



Krok A:



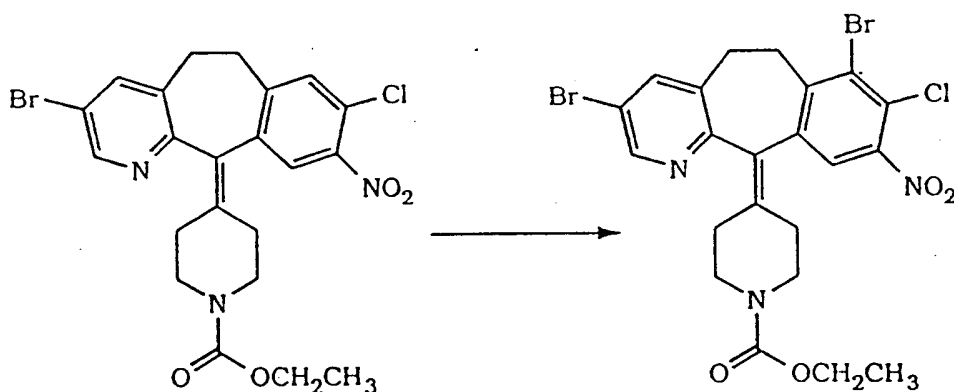
Při  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  se smíchá 25,86 g (55,9 mmol) ethylesteru 4-(8-chlor-3-brom-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidin-1-karboxylové kyseliny a 250 ml koncentrované  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a potom se ke směsi přidá 4,8 g (56,4 mmol)  $\text{NaNO}_3$  a směs se míchá 2 hodiny. Reakční směs se nalije na 600 g ledu a zalkalizuje koncentrovaným roztokem  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Směs se zfiltruje, promyje 300 ml vody a extrahuje se 500 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Extrakt se promyje 200 ml vody, vysuší se  $\text{MgSO}_4$ , zfiltruje se a odpaří na vakuu. Zbytek se chromatografuje (silikagel, 10 %  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) a získá se 24,4 g (86 %) produktu o t.t. 165 až 167  $^{\circ}\text{C}$ .

Hmotnostní spektrum:  $\text{MH}^+ = 506$  (CI);

Elementární analýza: vypočteno – C 52,13; H 4,17; N 8,29

nalezeno – C 52,18; H 4,51; N 8,16.

Krok B:



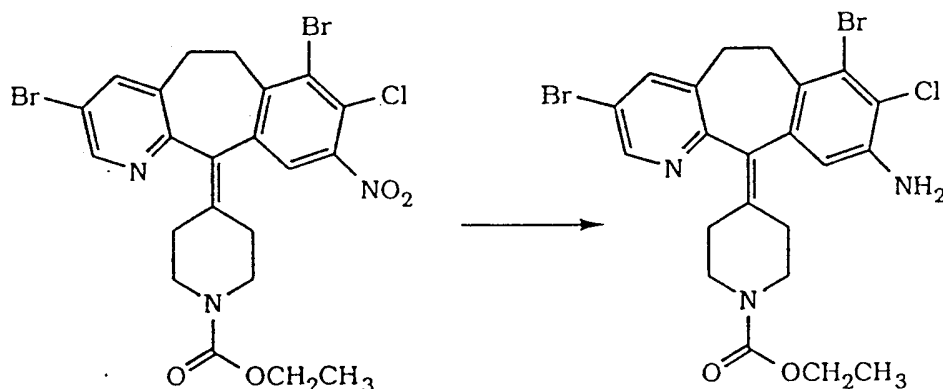
Při  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  se smíchá 20 g (40,5 mmol) produktu z kroku A a 200 ml koncentrované  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a potom se směs ochladí na  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Přidá se 7,12 g (24,89 mmol) 1,3-dibrom-5,5-dimethylhydantoinu a směs se míchá 3 hodiny při  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Směs se ochladí na  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , přidá se další 1,0 g (3,5 mmol) dibromhydantoinu a směs se míchá 2 hodiny při  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Reakční směs se nalije na 400 g ledu, při  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  se zalkalizuje koncentrovaným vodným  $\text{NH}_4\text{OH}$  a výsledná pevná látka se získá filtrací. Pevná látka se promyje 300 ml vody, suspenduje se v 200 ml acetonu a filtrací se získá 19,79 (85,6 %) produktu o t.t. 236 až 237  $^{\circ}\text{C}$ .

Hmotnostní spektrum:  $\text{MH}^+ = 584$  (CI);

Elementární analýza: vypočteno – C 45,11; H 3,44; N 7,17

nalezeno – C 44,95; H 3,57; N 7,16.

Krok C:



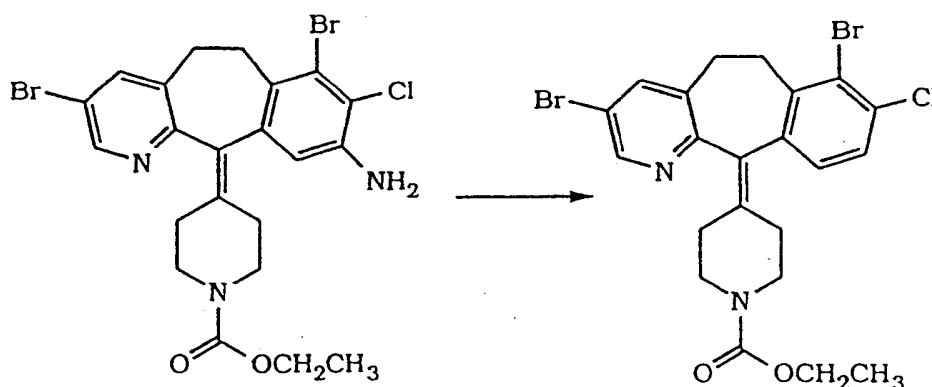
Při 50 °C se smíchá 25 g (447 mmol) železných pilin, 10 g (90 mmol)  $\text{CaCl}_2$  a 20 g (34,19 mmol) suspenze produktu z kroku B v 700 ml roztoku EtOH/voda (90:10). Směs se zahřívá při refluxu přes noc, potom se zfiltruje přes celit® a filtrační koláč se promyje 2 x 200 ml horkého ethanolu. Spojené filtráty se odpaří na vakuu a zbytek se extrahuje 600 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , promyje 300 ml vody a vysuší  $\text{MgSO}_4$ . Filtrací, odpařením na vakuu a potom chromatografií (silikagel, 30 % EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) se získá 11,4 g (60 %) produktu o t.t. 211 až 212 °C.

Hmotnostní spektrum:  $\text{MH}^+ = 554$  (Cl);

Elementární analýza: vypočteno – C 47,55; H 3,99; N 7,56

nalezeno – C 47,45; H 4,31; N 7,49.

Krok D:



K roztoku 8 g (116 mmol)  $\text{NaNO}_2$  ve 120 ml koncentrované HCl ochlazeného na  $-10$  °C se pomalu po částech přidá 20 g (35,9 mmol) produktu z kroku C. Výsledná směs se míchá 2 hodiny při 0 °C a potom se pomalu po kapkách přidá během 1 hodiny při 0 °C 150 ml (1,44 mol)

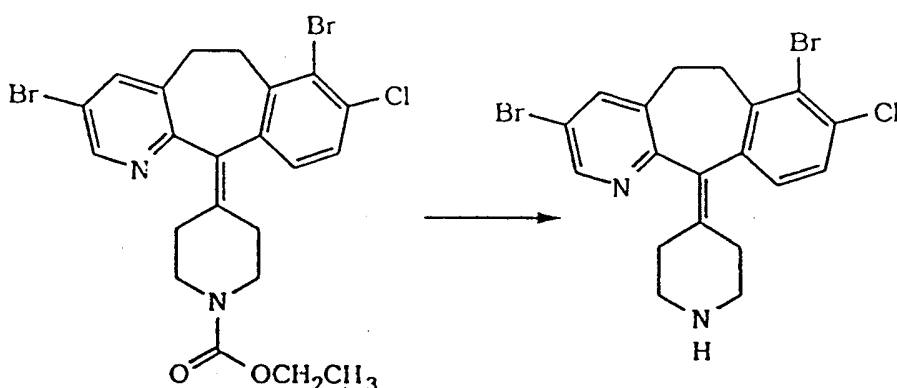
50% H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>. Směs se míchá 3 hodiny při 0 °C a potom se nalije na 600 g ledu, zalkalizuje se koncentrovaným vodným roztokem NH<sub>4</sub>OH. Směs se extrahuje 2 x 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, extrakty se vysuší MgSO<sub>4</sub>, zfiltrují a odpaří na vakuu. Zbytek se chromatografuje (silikagel, 25 % EtOAc/hexan) a získá se 13,67 g (70 %) produktu o t.t. 163 až 165 °C.

Hmotnostní spektrum: MH<sup>+</sup> = 539 (CI);

Elementární analýza: vypočteno – C 48,97; H 4,05; N 5,22

nalezeno – C 48,86; H 3,91; N 5,18.

Krok E:



Smíchá se 6,8 g (12,59 mmol) produktu z kroku D a 100 ml koncentrované HCl a směs se míchá přes noc při 85 °C. Potom se reakční směs ochladí, nalije na 300 g ledu a zalkalizuje koncentrovaným vodným roztokem NH<sub>4</sub>OH. Směs se extrahuje 2 x 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a potom se extrakty vysuší MgSO<sub>4</sub>. Filtrací, odpařením na vakuu a chromatografií (silikagel, 10 % MeOH/EtOAc + 2 % vodného roztoku NH<sub>4</sub>OH) se získá 5,4 g (92 %) produktu o t.t. 172 až 174 °C.

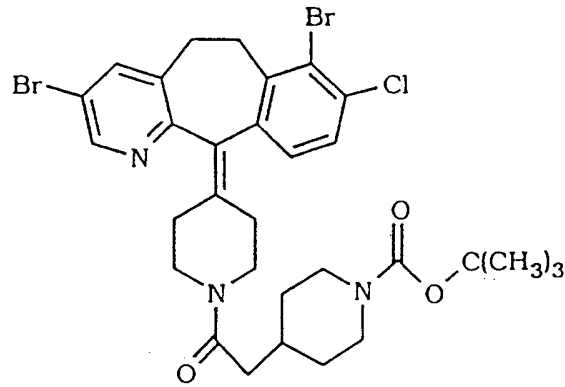
Hmotnostní spektrum: MH<sup>+</sup> = 467 (FAB);

Elementární analýza: vypočteno – C 48,69; H 3,65; N 5,97

nalezeno – C 48,83; H 3,80; N 5,97.

Krok F:

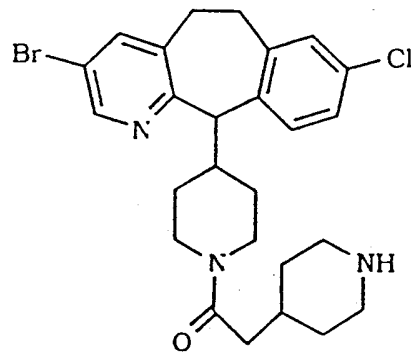
Na základě v podstatě stejného postupu podle kroku C níže uvedeného preparativního příkladu 5, reaguje sloučenina z výše uvedeného kroku E s kyselinou 1-N-t-butoxykarbonylpiperidiny-4-octovou za vzniku sloučeniny:



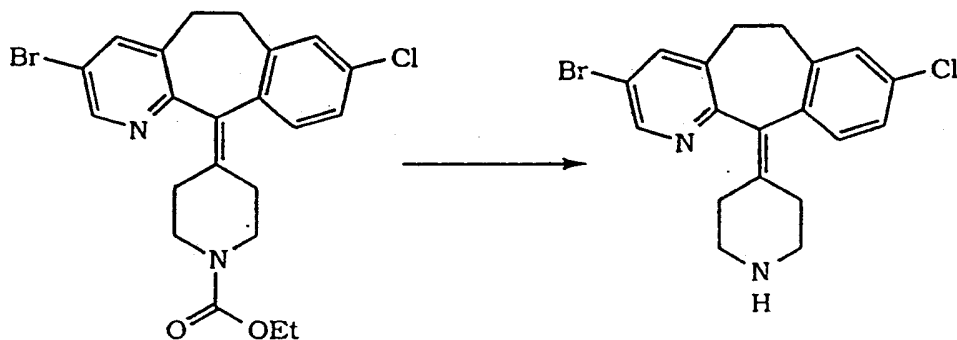
Krok G:

Na základě v podstatě stejného postupu podle kroku D níže uvedeného preparativního příkladu 5, se odstraní chránící skupina z titulní sloučeniny kroku F za vzniku titulní sloučeniny preparativního příkladu 4.

Preparativní příklad 5

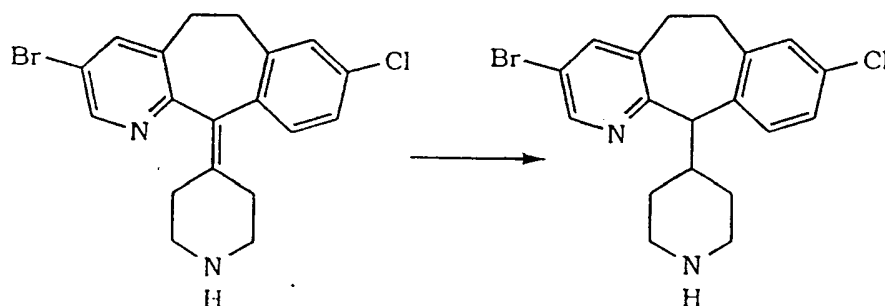


Krok A:



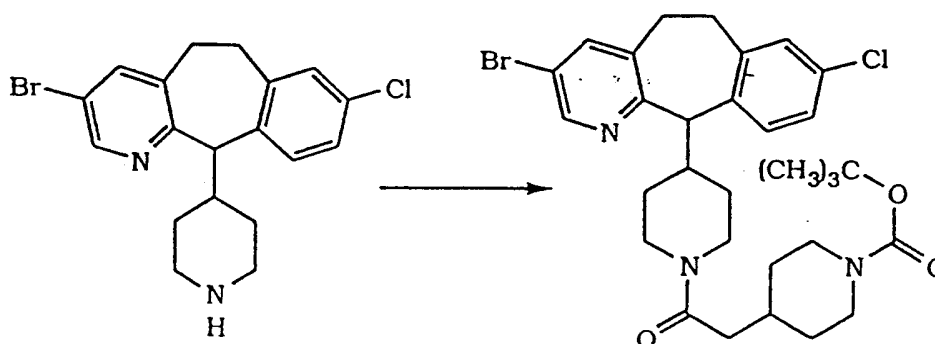
Hydrolýzou 2,42 g ethylesteru kyseliny 4-(8-chlor-3-brom-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidin-1-karboxylové kyseliny podle stejného postupu popsaného v kroku D preparativního příkladu 3 se získá 1,39 g (69 %) produktu.

Krok B:



Smíchá se 1 g (2,48 mmol) produktu z kroku A a 25 ml suchého toluenu, přidá se 2,5 ml 1 M DIBALu v toluenu a směs se zahřívá za refluxu. Po 0,5 hodině se přidá dalších 2,5 ml 1 M DIBALu v toluenu a směs se zahřívá 1 hodinu za refluxu. (Reakce se monitoruje pomocí TLC využívající 50 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + vodný NH<sub>4</sub>OH). Reakční směs se ochladí na pokojovou teplotu, přidá se 50 ml 1N vodného roztoku HCl a směs se míchá 5 minut. Ke směsi se přidá 100 ml 1 N vodného roztoku NaOH a potom se směs extrahuje EtOAc (3 x 150 ml). Extrakty se vysuší MgSO<sub>4</sub>, zfiltrují, odpaří na vakuu a tím se získá 1,1 g titulní sloučeniny.

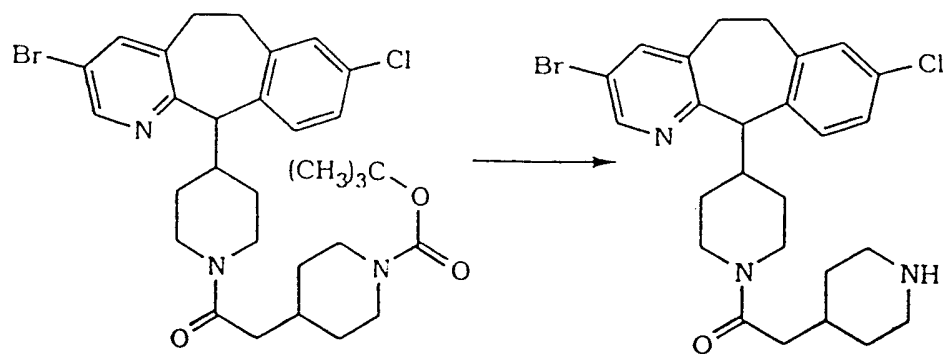
Krok C:



Smíchá se 0,501 g (1,28 mmol) titulní sloučeniny z kroku B a 20 ml suchého DMF, potom se přidá 0,405 g (1,664 mmol) 1-N-t-butoxykarbonylpiperidiny-4-octové kyseliny, 0,319 g (1,664 mmol) DEC, 0,225 g (1,664 mmol) HOBT a 0,168 g (1,664 mmol) 4-methylmorfolinu a směs se míchá přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs se odpaří na vakuu a rozdělí mezi 150 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 150 ml nasyceného vodného roztoku NaHCO<sub>3</sub>. Vodná fáze se extrahuje dalšími 150 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická fáze se vysuší MgSO<sub>4</sub> a odpaří na vakuu. Zbytek se chromatografuje (silikagel, 500 ml hexanu, 1 | 1 | 1 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0,1 % vodného roztoku NH<sub>4</sub>OH, potom 1 | 1 | 2 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 0,1 % vodného roztoku NH<sub>4</sub>OH) a získá se 0,575 g produktu o t.t. 115 až 125 °C.

Hmotnostní spektrum: MH<sup>+</sup> = 616.

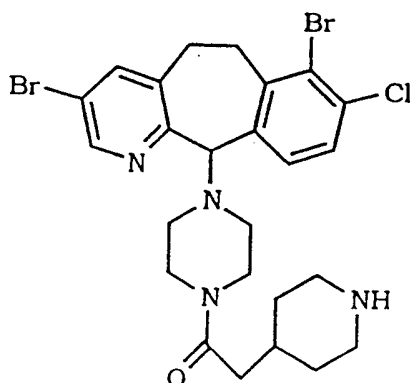
Krok D:



Smíchá se 0,555 g (0,9 mmol) produktu z kroku C a 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a směs se ochladí na  $0^\circ\text{C}$ . Přidá se 15 ml TFA a směs se míchá 2 hodiny při  $0^\circ\text{C}$ . Reakční směs se odpaří při 40 až  $45^\circ\text{C}$  na vakuu a rozdělí mezi 150 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 100 ml nasyceného vodného roztoku  $\text{NaHCO}_3$ . Vodná vrstva se extrahuje 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a spojené extrakty se vysuší  $\text{MgSO}_4$ . Odpařením na vakuu se získá 0,47 g produktu o t.t. 140 až  $150^\circ\text{C}$ .

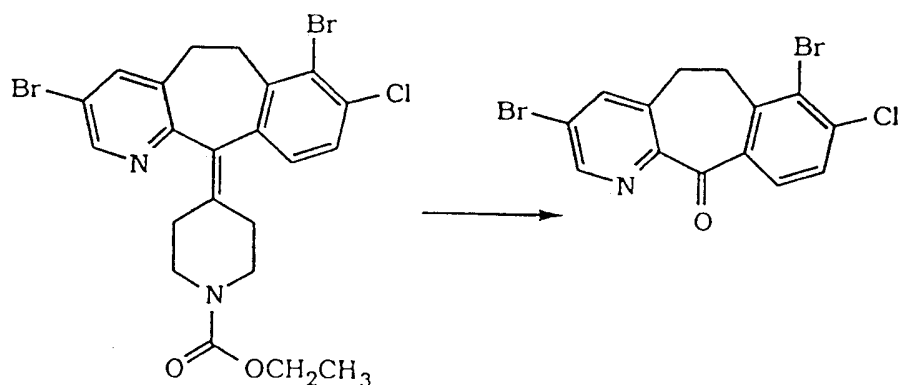
Hmotnostní spektrum:  $\text{MH}^+ = 516$ .

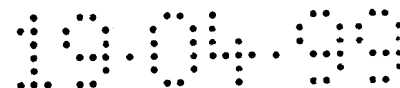
Preparativní příklad 6



(recemát stejně jako (+)- a (-)-isomery)

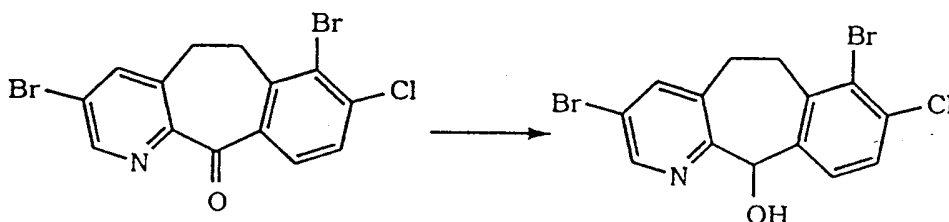
Krok A:





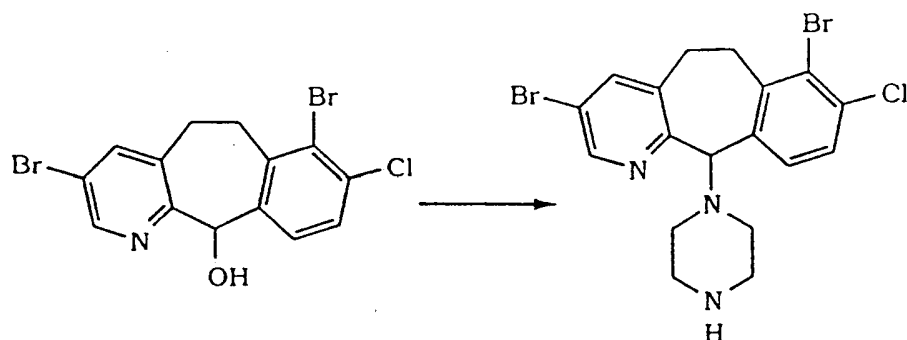
Smíchá se 16,6 g (0,03 mol) produktu z krok D preparativního příkladu 4 s roztokem  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  3:1 (212,65 ml  $\text{CH}_3\text{CN}$  a 70,8 ml vody) a výsledná suspenze se míchá přes noc při pokojové teplotě. Přidá se 32,833 g (0,153 mol)  $\text{NaIO}_4$ , potom 0,31 g (2,30 mmol)  $\text{RuO}_2$  a směs se míchá při pokojové teplotě za vzniku 1,39 g (69 %) produktu. (Přídavek  $\text{RuO}$  je doprovázen exotermickou reakcí a teplota vzroste z 20 na 30 °C). Směs se míchá 1,3 hodiny (teplota klesne za 30 minut na 25 °C), potom se zfiltruje a odstraněné pevné látky se promyjí  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Filtrát se odpaří na vakuu a zbytek se rozpustí v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Filtrát se promyje vodou, odpaří na objem 200 ml a promyje bělidlem a potom vodou. Dále se extrahuje 6 N vodnou  $\text{HCl}$ . Vodné extrakty se ochladí na 0 °C a pomalu se přidá 50% vodný roztok  $\text{NaOH}$  tak, aby teplota nepřestoupila 30 °C a bylo dosaženo  $\text{pH} = 4$ . Roztok se dvakrát extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , extrakty se vysuší  $\text{MgSO}_4$  a odpaří na vakuu. Zbytek se suspenduje v 20 ml  $\text{EtOH}$  a suspenze se ochladí na 0 °C. Výsledná pevná látka se zfiltruje a vysuší ve vakuu. Získá se 7,95 g produktu.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8,7 (s, 1H); 7,85 (m, 6H); 7,5 (d, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,15 (m, 2H).

Krok B:



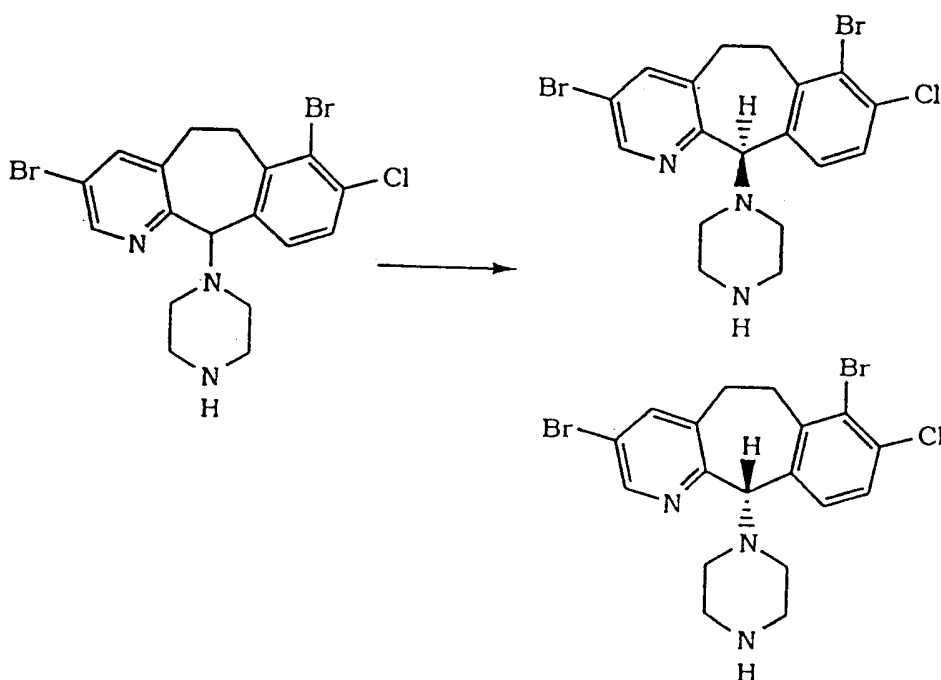
Smíchá se 21,85 g (53,75 mmol) produktu z kroku A a 500 ml bezvodé směsi  $\text{EtOH}:\text{toluen}$  (1:1), přidá se 1,43 g (37,8 mmol)  $\text{NaBH}_4$  a směs se zahřívá 10 minut za refluxu. Směs se ochladí na 0 °C, přidá se 100 ml vody a potom se upraví  $\text{pH}$  na hodnotu 4 až 5 1 M vodným roztokem  $\text{HCl}$  tak, aby teplota nepřesáhla 10 °C. Ke směsi se přidá 250 ml  $\text{EtOAc}$  a jednotlivé vrstvy se od sebe oddělí. Organická vrstva se promyje solankou (3 x 50 ml) a potom vysuší  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Odpařením roztoku na vakuu se získá zbytek (24,01 g), který se chromatografuje (silikagel, 30 % hexan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) a získá se produkt. Znečištěné frakce byly přečištěny další chromatografií. Bylo získáno celkově 18,57 g produktu.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz): 8,5 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,5 (dd, 2H); 6,2 (s, 1H); 6,1 (s, 1H); 3,5 (m, 1H); 3,4 (m, 1H); 3,2 (m, 2H).

Krok C:



Smíchá se 18,57 g (46,02 mmol) produktu z kroku B a 500 ml  $\text{CHCl}_3$ , potom se přidá 6,70 ml (91,2 mmol)  $\text{SOCl}_2$  a reakční směs se míchá 4 hodiny při pokojové teplotě. Ke směsi se přidá během 5 minut roztok 35,6 g (0,413 mol) piperazinu v 800 ml THF a reakční směs se míchá 1 hodinu při pokojové teplotě. Směs se zahřívá při refluxu přes noc, potom se ochladí na pokojovou teplotu a zředí se 1 l  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Směs se promyje vodou (5 x 200 ml) a vodná fáze se extrahuje  $\text{CHCl}_3$  (3 x 100 ml). Organické roztoky se spojí, promyjí solankou (3 x 200 ml) a vysuší  $\text{MgSO}_4$ . Roztok se odpaří a vakuu a zbytek se chromatografuje (silikagel, gradient 5 %, 7,5 %, 10 %  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{NH}_4\text{OH}$ ) a získá se 18,49 g titulní sloučeniny jako racemická směs.

Krok D – Separace enantiomerů:



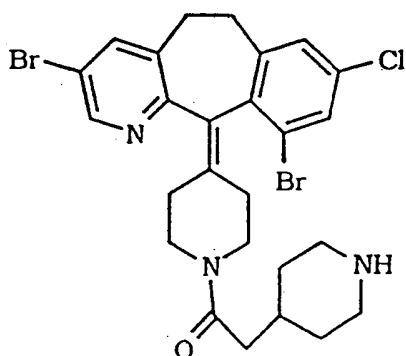


Smíchá se 4,70 g (6,74 mmol) produktu z kroku E a 30 ml MeOH, potom se přidá během 1 hodiny v 10 ml přidavcích 50 ml 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/dioxan. Reakční směs se nalije do 50 ml vody a přidá se 15 ml 50% vodného roztoku NaOH tak, aby se dosáhlo pH asi 10 až 11. Vyloučená pevná látka se odstraní filtrací a filtrát se extrahuje CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 250 ml). Odpařením na vakuu se z vodné vrstvy odstraní MeOH a ta se extrahuje znovu 250 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Spojené extrakty se vysuší MgSO<sub>4</sub> a odpaří na vakuu, čímž se získá produkt o t.t. 128,1 až 131,5 °C.

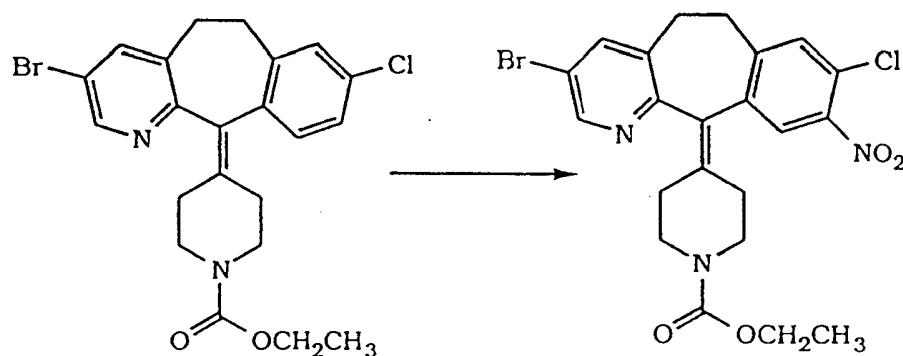
Hmotnostní spektrum: MH<sup>+</sup> = 597;

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -6,02 ° (9,3 mg/2 ml MeOH).

#### Preparativní příklad 7



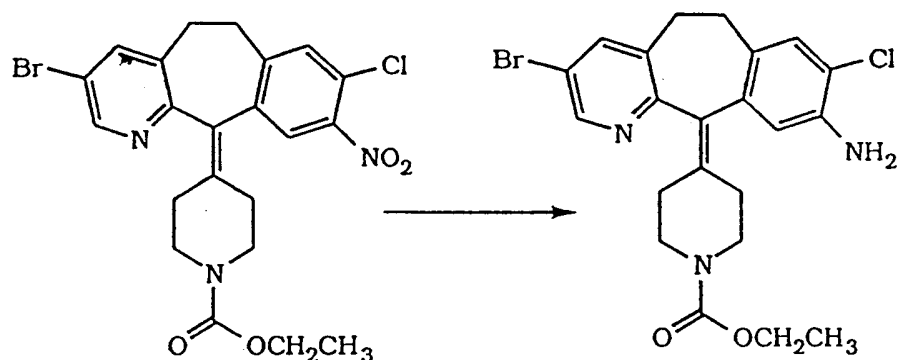
#### Krok A:



Při -5 °C se smíchá 15 g (38,5 mmol) ethylesteru kyseliny 4-(8-chlor-3-brom-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyridin-11-yliden)-1-piperidin-1-karboxylové kyseliny a 150 ml koncentrované H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, potom se přidá 3,89 g (38,5 mmol) KNO<sub>3</sub> a směs se míchá 4 hodiny. Reakční směs se nalije na 3 l ledu a zalkalizuje 50% vodným roztokem NaOH. Po

extrakci  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , vysušení  $\text{MgSO}_4$ , filtraci a odpaření na vakuu se získá zbytek, který se rekrystalizuje z acetonu, čímž se získá 6,69 g produktu.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8,5 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 4,15 (q, 2H); 3,8 (m, 2H); 3,5 až 3,1 (m, 4H); 3,0 až 2,8 (m, 2H); 2,6 až 2,2 (m, 4H); 1,25 (t, 3H).

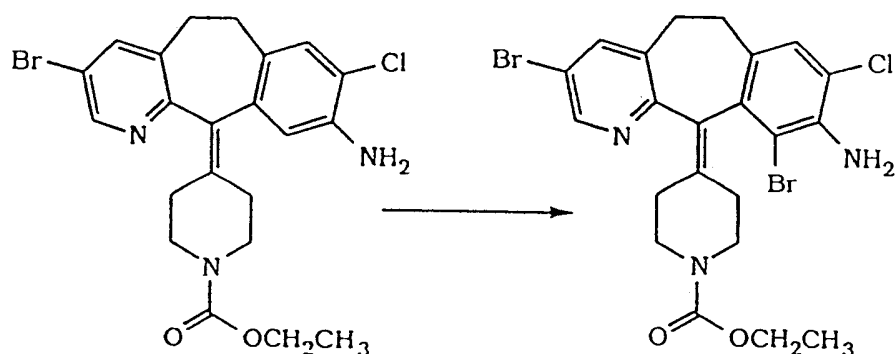
Krok B:



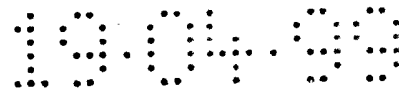
Smíchá se 6,69 g (13,1 mmol) produktu z kroku A a 100 ml 85% EtOH/voda, potom se přidá 0,66 g (5,9 mmol)  $\text{CaCl}_2$  a 6,56 g (117,9 mmol) Fe a směs se přes noc zahřívá za refluxu. Horká reakční směs se zfiltruje přes celit® a filtrační koláč se vypláchne horkým EtOH. Odpařením filtrátu na vakuu se získá 7,72 g produktu.

Hmotnostní spektrum:  $\text{MH}^+ = 478,0$ .

Krok C:



Smíchá se 7,70 g produktu z kroku B a 35 ml HOAc, potom se přidá 45 ml roztoku  $\text{Br}_2$  v HOAc a směs se míchá přes noc při pokojové teplotě. Ke směsi se přidá 300 ml 1 N vodného NaOH, potom 75 ml 50% vodného NaOH a směs se extrahuje EtOAc. Extrakt se vysuší  $\text{MgSO}_4$

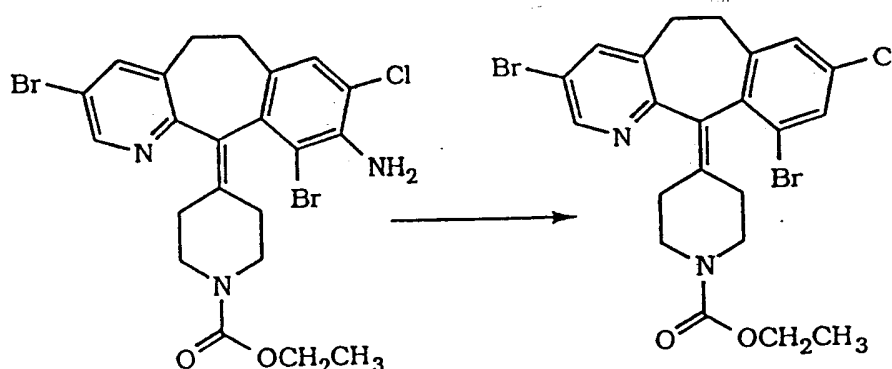


a odpaří na vakuu. Zbytek se chromatografuje (silikagel, 20 až 30 % EtOAc/hexan) a získá se 3,47 g produktu (společně s dalšími 1,28 g částečně čistého produktu).

Hmotnostní spektrum:  $MH^+ = 555,9$ .

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz): 8,5 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 4,5 (s, 2H); 4,15 (m, 3H); 3,8 (br s, 2H); 3,4 až 3,1 (m, 4H); 2,9 až 2,75 (m, 1H); 2,7 až 2,5 (m, 2H); 2,4 až 2,2 (m, 2H); 1,25 (m, 3H).

Krok D:

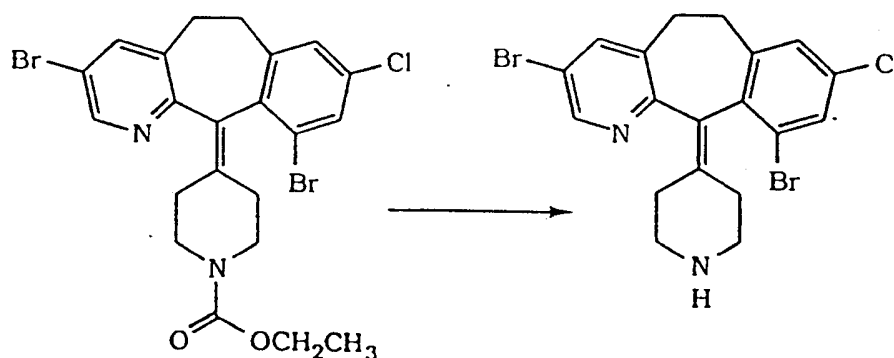


Smíchá se 0,557 g (5,4 mmol) t-butylnitritu a 3 ml DMF a směs se ohřeje na 60 až 70 °C. Ke směsi se pomalu po kapkách přidá směs 2,00 g (3,6 mmol) produktu z kroku C a 4 ml DMF, a potom se směs ochladí na pokojovou teplotu. Při 40 °C se přidá dalších 0,64 ml t-butylnitritu a směs se zahřívá 0,5 hodiny na 60 až 70 °C. Směs se ochladí na pokojovou teplotu a nalije do 150 ml vody. Směs se extrahuje  $CH_2Cl_2$ , extrakt se vysuší  $MgSO_4$  a odpaří na vakuu. Zbytek se chromatografuje (silikagel, 10 až 20 % EtOAc/hexan) a získá se 0,74 g produktu.

Hmotnostní spektrum:  $MH^+ = 541,0$ .

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 200 MHz): 8,52 (s, 1H); 7,5 (d, 2H); 7,2 (s, 1H); 4,15 (q, 2H); 3,9 až 3,7 (m, 2H); 3,5 až 3,1 (m, 4H); 3,0 až 2,5 (m, 2H); 2,4 až 2,2 (m, 2H); 2,1 až 1,9 (m, 2H); 1,26 (t, 3H).

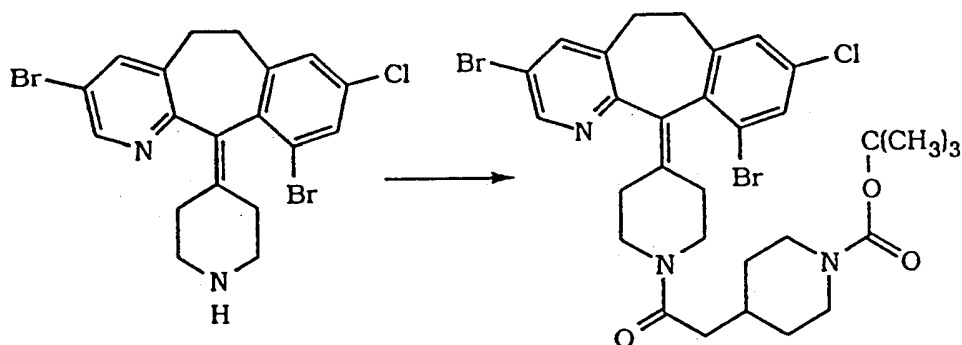
Krok E:



Smíchá se 0,70 g (1,4 mmol) produktu z kroku D a 8 ml koncentrované vodné HCl a směs se zahřívá přes noc za refluxu. Přidá se 30 ml 1 N vodného NaOH, potom 5 ml 50% vodného NaOH a směs se extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Extrakt se vysuší  $\text{MgSO}_4$  a odpaří na vakuu, čímž se získá 0,59 g titulní sloučeniny o t.t. 123,9 až 124,2 °C.

Hmotnostní spektrum:  $\text{MH}^+ = 468,7$ .

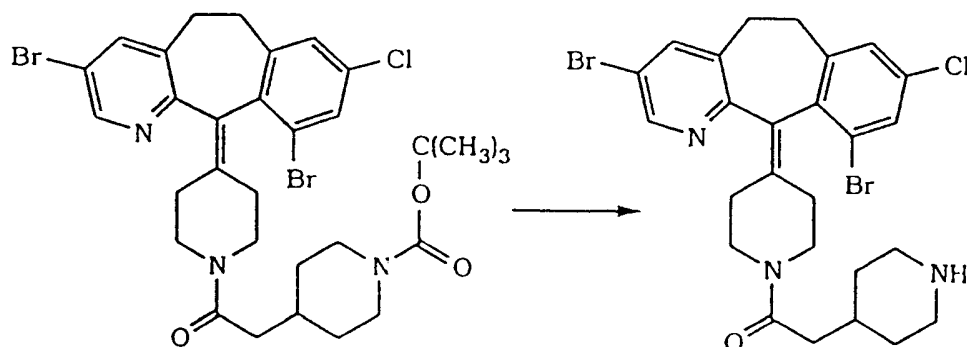
Krok F:



Za použití stejného postupu popsaného pro krok C v preparativním příkladu 5 se nechá reagovat 6,0 g (12,8 mmol) titulní sloučeniny z kroku E s 3,78 g (16,6 mmol) kyseliny 1-N-t-butoxykarbonylpiperidiny-4-octové. Získá se 8,52 g produktu.

Hmotnostní spektrum:  $\text{MH}^+ = 694,0$  (FAB).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8,5 (d, 1H); 7,5 (d, 2H); 7,2 (d, 1H); 4,15 až 3,9 (m, 3H); 3,8 až 3,6 (m, 1H); 3,5 až 3,15 (m, 3H); 2,9 (d, 2H); 2,8 až 2,5 (m, 4H); 2,4 až 1,8 (m, 6H); 1,8 až 1,6 (br d, 2H); 1,4 (s, 9H); 1,25 až 1,0 (m, 2H).

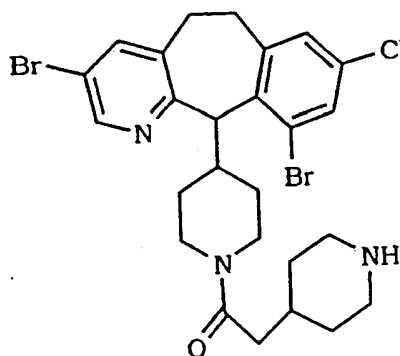
Krok G:



Smíchá se 8,50 g produktu z kroku F a 60 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , směs se ochladí na  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a potom se přidá 55 ml TFA. Směs se míchá 3 hodiny při  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a potom se přidá 500 ml 1 N vodného NaOH a následně 30 ml 50% vodného NaOH. Směs se extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , extrakt se vysuší  $\text{MgSO}_4$  a odpaří na vakuu, čímž se získá 7,86 g produktu.

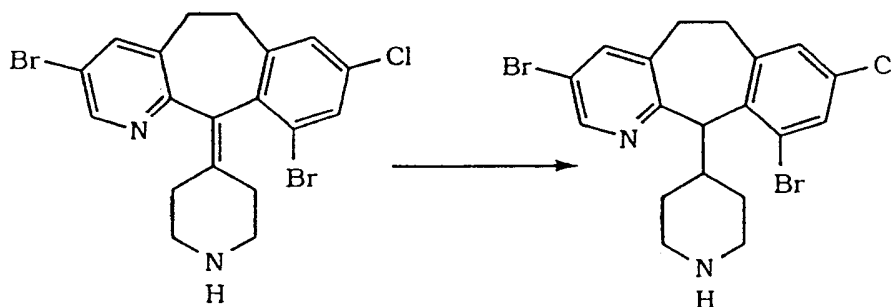
Hmotnostní spektrum:  $\text{MH}^+ = 593,9$  (FAB).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8,51 (d, 1H); 7,52 (dd, 2H); 7,20 (d, 1H); 4,1 až 3,95 (m, 2H); 3,8 až 3,65 (m, 2H); 3,5 až 3,05 (m, 5H); 3,0 až 2,5 (m, 6H); 2,45 až 1,6 (m, 6H); 1,4 až 1,1 (m, 2H).

### Preparativní příklad 8



(recemát stejně jako (+)- a (-)-isomery)

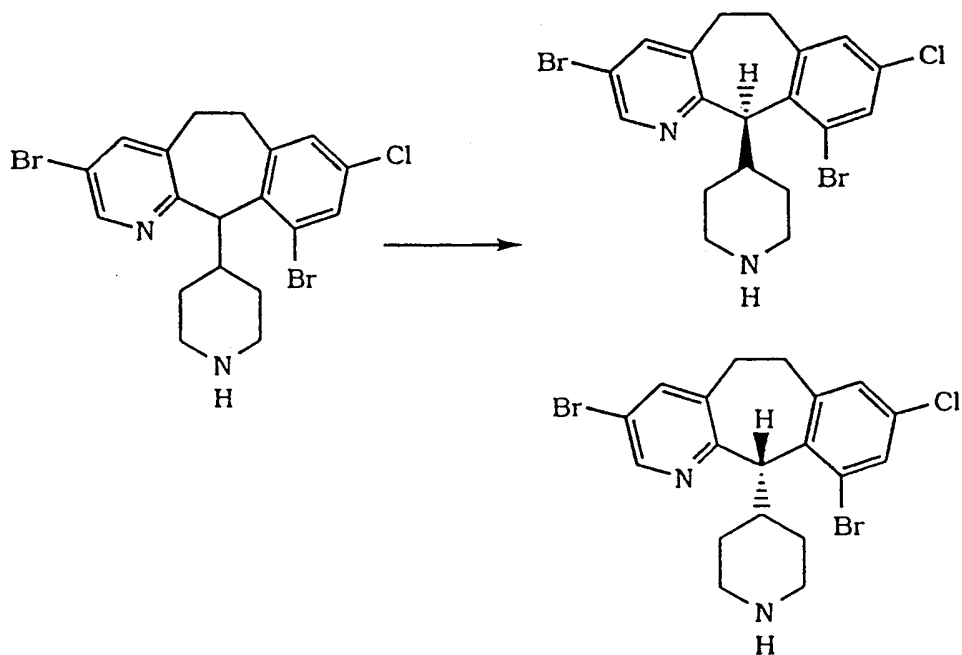
Krok A:



Připraví se roztok 8,1 g titulní sloučeniny z kroku E preparativního příkladu 7 v toluenu a k němu se přidá 17,3 ml 1M roztoku DIBALu v toluenu. Směs se zahřívá za refluxu a pomalu po kapkách se během 40 minut přidává dalších 21 ml 1M roztoku DIBAL/toluen. Reakční směs se ochladí na  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a přidá se 1M vodný roztok HCl. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se

promyje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a dichlormethanová vrstva se oddělí. Vodná vrstva se zalkalizuje přidáním 50% vodného NaOH. Extrakcí  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , vysušením extraktu  $\text{MgSO}_4$  a odpařením na vakuu se získá 7,30 g titulní sloučeniny, která je racemickou směsí enantiomerů.

Krok B – separace enantiomerů:

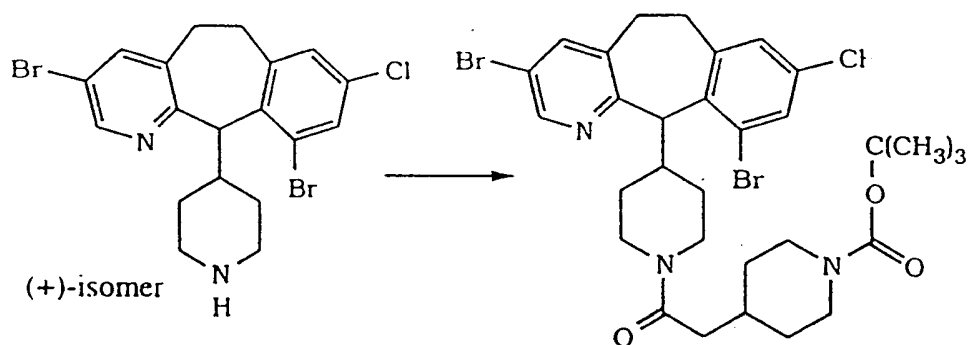


Racemická titulní sloučenina z kroku A byla separována pomocí preparativní chirální chromatografie (Chiralpack AD, 5 cm x 50 cm kolona, 20 % iPrOH/hexan + 0,2 % diethylaminu), a tak byl získán (+)-isomer a (-)-isomer titulní sloučeniny.

Fyzikálně chemická data (+)-isomeru: t.t. = 148,8 °C; hmotnostní spektrum  $\text{MH}^+$  = 469;  $[\alpha]_D^{25} = +65,6^\circ$  (12,93 mg/2 ml MeOH).

Fyzikálně chemická data (-)-isomeru: t.t. = 112 °C; hmotnostní spektrum  $\text{MH}^+$  = 469;  $[\alpha]_D^{25} = -65,2^\circ$  (3,65 mg/2 ml MeOH).

Krok C:

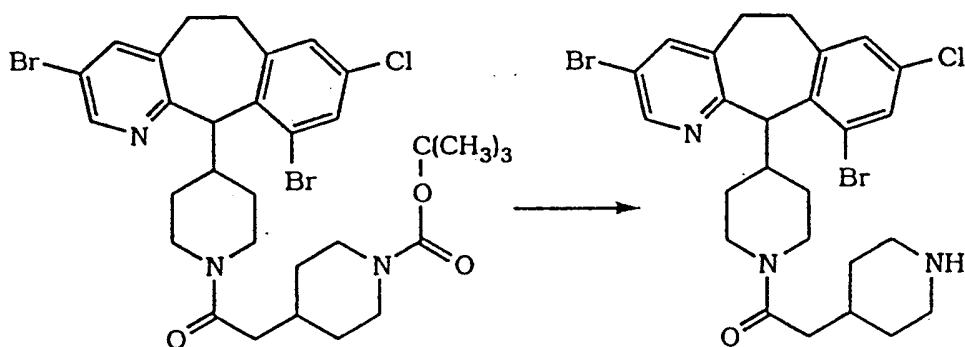


Za použití stejného postupu popsaného pro krok C v preparativním příkladu 5 se nechá reagovat 1,33 g (+)-isomeru titulní sloučeniny z kroku B preparativního příkladu 8 s 1,37 g kyseliny 1-N-t-butoxykarbonylpiperidiny-4-octové, čímž se získá 2,78 g produktu.

Hmotnostní spektrum:  $MH^+ = 694,0$  (FAB);

$[\alpha]_D^{25} = +34,1^\circ$  (5,45 mg/2 ml MeOH).

Krok D:

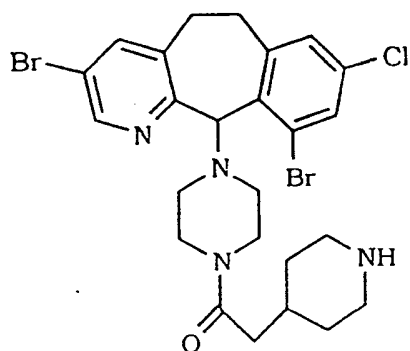


Za použití stejného postupu popsaného pro krok D v preparativním příkladu 5 se zpracuje 2,78 g produktu z kroku C, čímž se získá 1,72 g produktu o t.t.  $104,1^\circ\text{C}$ .

Hmotnostní spektrum:  $MH^+ = 594$ ;

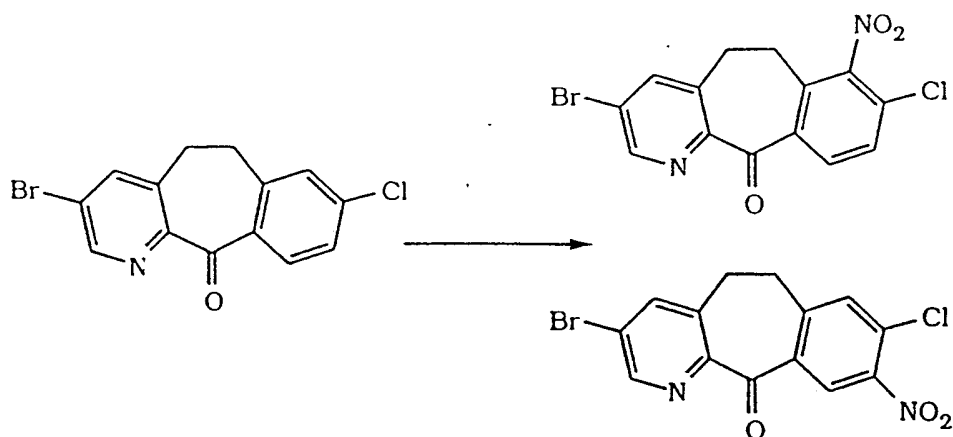
$[\alpha]_D^{25} = +53,4^\circ$  (11,42 mg/2 ml MeOH).

Preparativní příklad 9



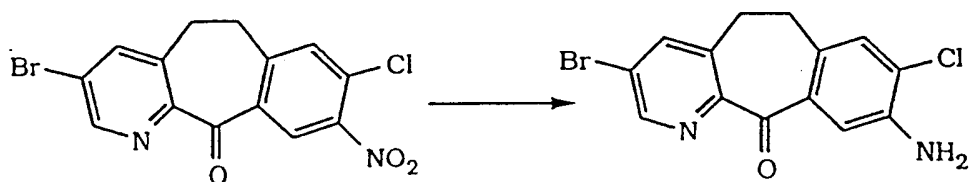
(recemát stejně jako (+)- a (-)-isomery)

Krok A:



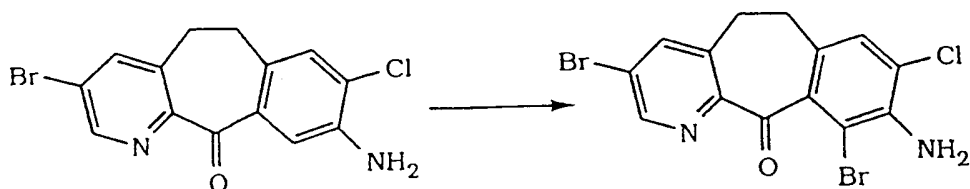
Smíchá se 40,0 g (0,124 mol) výchozího ketonu a 200 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a směs se ochladí na  $0^\circ\text{C}$ . Během 1,5 hodiny se pomalu přidá 13,78 g (0,136 mol)  $\text{KNO}_3$ , reakční směs se ohřeje na pokojovou teplotu a míchá přes noc. Zpracování reakce se provádí stejným způsobem jako v kroku A preparativního příkladu 4. Chromatografie (silikagel, 20 %, 30 %, 40 %, 50 % EtOAc/hexan, potom 100 % EtOAc) poskytne 28 g 9-nitro produktu společně s menším množstvím 7-nitro produktu a 19 g směsi 7-nitro a 9-nitro sloučenin.

Krok B:



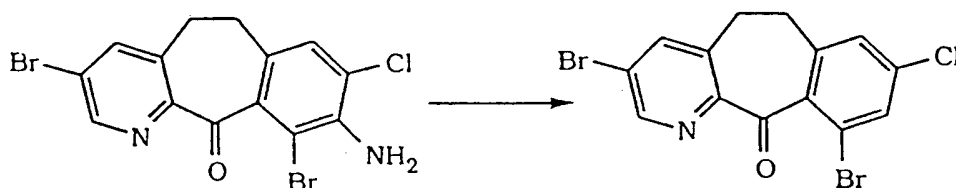
Za použití stejného postupu popsaného pro krok C v preparativním příkladu 4 se nechá reagovat 28 g (76,2 mmol) 9-nitro produktu z kroku A, 400 ml 85% EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , 3,8 g (34,3 mmol)  $\text{CaCl}_2$  a 38,28 g (0,685 mol) Fe, čímž se získá 24 g produktu.

Krok C:



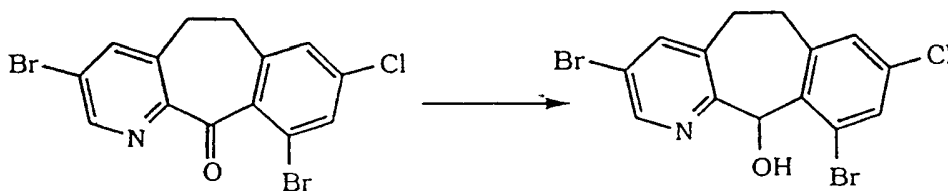
Smíchá se 13 g (38,5 mmol) produktu z kroku B, 140 ml HOAc a pomalu se během 20 minut přidává roztok 2,95 ml (57,8 mmol) Br<sub>2</sub> v 10 ml HOAc. Reakční směs se míchá při pokojové teplotě a potom se odpaří na vakuu. Ke zbytku se přidá CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a voda, a potom se 50% vodným roztokem nastaví pH na hodnotu 8 až 9. Organická vrstva se promyje vodou, potom solankou a vysuší Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Odpařením na vakuu se získá 11,3 g produktu.

Krok D:



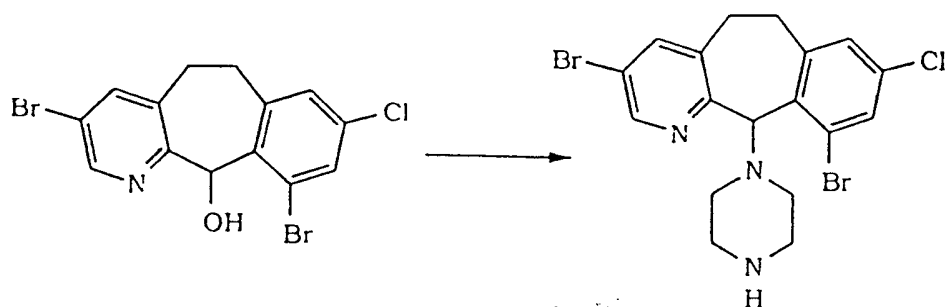
100 ml koncentrované HCl se ochladí na 0 °C, přidá se 5,61 g (81,4 mmol) NaNO<sub>2</sub> a směs se míchá 10 minut. Ke směsi se pomalu po dávkách přidá 11,3 g (27,1 mmol) produktu z kroku C a směs se míchá 2,25 hodiny při 0 až 3 °C. Pomalu po kapkách se přidá 180 ml 50% vodné H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> a směs se nechá stát přes noc při 0 °C. Potom se během 30 minut přidá pomalu po kapkách 150 ml 50% vodného NaOH, aby se dosáhlo pH = 9 a směs se extrahuje CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Extrakt se promyje vodou, potom solankou a vysuší Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Odpařením na vakuu se získá zbytek, který se chromatografuje (silikagel, 2 % EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), čímž se získá 8,6 g produktu.

Krok E:



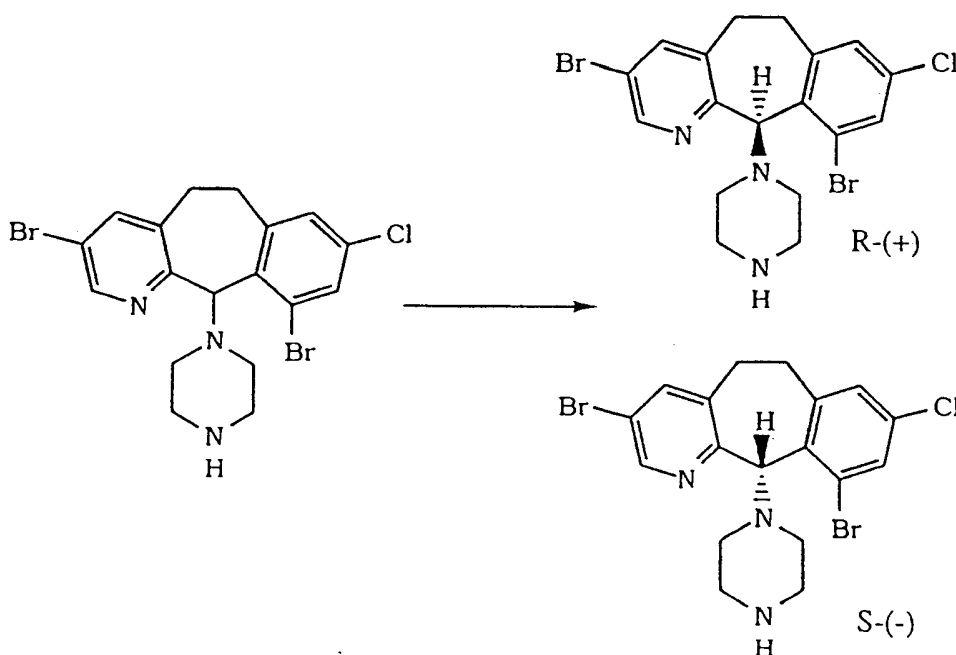
Smíchá se 8,6 g (21,4 mmol) produktu z kroku D a 300 ml MeOH a směs se ochladí na 0 až 2 °C. Přidá se 1,21 g (32,1 mmol) NaBH<sub>4</sub> a směs se míchá 1 hodinu při 0 °C. Přidá se dalších 0,121 g (3,21 mmol) NaBH<sub>4</sub> a směs se míchá 2 hodiny při 0 °C a potom se nechá stát přes noc při 0 °C. Směs se odpaří na vakuu a rozdělí mezi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a vodu. Organická fáze se oddělí, odpaří na vakuu (50 °C) a získá se 8,2 g produktu.

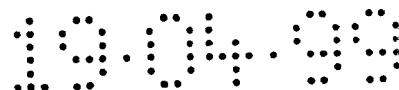
Krok F:



Smíchá se 8,2 g (20,3 mmol) produktu z kroku E a 160 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , směs se ochladí na  $0^\circ\text{C}$  a potom se během 30 minut pomalu po kapkách přidá 14,8 ml (203 mmol)  $\text{SOCl}_2$ . Směs se ohřeje na pokojovou teplotu a míchá se 4,5 hodiny, potom se odpaří na vakuu, ke zbytku se přidá  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a roztok se pomyje 1N vodným  $\text{NaOH}$ , potom solankou a vysuší  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rotok se odpaří na vakuu, potom se přidá suchý THF a 8,7 g (101 mmol) piperazinu a směs se míchá přes noc při pokojové teplotě. Směs se odpaří na vakuu, ke zbytku se přidá  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , roztok se promyje 0,25 N vodným  $\text{NaOH}$ , vodou a potom solankou. Roztok se vysuší  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odpaří na vakuu, čímž se získá 9,46 g surového produktu. Chromatografií (silikagel, 5 %  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{NH}_3$ ) se získá 3,59 g racemické titulní sloučeniny.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8,43 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,11 (d, 1H); 5,31 (s, 1H); 4,86 až 4,65 (m, 1H); 3,57 až 3,40 (m, 1H); 2,98 až 2,55 (m, 6H); 2,45 až 2,20 (m, 5H).

Krok G – separace enantiomerů:





Racemická titulní sloučenina z kroku F (5,7 g) byla chromatografována tak, jak je popsáno v kroku D preparativního příkladu 6 za použití 30 % iPrOH/hexan + 0,2 % diethylaminu. Bylo získáno 2,88 g R-(+)-isomeru a 2,77 g S-(-)-isomeru titulní sloučeniny.

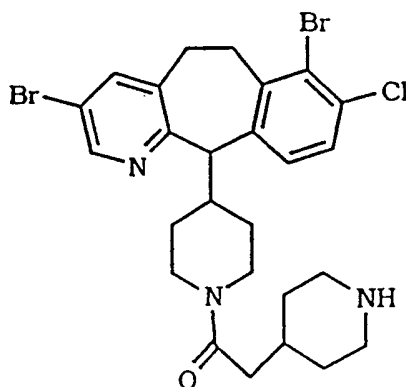
Fyzikálně chemická data R-(+)-isomeru: Hmotnostní spektrum  $MH^+ = 470,0$ ;  $[\alpha]_D^{25} = +12,1^\circ$  (10,9 mg/2 ml MeOH).

Fyzikálně chemická data S-(-)-isomeru: Hmotnostní spektrum  $MH^+ = 470,0$ ;  $[\alpha]_D^{25} = -13,2^\circ$  (11,51 mg/2 ml MeOH).

Krok H:

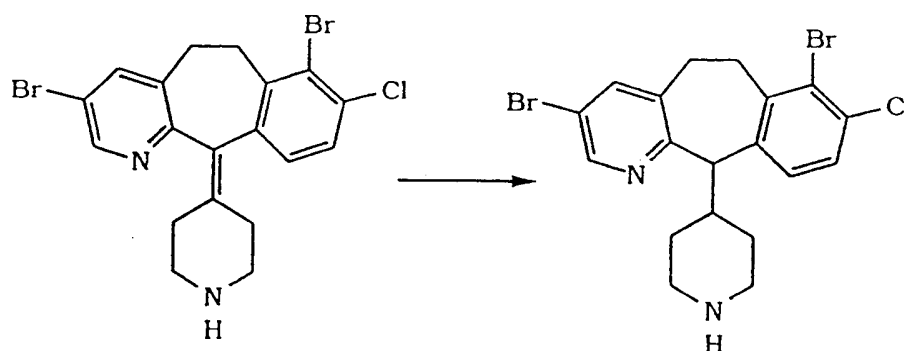
V podstatě stejným způsobem jako v krocích C a D preparativního příkladu 5 byla získána z racemické sloučeniny kroku F racemická titulní sloučenina preparativního příkladu 9. Podobně použitím (-)- nebo (+)-isomeru z kroku G byl získán (-)- nebo (+)-isomer titulní sloučeniny preparativního příkladu 9.

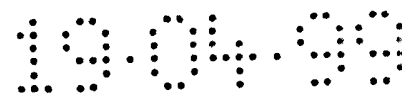
Preparativní příklad 10



(recemát stejně jako (+)- a (-)-isomery)

Krok A:

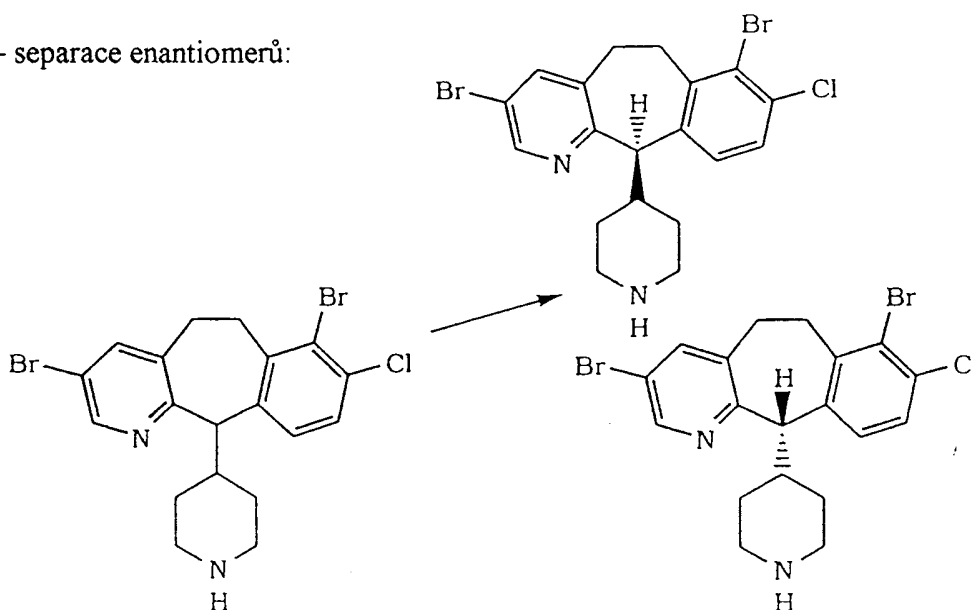




Při 20 °C se smíchá 13 g (33,3 mmol) titulní sloučeniny z kroku E preparativního příkladu 4 a 300 ml toluenu, potom se přidá 32,5 ml (32,5 mmol) 1M roztoku DIBALu v toluenu. Směs se zahřívá 1 hodinu za refluxu, ochladí se na 20 °C, přidá se dalších 32,5 ml 1M roztoku DIBALu a zahřívá se 1 hodinu za refluxu. Směs se ochladí na 20 °C a nalije se do směsi 400 g ledu, 500 ml EtOAc a 300 ml 10% vodného NaOH. Vodná vrstva se extrahuje CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 ml), organická vrstva se vysuší MgSO<sub>4</sub>, potom se odpaří na vakuu a zbytek se chromatografuje (silikagel, 12 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 4 % NH<sub>4</sub>OH), čímž se získá 10,4 g racemické titulní sloučeniny.

Hmotnostní spektrum: MH<sup>+</sup> = 469 (FAB); částečné <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,38 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 3,95 (d, 1H).

Krok B – separace enantiomerů:



Racemická titulní sloučenina z kroku A byla separována pomocí preparativní chirální chromatografie (Chiralpack AD, 5 cm x 50 cm kolona, 5 % iPrOH/hexan + 0,2 % diethylaminu), a tak byl získán (+)-isomer a (-)-isomer titulní sloučeniny.

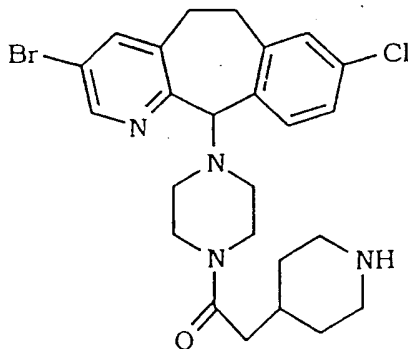
Fyzikálně chemická data (+)-isomeru: Hmotnostní spektrum MH<sup>+</sup> = 469 (FAB); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +43,5 ° (c = 0,402; EtOH); částečné <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,38 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 3,95 (d, 1H).

Fyzikálně chemická data (-)-isomeru: Hmotnostní spektrum MH<sup>+</sup> = 469 (FAB); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -41,8 ° (c = 0,328, EtOH); částečné <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,38 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 3,95 (d, 1H).

Krok C:

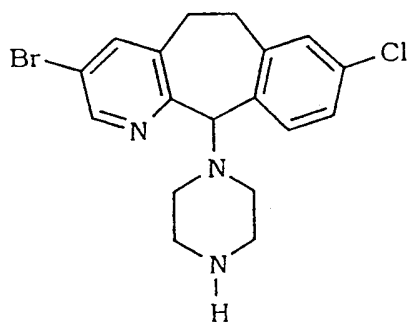
Na základě způsobu kroku H preparativního příkladu 9 byla získána racemická sloučenina, (+)-isomer nebo (-)-isomer titulní sloučeniny preparativního příkladu 10.

Preparativní příklad 11



(recemát stejně jako (+)- a (-)-isomery)

Sloučenina



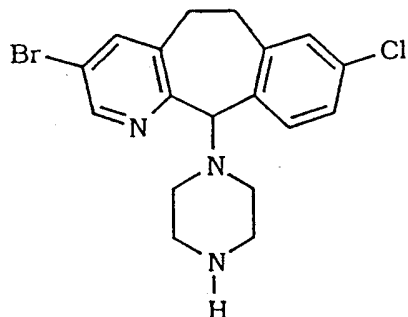
se připravuje podle postupů preparativního příkladu 40 ve WO 95/10516 (publikováno 20. dubna 1995), na základě stejných postupů popsanych v příkladu 193 ve WO 95/10516.

(+)- a (-)-isomery mohou být separovány na základě v podstatě stejného postupu jako v kroku D preparativního příkladu 6.

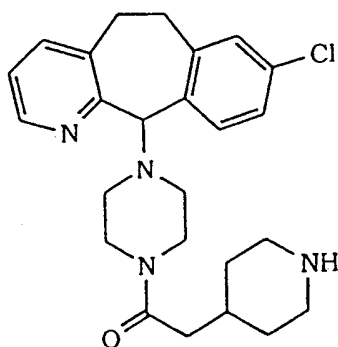
Fyzikálně chemická data R-(+)-isomeru:  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 155,8 (C); 146,4 (CH); 140,5 (CH); 140,2 (C); 136,2 (C); 135,3 (C); 133,4 (C); 132,0 (CH); 129,9 (CH); 125,6 (CH); 119,3 (C); 79,1 (CH); 52,3 ( $\text{CH}_2$ ); 52,3 (CH); 45,6 ( $\text{CH}_2$ ); 45,6 ( $\text{CH}_2$ ); 30,0 ( $\text{CH}_2$ ); 29,8 ( $\text{CH}_2$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +25,8^\circ$  (8,46 mg/2 ml MeOH).

Fyzikálně chemická data S-(-)-isomeru:  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 155,9 (C); 146,4 (CH); 140,5 (CH); 140,2 (C); 136,2 (C); 135,3 (C); 133,3 (C); 132,0 (CH); 129,9 (CH); 125,5 (CH); 119,2 (C); 79,1 (CH); 52,5 ( $\text{CH}_2$ ); 52,5 (CH); 45,7 ( $\text{CH}_2$ ); 45,7 ( $\text{CH}_2$ ); 30,0 ( $\text{CH}_2$ ); 29,8 ( $\text{CH}_2$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -27,9^\circ$  (8,90 mg/2 ml MeOH).

V podstatě stejným postupem jako v krocích C a D preparativního příkladu 5 byl získán racemát, (+)-isomer nebo (-)-isomer titulní sloučeniny preparativního příkladu 11 z odpovídajícího racemátu, (+)-isomeru nebo (-)-isomeru sloučeniny



#### Preparativní příklad 12

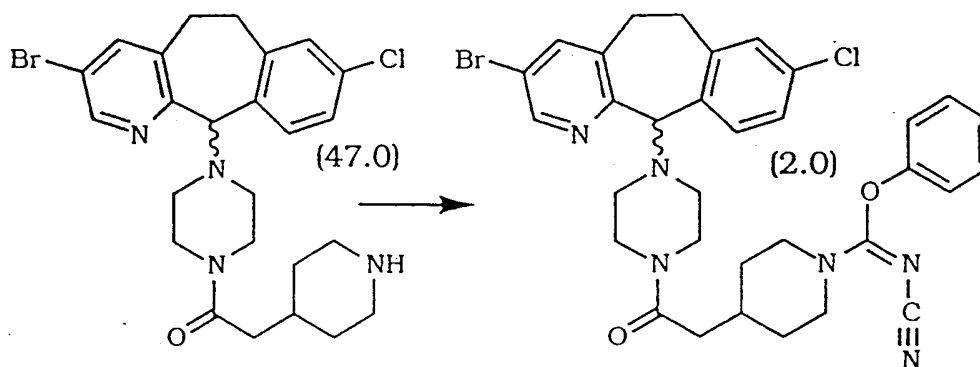


Smíchá se 14,73 g (27,3 mmol) sloučeniny z příkladu 193 z WO 95/10516 a 125 ml bezvodého MeOH a přidá se po dávkách 300 ml 10% roztoku koncentrované H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> v dioxanu. Směs se míchá 2 hodiny při 25 °C, potom se nalije do vody a 50% vodným NaOH se nastaví hodnota pH na 13. Směs se extrahuje CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, extrakt se promyje vodou a vysuší MgSO<sub>4</sub>. Odpařením na vakuu se získá zbytek, který se chromatografuje (silikagel, 10 % (10 % NH<sub>4</sub>OH v MeOH)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), a tak se získá 8,9 g titulní sloučeniny.

Hmotnostní spektrum: MH<sup>+</sup> = 539.

## Příklad 1

Fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-*N*-kyano-1-piperidinkarboximidát

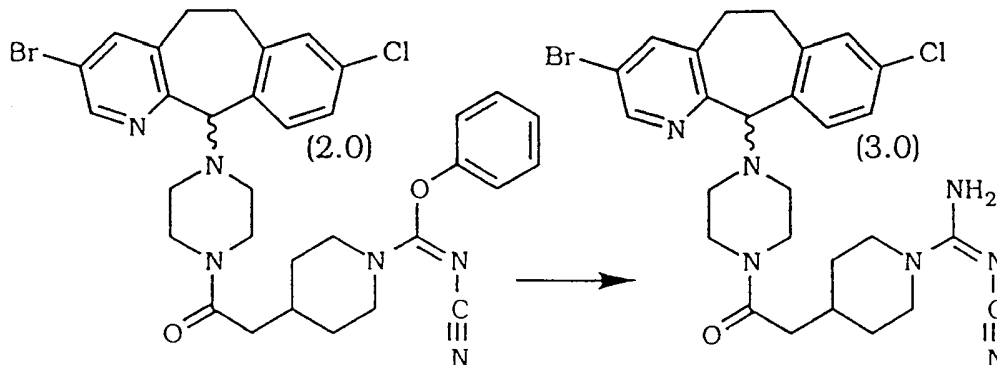


2,5 g (1 ekvivalent) 1-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-4-[(4-piperidiny)acetyl]piperazinu (vzorec 47.0) (připraveného podle preparativního příkladu 11) a 1,38 g (1,2 ekvivalentu) difenylkvanokarbonimidátu bylo rozpuštěno v 65 ml 2-propanolu a roztok byl zahříván 24 hodin pod dusíkem při 80 °C za refluxu. Směs byla odpařena do sucha a produkt byl chromatografován na silikagelové koloně (60 x 2,5 cm) za použití čistého ethylacetátu jako eluentu. Bylo získáno 2,7921 g (87 %) titulní sloučeniny (vzorec 2.0), FABMS:  $m/z$  661 ( $MH^+$ ).

$\delta_c$ ( $CDCl_3$ ) pro vzorec 2.0		
Tricyklická část	CH <sub>2</sub> :	30,5; 30,6
	CH:	147,1; 141,4; 132,5; 126,3; 130,5; 79,0
	C:	120,1; 140,9; 134,3; 135,3; 136,8; 155,5
Piperazin	CH <sub>2</sub> :	41,7; 51,4; 51,9; 45,6
Piperazinový N-substituent	CH <sub>2</sub> :	46,4; 32,1; 32,1; 46,4; 38,8
	CH:	32,5; 118,5; 118,5; 130,1; 130,1; 125,7
	C:	113,5; 152,5; 157,4; 169,3

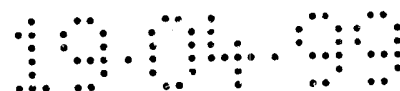
## Příklad 2

4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-*N*-kyano-1-piperidinkarboxamidin



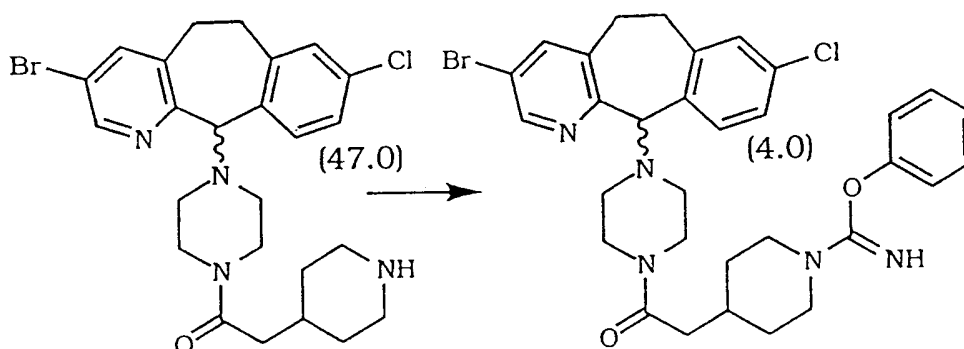
2,62 g fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-*N*-kyano-1-piperidinkarboximidátu (připraveného podle výše uvedeného příkladu 1) bylo rozpuštěno v 50 ml 2-propanolu a byly přidány 4 ml koncentrovaného hydroxidu amonného. Směs byla míchána 24 hodin při 25 °C a potom odpařena do sucha. Zbytek byl rozmělněn v diethyletheru (2 x 250 ml) a ether byl odstraněn. Zbylý produkt byl chromatografován na silikagelové koloně (60 x 2,5 cm) za použití 4 % (10% koncentrovaný hydroxid amonný v methanolu)-dichlormethan jako eluentu. Bylo získáno 1,967 g (85 %) titulní sloučeniny (vzorec 3.0), FABMS:  $m/z$  584,2 ( $MH^+$ ).

$\delta_c$ ( $d_6$ -DMSO) pro vzorec 3.0		
Tricyklická část	CH <sub>2</sub> :	29,0; 29,4
	CH:	146,1; 140,7; 132,4; 125,4; 129,9; 77,7
	C:	119,1; 141,1; 132,4; 135,4; 136,7; 155,5
Piperazin	CH <sub>2</sub> :	40,6; 50,8; 51,3; 44,6
Piperazinový <i>N</i> -substituent	CH <sub>2</sub> :	44,3; 44,3; 30,9; 30,9; 38,3
	CH:	31,9
	C:	118,1; 159,3; 168,8



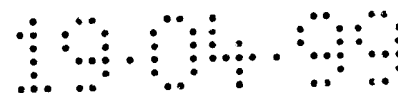
## Příklad 3

Fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-1-piperidinkarboximidát



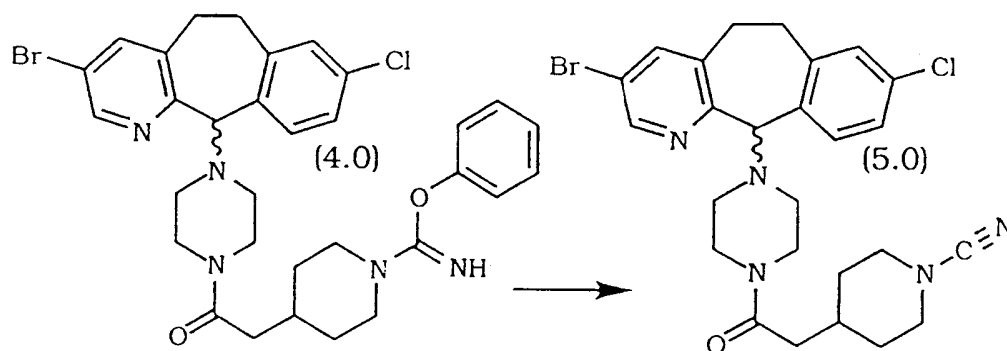
6 g (1 ekvivalent) 1-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-4-[(4-piperidiny)acetyl]piperazinu (vzorec 47.0) (připraveného podle preparativního příkladu 11) bylo rozpuštěno v 71,1 ml bezvodého dichlormethanu. K roztoku bylo přidáno 2,2752 ml fenylykyanátu (2 ekvivalenty) a 100 kapek diisopropylethylaminu a směs byla míchána 15 minut při 25 °C. Reakční směs byla přímo nanesena na silikagelovou kolonu (15 x 5 cm) a eluována 10 % zvyšujícími se na 20 % (10% koncentrovaný hydroxid amonný v methanolu)-dichlormethan, a tak bylo získáno 6,66 g (92 %) titulní sloučeniny, FABMS:  $m/z$  635,9 ( $MH^+$ ).

$\delta_c$ ( $CDCl_3$ ) pro vzorec 4.0		
Tricyklická část	CH <sub>2</sub> :	30,6; 30,5
	CH:	147,1; 141,3; 132,5; 126,3; 130,5; 79,0
	C:	120,1; 140,9; 134,2; 135,3; 136,8; 155,6
Piperazin	CH <sub>2</sub> :	41,6; 51,4; 51,9; 45,8
Piperazinový N-substituent	CH <sub>2</sub> :	45,3; 45,3; 32,0; 32,0; 39,5
	CH:	32,2; 122,1; 122,1; 130,0; 130,0; 125,7
	C:	151,4; 159,3; 170,0



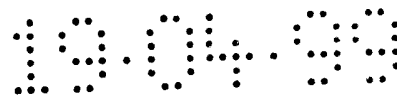
## Příklad 4

1-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-4-[4-(1-kyano-4-piperidinyl)acetyl]piperazin



0,3 g (1 ekvivalent) fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-1-piperidinkarboximidátu (vzorec 4.0, připraveného podle výše uvedeného příkladu 3) bylo rozpuštěno 11,2 ml bezvodého THF. Byla přidáno 0,0753 g (4 ekvivalenty) 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji a směs byla míchána 2 hodiny při 25 °C. Směs byla zředěna dichlormethanem, promyta 1,0 N NaOH. Dichlormethanová vrstva byla vysušena MgSO<sub>4</sub>, zfiltrována a odpařena do sucha. Produkt byl chromatografován na silikagelové koloně (30 x 2,5 cm) za použití 1,5 % (10% koncentrovaný hydroxid amonný v methanolu)-dichlormethan jako eluentu. Bylo získáno 0,1824 g (71 %) titulní sloučeniny (vzorec 5.0), FABMS: *m/z* 542,2 (MH<sup>+</sup>).

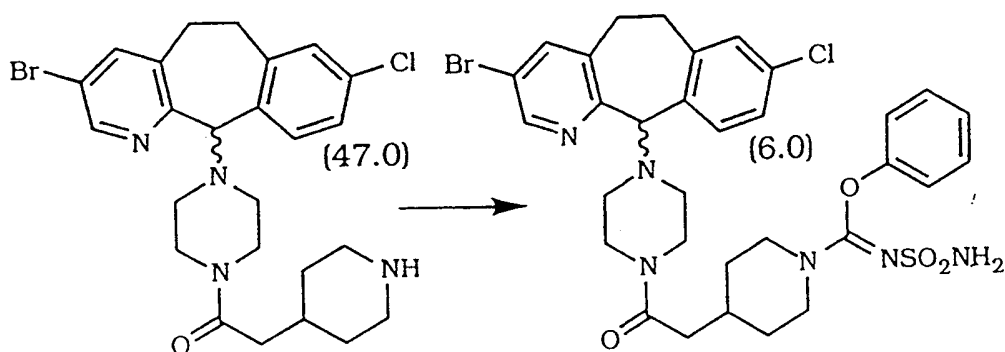
δ <sub>c</sub> (CDCl <sub>3</sub> ) pro vzorec 5.0		
Tricyklická část	CH <sub>2</sub> :	30,6; 30,5
	CH:	147,1; 141,4; 132,5; 126,3; 130,6; 79,0
	C:	120,1; 140,9; 134,3; 135,3; 136,9; 155,6
Piperazin	CH <sub>2</sub> :	41,6; 51,4; 51,9; 45,6
Piperazinový N-substituent	CH <sub>2</sub> :	49,7; 49,7; 31,1; 31,1; 39,1
	CH:	31,8
	C:	118,4; 169,3



## Příklad 5

Fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-*N*-sulfamoyl-1-piperidinkarboximidát

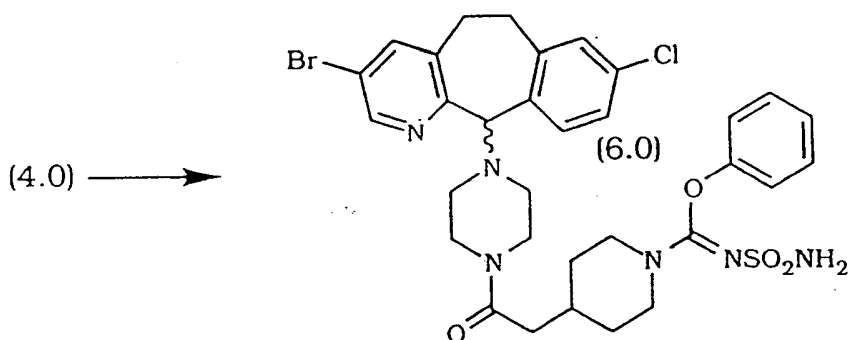
## Postup 1:



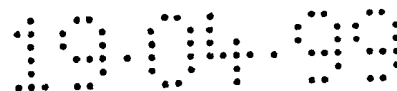
Jestliže se dodrží postup 1, měla by být získána sloučenina vzorce 6.0.

1 ekvivalent 1-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-4-[(4-piperidinyl)acetyl]piperazinu (vzorec 47.0 preparativního příkladu 11) a 1,2 ekvivalentu difenylsulfamoylkarbonimidátu [připraveného podle: M. Haake a B. Schummelfeder, *Synthesis*, 753 až 758 (1991)] bylo rozpuštěno v 2-propanolu a směs byla zahřívána jako ve výše zmíněném příkladu 1 za vzniku titulní sloučeniny (vzorec 6.0).

## Postup 2:



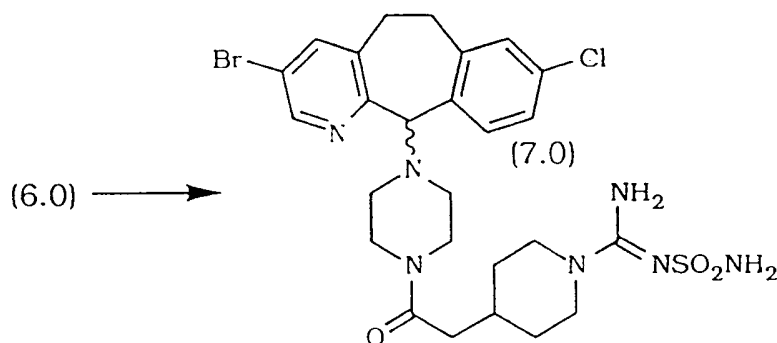
0,05 g (1 ekvivalent) fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-1-piperidinkarboximidátu (vzorec 4.0, připraveného podle výše uvedeného příkladu 3) byl rozpuštěn v 2 ml bezvodého



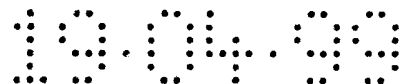
dichlormethanu a bylo přidáno 0,0328 ml (3 ekvivalenty) triethylaminu. Bylo přidáno 0,0091 g (1 ekvivalent) sulfamoylchloridu [připraveného podle R. Appel a G. Berger, Chem. Ber., 91, 1339 až 1341 (1958)] a směs byla míchána 18 hodin pod argonem při 25 °C. Bylo přidáno dalších 0,0091 g (1 ekvivalent) sulfamoylchloridu a směs byla míchána celkově 90 hodin. Směs byla zředěna dichlormethanem a extrahována 1 N hydroxidem sodným. Dichlormethanová vrstva byla vysušena MgSO<sub>4</sub>, zfiltrována a odpařena do sucha. Produkt byl chromatografován na silikagelové koloně (15 x 1 cm) za použití 2 % zvyšujícími se na 4 % (10% koncentrovaný hydroxid amonný v methanolu)-dichlormethan jako eluentu. Bylo získáno 0,0054 g (10 %) titulní sloučeniny (vzorec 6.0), FABMS: *m/z* 715,4 (MH<sup>+</sup>), δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 7,03 (2H, m, ArH), 7,09 až 7,18 (4H, m, ArH), 7,37 (1H, m, ArH), 7,39 (1H, m, ArH), 7,59 (1H, s, ArH) a 8,37 ppm (1H, s, ArH).

#### Příklad 6

4-[2-[4-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-*N*-sulfamoyl-1-piperidinkarboxamidin



0,089 g (0,1 mmol) fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-*N*-sulfamoyl-1-piperidinkarboximidátu (vzorec 6.0) (připraveného podle výše uvedeného příkladu 5) bylo rozpuštěno v 1 ml bezvodého THF. Byly přidány 4 ml nasyceného roztoku amoniaku v bezvodém THF a směs byla míchána v utěsněné nádobě 19 hodin při 25 °C. Směs byla odpařena do sucha a chromatografována na silikagelu za použití 2 % až 6 % methanolu v dichlormethanu jako eluentu. Bylo získáno 0,0667 g (84 %) titulní sloučeniny (vzorec 7.0), ESIMS: *m/z* 638,0 (MH<sup>+</sup>).

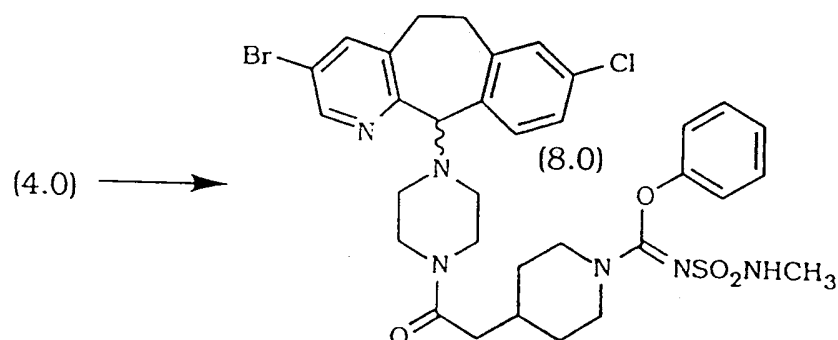


$\delta_c$ (CDCl <sub>3</sub> )		
Tricyklická část	CH <sub>2</sub> :	30,5; 30,6
	CH:	78,9; 126,3; 130,5; 132,6; 141,4; 147,0
	C:	120,1; 134,2; 135,3; 136,9; 140,9; 155,6
Piperazin	CH <sub>2</sub> :	41,7; 45,7; 51,4; 51,9
Piperazinový N-substituent	CH <sub>2</sub> :	31,8; 31,8; 39,0; 44,9; 44,9;
	CH:	32,8
	C:	169,8

## Příklad 7

Fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-*N*-(*N*-methylsulfamoyl)-1-piperidinkarboximidát

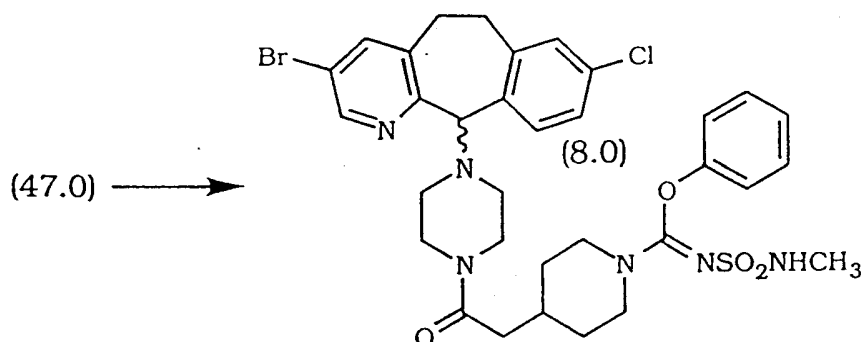
Postup 1:



Jestliže se dodrží postup 1, měla by být získána sloučenina vzorce 8.0.

1 ekvivalent fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-1-piperidinkarboximidátu (vzorec 4.0, připraveného podle výše uvedeného příkladu 3) se rozpustí v inertním bezvodém rozpouštědle jako např. acetonitrilu, benzenu nebo toluenu a přidají se 2 ekvivalenty triethylaminu. Roztok se ochladí na 0 °C a přidá se 1,2 ekvivalentu *N*-methylsulfamoylchloridu [připraveného podle J.A. Kloek a K.L. Leschinsky, *J. Org. Chem.*, 41 (25), 4028 až 4079 (1976)]. Směs se míchá 3 hodin při 0 až 25 °C a po zpracování se získá titulní sloučenina (vzorec 8.0).

Postup 2:

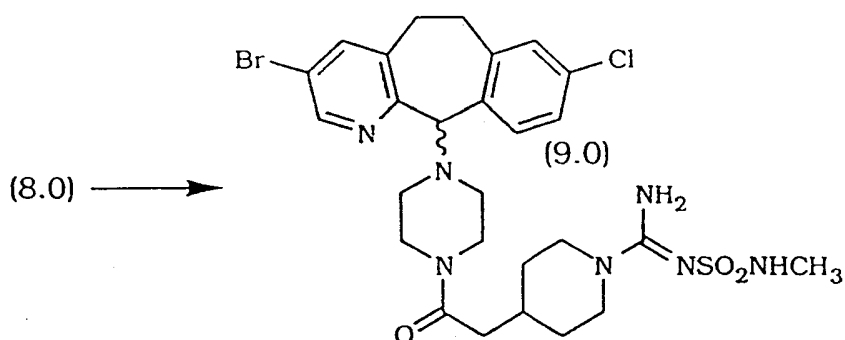


Jestliže se dodrží postup 2, měla by být získána sloučenina vzorce 8.0.

1 ekvivalent 1-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-4-[(4-piperidiny)acetyl]piperazinu (vzorec 47.0 připraveného podle preparativního příkladu 11) a 1,2 ekvivalentu difenylmethylnsulfamoylkarbonimidátu [připraveného podle stejného postupu, ale s metylsulfamoylchloridem, popsaného v: A. Buschauer, Arch. Pharm., 377 až 378 (1987)] bylo rozpuštěno v 2-propanolu a směs byla zahřívána jako ve výše zmíněném příkladu 1 za vzniku titulní sloučeniny.

#### Příklad 8

4-[2-[4-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-*N*-(*N*-methylsulfamoyl)-1-piperidinkarboximidin



Jestliže se dodrží tento postup, měla by být získána sloučenina vzorce 9.0.

Fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-*N*-(*N*-methylsulfamoyl)-1-piperidinkarboximidát (vzorec 8.0, připravený podle výše uvedeného příkladu 7) se rozpustí v 2-propanolu a přidá se koncentrovaný



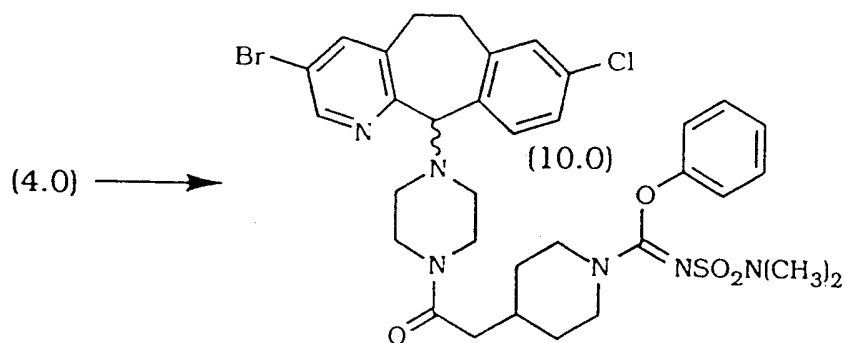
hydroxid amonný. Směs se míchá 24 hodin při 25 °C a potom se odpaří do sucha. Zbytek se rozmělní v diethyletheru (2 x 250 ml) a ether se odstraní. Zbylý produkt se chromatografuje na silikagelové koloně, a tak se získá titulní sloučenina (vzorec 9.0).

Eventuelně může být ve výše zmíněné reakci použit místo hydroxidu amonného bezvodý amoniak ve vhodném inertním rozpouštědle jako např. methanolu nebo THF.

#### Příklad 9

Fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-*N*-(*N,N*-dimethylsulfamoyl)-1-piperidinkarboximidát

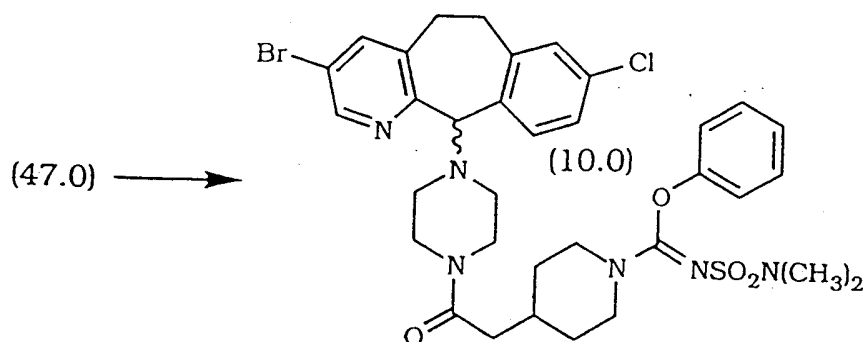
#### Postup 1:



Jestliže se dodrží postup 1, měla by být získána sloučenina vzorce 10.0.

1 ekvivalent fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-1-piperidinkarboximidátu (vzorec 4.0, připraveného podle výše uvedeného příkladu 3) se rozpustí v inertním bezvodém rozpouštědle jako např. acetonitrilu, benzenu nebo toluenu a přidají se 2 ekvivalenty triethylaminu. Roztok se ochladí na 0 °C a přidá se 1,2 ekvivalentu *N,N*-dimethylsulfamoylchloridu. Směs se míchá 3 hodiny při 0 až 25 °C a zpracováním se získá titulní sloučenina.

Postup 2:

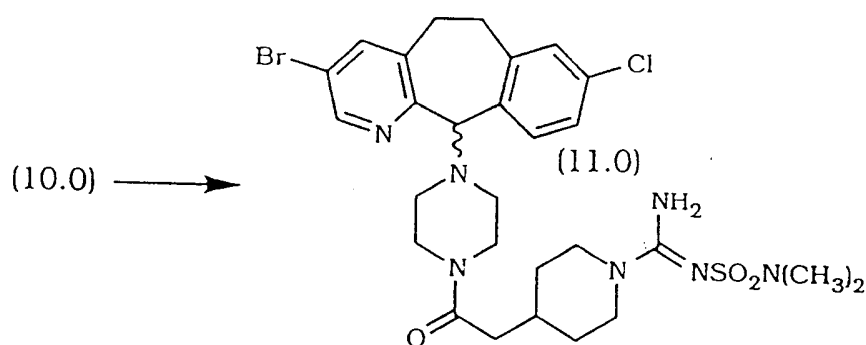


Jestliže se dodrží postup 2, měla by být získána sloučenina vzorce 10.0.

1 ekvivalent 1-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-4-[(4-piperidiny)acetyl]piperazinu (vzorec 47.0 připraveného podle preparativního příkladu 11) a 1,2 ekvivalentu difenyldimethylsulfamoylkarbonimidátu [připraveného podle stejného postupu, ale s dimethylsulfamoylchloridem, popsaného v: A. Buschauer, Arch. Pharm., 377 až 378 (1987)] bylo rozpuštěno v 2-propanolu a směs byla zahřívána jako ve výše zmíněném příkladu 1 za vzniku titulní sloučeniny (vzorec 10.0).

Příklad 10

4-[2-[4-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-*N*-(*N,N*-dimethylsulfamoyl)-1-piperidinkarboxamidin



Jestliže se dodrží tento postup, měla by být získána sloučenina vzorce 11.0.

Fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-*N*-(*N,N*-dimethylsulfamoyl)-1-piperidinkarboximidát (vzorec 10.0, připravený podle výše uvedeného příkladu 9) se rozpustí v 2-propanolu a přidá se



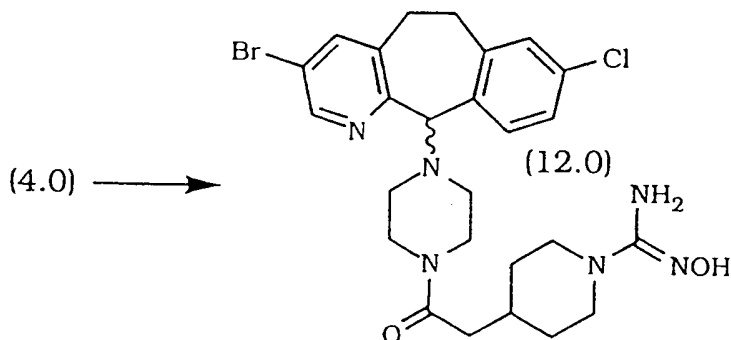
koncentrovaný hydroxid amonný. Směs se míchá 24 hodin při 25 °C a potom se odpaří do sucha. Zbytek se rozmělní v diethyletheru (2 x 250 ml) a ether se odstraní. Zbýlý produkt se chromatografuje na silikagelové koloně, a tak se získá titulóvní sloučenina (vzorec 11.0).

Eventuelně může být ve výše zmíněné reakci použit místo hydroxidu amonného bezvodý amoniak ve vhodném inertním rozpouštědle jako např. methanolu nebo THF.

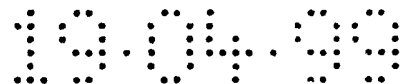
#### Příklad 11

4-[2-[4-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-*N*-hydroxy-1-piperidinkarboximidát

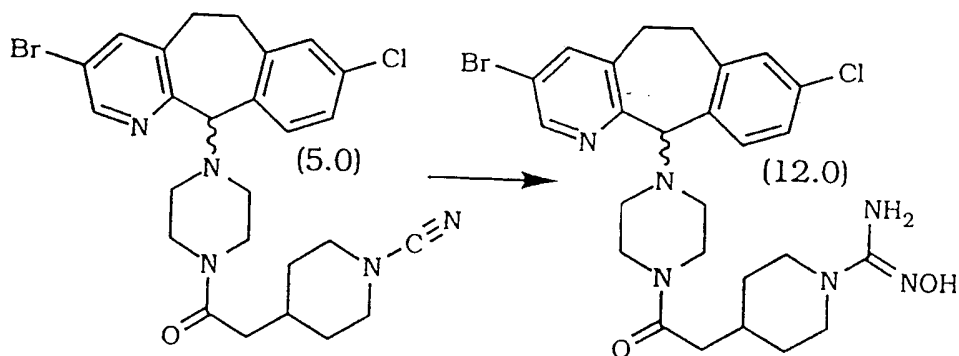
Postup 1:



0,15 g (0,26 mmol) fenylyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-1-piperidinkarboximidátu (vzorec 4.0, připraveného podle výše uvedeného příkladu 3) bylo rozpuštěno v 0,75 ml methanolu. Ke směsi byl přidán vodný roztok hydroxylaminu [připravený rozpuštěním 0,0164 g (0,26 mmol) hydroxylaminu hydrochloridu v 50% (g/ml) roztoku hydroxidu sodného (0,0188 g; 0,26 mmol) a 0,258 ml vody] a směs byla míchána 3 hodiny při 25 °C. Bylo přidáno dalších 1,2 ml methanolu a směs byla míchána celkově 26 hodin při 25 °C. Roztok byl odpařen do sucha a zbytek byl chromatografován na silikagelu za použití 2 % - 4 % - 5 % - 10 % - 25 % - 35 % methanolu v dichlormethanu jako eluentu, a tak bylo získáno 0,0323 g (24 %) titulní sloučeniny (vzorec 12.0), která byla totožná se sloučeninou připravenou v níže uvedeném postupu 2.



Postup 2:

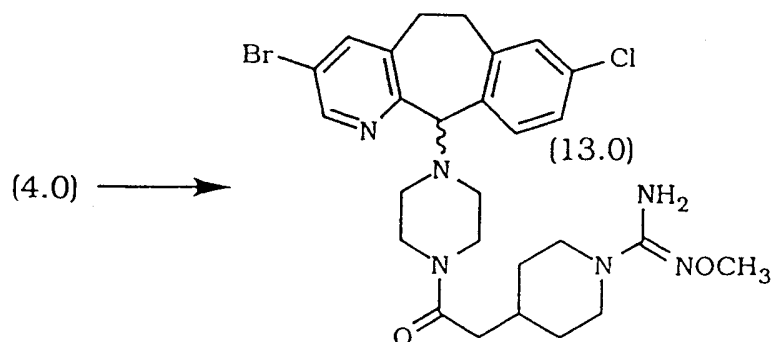


0,4 g (0,737 mmol) 1-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-4-[4-(1-kyano-4-piperidinyl)acetyl]piperazinu (vzorec 5.0, připraveného podle výše uvedeného příkladu 4) bylo rozpuštěno v 2 ml methanolu. Byl přidán vodný roztok hydroxylaminu [připravený rozpuštěním 0,0512 g (0,737 mmol) hydroxylaminu hydrochloridu v 50% (g/ml) roztoku hydroxidu sodného (0,0592 g; 0,737 mmol) a 0,8 ml vody] a směs byla míchána 3 hodiny při 25 °C. Bylo přidáno dalších 3,2 ml methanolu a směs byla míchána celkově 18 hodin při 25 °C. Roztok byl odpařen do sucha a zbytek byl chromatografován na silikagelu za použití 5 % methanolu v dichlormethanu jako eluentu, a tak bylo získáno 0,2965 g (70 %) titulní sloučeniny (vzorec 12.0), FABMS:  $m/z$  575,0 ( $MH^+$ ).

$\delta_c$ (CDCl <sub>3</sub> ) pro vzorec 12.0		
Tricyklická část	CH <sub>2</sub> :	30,6; 30,6
	CH:	147,0; 141,4; 132,6; 126,3; 130,5; 79,0
	C:	120,1; 140,9; 134,2; 135,3; 136,9; 155,6
Piperazin	CH <sub>2</sub> :	41,7; 51,4; 51,9; 45,8
Piperazinový N-substituent	CH <sub>2</sub> :	46,8; 46,8; 31,5; 31,5; 39,2
	CH:	32,8
	C:	157,6; 170,0

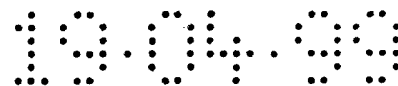
## Příklad 12

4-[2-[4-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]l]-2-oxoethyl]-*N*-methoxy-1-piperidinkarboximidát



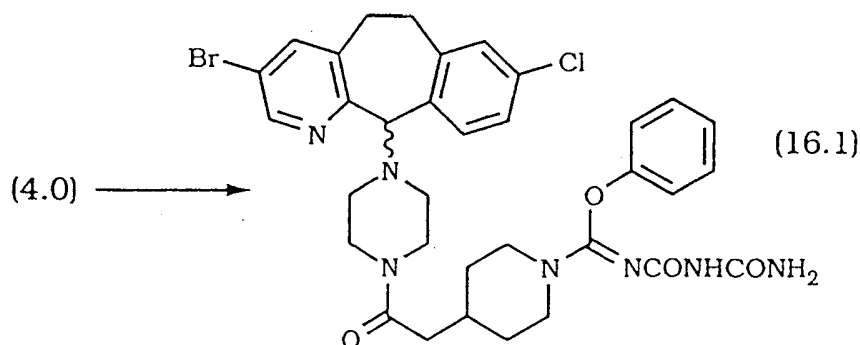
0,1 g (0,157 mmol) fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]l]-2-oxoethyl]-1-piperidinkarboximidátu (vzorec 4.0, připraveného podle výše uvedeného příkladu 3) a 0,0154 g (0,157 mmol) methoxylaminu hydrochloridu bylo rozpuštěno v 1 ml bezvodého pyridinu a směs byla míchána 2 hodiny při 25 °C. Roztok byl odpařen do sucha a zbytek byl chromatografován na silikagelu za použití 2 % - 4 % - 10 % methanolu v dichlormethanu jako eluentu, a tak bylo získáno 0,0741 g (80 %) titulní sloučeniny (vzorec 13.0), FABMS:  $m/z$  589,1 ( $MH^+$ ).

$\delta_c$ (CDCl <sub>3</sub> )		
Tricyklická část	CH <sub>2</sub> :	30,4; 30,5
	CH:	79,0; 126,2; 130,4; 132,4; 141,2; 147,0
	C:	120,0; 134,1; 135,3; 136,7; 140,8; 155,5
Piperazin	CH <sub>2</sub> :	41,5; 45,7; 51,3; 51,8
Piperazinový <i>N</i> -substituent	CH <sub>3</sub> :	61,0
	CH <sub>2</sub> :	39,4; 31,7; 31,7; 46,8; 46,8
	CH:	33,2
	C:	156,7



## Příklad 13

Fenyl N-[[[(aminokarbonyl)amino]karbonyl]-4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-1-piperidinkarboximidát

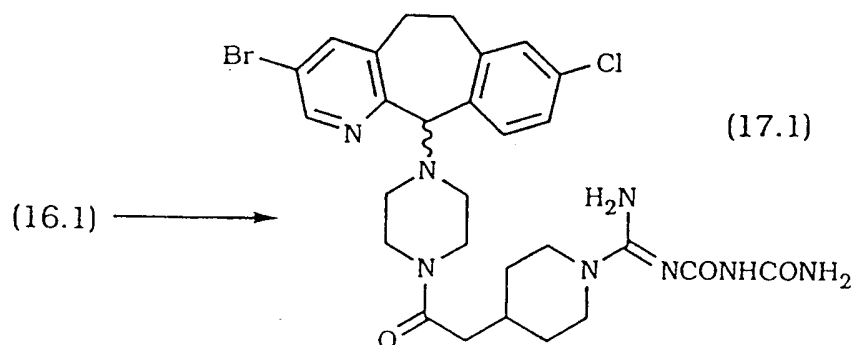


0,35 g (0,549 mmol) fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-1-piperidinkarboximidátu (vzorec 4.0, připraveného podle výše uvedeného příkladu 3) bylo rozpuštěno v 7 ml dichlormethanu a bylo přidáno 1,484 ml (10,98 mmol) trimethylsilylisokyanátu. Směs byla míchána 21 hodin při 25 °C. Směs byla zředěna dichlormethanem, promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, vysušena MgSO<sub>4</sub>, zfiltrována a odpařena do sucha. Zbytek byl chromatografován na silikagelu za použití 2 % - 3 % methanolu v dichlormethanu jako eluentu, a tak bylo získáno 0,1302 g (33 %) titulní sloučeniny (vzorec 16.1), FABMS: m/z 721,9 (MH<sup>+</sup>).

δ <sub>c</sub> (CDCl <sub>3</sub> )		
Tricyklická část	CH <sub>2</sub> :	30,5; 30,6
	CH:	79,0; 126,4; 130,6; 132,5; 141,4; 147,1
	C:	120,1; 134,3; 135,3; 136,8; 140,9; 155,5
Piperazin	CH <sub>2</sub> :	41,7; 45,7; 51,4; 51,9
Piperazinový N-substituent	CH <sub>2</sub> :	32,0; 32,0; 38,9; 46,3; 46,3
	CH:	32,7; 119,0; 119,0; 125,0; 129,6; 129,6
	C:	153,0; 155,2; 157,6; 169,4

## Příklad 14

N-[[[(Aminokarbonyl)amino]karbonyl]-4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-1-piperidinkarboxamidin

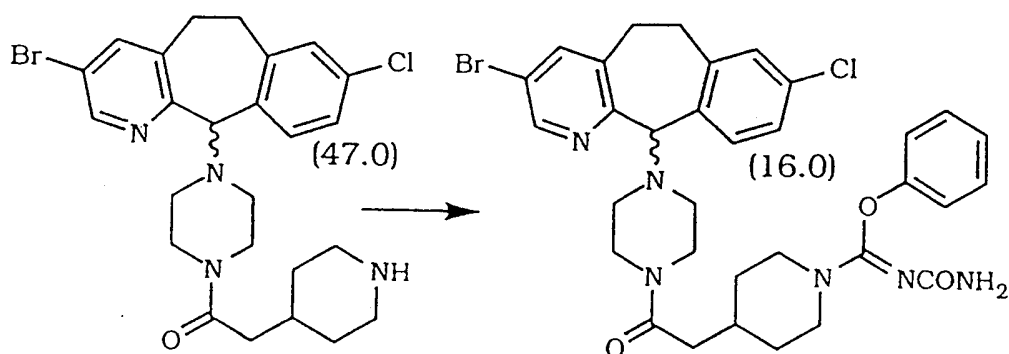


0,2943 g (0,462 mmol) fenyl N-[[[(aminokarbonyl)amino]karbonyl]-4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-1-piperidinkarboximidátu (vzorec 16.1) bylo rozpuštěno v 80 ml bezvodého THF nasyceného amoniakem a směs byla míchána v utěsněné nádobě 19 hodin při 25 °C. Roztok byl odpařen do sucha a zbytek byl chromatografován na silikagelu za použití 3 % (10% koncentrovaný hydroxid amonný v methanolu)-dichlormethan jako eluentu, a tak bylo získáno 0,2663 g (40 %) titulní sloučeniny (vzorec 17.1), ESIMS:  $m/z$  645,2 ( $MH^+$ ).

$\delta_c$ ( $CDCl_3$ )		
Tricyklická část	CH <sub>2</sub> :	30,5; 30,6
	CH:	79,0; 126,3; 130,6; 132,5; 141,3; 147,1
	C:	120,1; 134,3; 135,3; 136,8; 140,9; 155,5
Piperazin	CH <sub>2</sub> :	41,7; 45,7; 51,4; 51,9
Piperazinový N-substituent	CH <sub>2</sub> :	31,9; 31,9; 39,1; 44,3; 44,3
	CH:	32,9
	C:	156,1; 159,4; 162,6; 169,6

## Příklad 15

Fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-*N*-karboxamido-1-piperidinkarboximidát

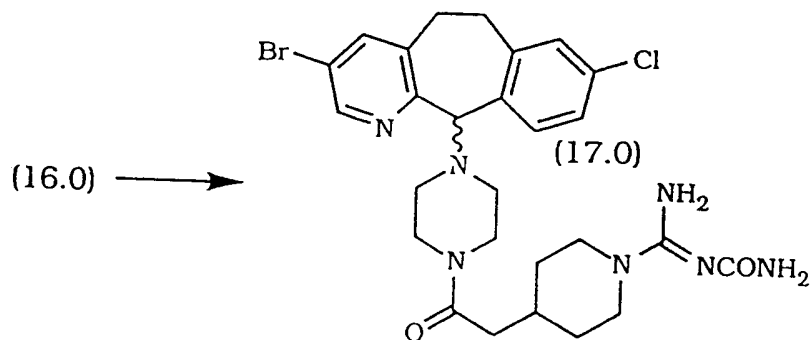


Jestliže se dodrží postup 1, měla by být získána sloučenina vzorce 16.0.

1 ekvivalent 1-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-4-[(4-piperidiny)acetyl]piperazinu (vzorec 47.0) připraveného podle preparativního příkladu 11) a 1,2 ekvivalentu difenylkarboxamidokarbonimidátu [připraveného podle stejného postupu, ale s močovinou namísto sulfamidu, popsaného v: M. Haake a B. Schummelfeder, *Synthesis*, 753 až 758 (1991)] bylo rozpuštěno v 2-propanolu a směs byla zahřívána 24 hodin při 80 °C za refluxu. Směs byla odpařena do sucha a chromatografována na silikagelové koloně, čímž byla získána titulní sloučenina (vzorec 16.0).

## Příklad 16

4-[2-[4-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-*N*-karboxamido-1-piperidinkarboxamidin





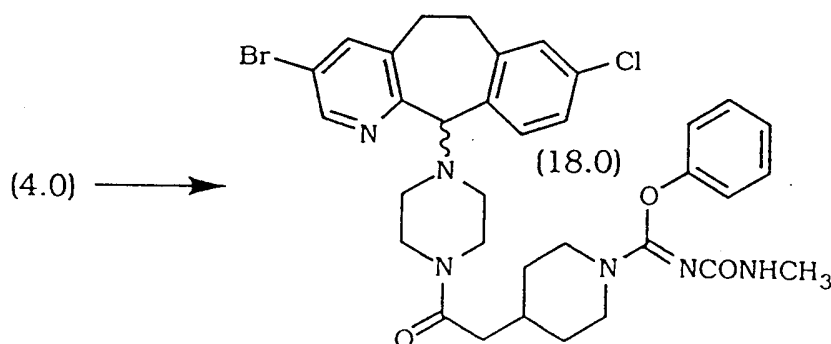
Jestliže se dodrží postup 1, měla by být získána sloučenina vzorce 17.0.

Fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-*N*-karboxamido-1-piperidinkarboximidát (vzorec 16.0, připravený podle výše uvedeného příkladu 15) se rozpustí v 2-propanolu a přidá se koncentrovaný hydroxid amonný. Směs se míchá 24 hodin při 25 °C a potom se odpaří do sucha. Zbytek se rozmělní v diethyletheru (2 x 250 ml) a ether se odstraní. Zbylý produkt se chromatografuje na silikagelové koloně, a tak se získá titulní sloučenina (vzorec 17.0).

Eventuelně může být ve výše zmíněné reakci použit místo hydroxidu amonného bezvodý amoniak ve vhodném inertním rozpouštědle jako např. methanolu nebo THF.

#### Příklad 17

Fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-*N*-(*N'*-methylkarboxamido)-1-piperidinkarboximidát

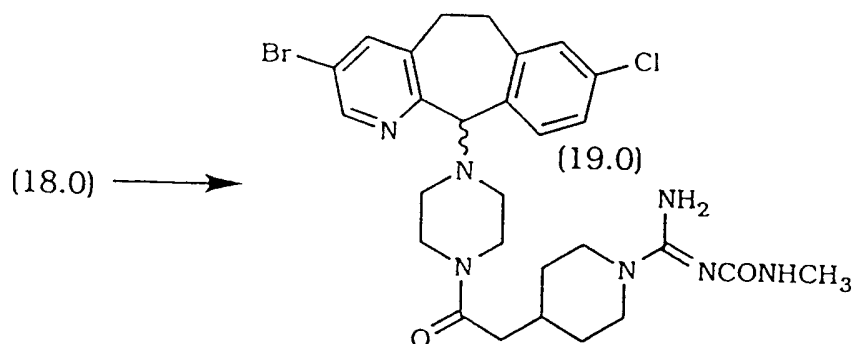


Jestliže se dodrží tento postup, měla by být získána sloučenina vzorce 18.0.

1 ekvivalent fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-1-piperidinkarboximidátu (vzorec 4.0, připraveného podle výše uvedeného příkladu 3) se rozpustí v bezvodém dichlormethanu. Přidají se 2 ekvivalenty methylisokyanátu a směs se míchá 48 hodin při 25 °C. Směs se protřepe s vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje dichlormethanem. Ten se vysuší  $MgSO_4$ , zfiltruje a odpaří do sucha, a tak se po chromatografii na silikagelu získá titulní sloučenina (vzorec 18.0).

## Příklad 18

4-[2-[4-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-*N*-(*N*'-methylkarboxamido)-1-piperidinkarboxamidin



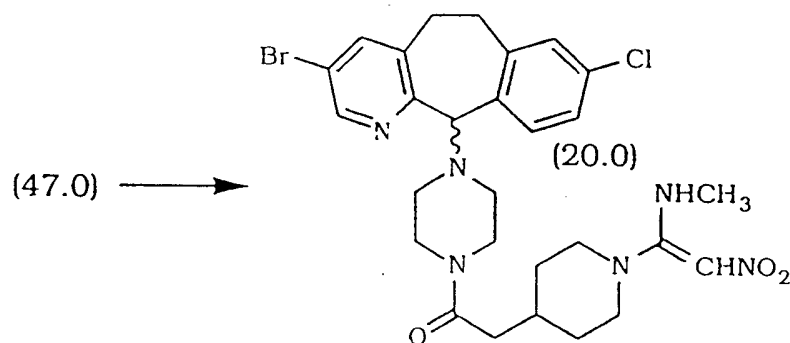
Jestliže se dodrží tento postup, měla by být získána sloučenina vzorce 19.0.

Fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-*N*-(*N*'-methylkarboxamido)-1-piperidinkarboximidát (vzorec 18.0, připravený podle výše uvedeného příkladu 17) se rozpustí v 2-propanolu a přidá se koncentrovaný hydroxid amonný. Směs se míchá 24 hodin při 25 °C a potom se odpaří do sucha. Zbytek se rozmělní v diethyletheru (2 x 250 ml) a ether se odstraní. Zbylý produkt se chromatografuje na silikagelové koloně, a tak se získá titulóvní sloučenina (vzorec 19.0).

Eventuelně může být ve výše zmíněné reakci použit místo hydroxidu amonného bezvodý amoniak ve vhodném inertním rozpouštědle jako např. methanolu nebo THF.

## Příklad 19

*N*-[4-[2-[4-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-1-piperidiny]-*N*'-methyl-2-nitro-1-ethenamin

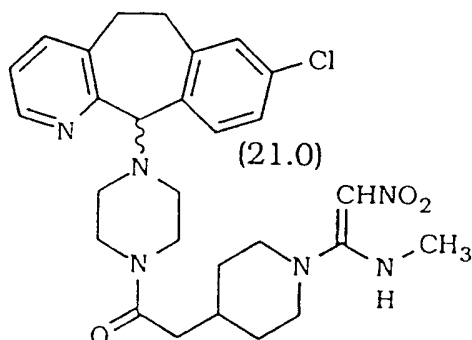


Jestliže se dodrží tento postup, měla by být získána sloučenina vzorce 20.0.

1 ekvivalent chloridu měďného se rozpustí v bezvodém acetonitrilu. K tomuto roztoku se za míchání během 10 minut po kapkách přidá roztok 1 ekvivalentu 1-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-4-[(4-piperidinyl)acetyl]piperazinu (vzorec 47.0 připraveného podle preparativního příkladu 11), 1 ekvivalentu 1-methylthio-1-methylamino-2-nitroethenu (připraveného podle kanadského patentu č. 1178289 (1984)) a triethylaminu v bezvodém acetonitrilu. Pevná látka se odfiltruje, roztok se přiodpaří a přidá se dichlormethan. Směs se promyje vodným hydrogenuhlíčanem sodným a dichlormethanová vrstva se vysuší MgSO<sub>4</sub>, zfiltruje a odpaří do sucha. Zbytek se přečistí na silikagelu, a tak se získá titulní sloučenina (vzorec 20.0).

#### Příklad 20

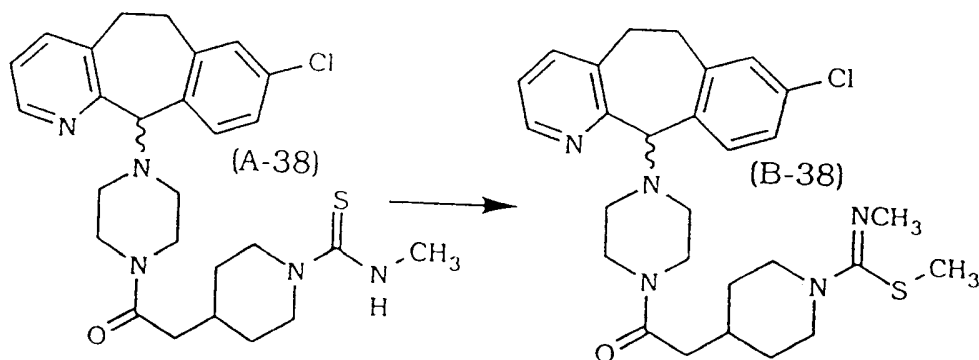
N-[4-[2-[4-(8-Chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-1-piperidinyl]-N'-methyl-2-nitro-1-ethenamin



Jestliže se dodrží tento postup, měla by být získána sloučenina vzorce 21.0.

Krok A:

N-[4-[2-[4-(8-Chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-1-piperidinyl]-N'-methyl-methylthiokarboximidát



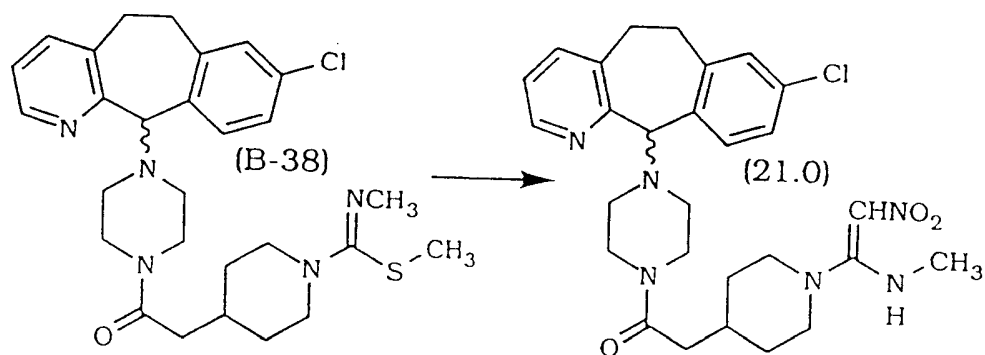


1 ekvivalent 4-[2-[4-(8-Chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-N-methyl-1-piperidinkarbothioamidu (vzorec A-38) se rozpustí v methanolu a během 15 minut se přidá 1,2 ekvivalentu methyljodidu. Směs se potom zahřívá 2 hodiny za refluxu. Roztok se odpaří do sucha a zbytek se rozpustí ve vodě a zalkalizuje 50% hydroxidem sodným a potom nasatí pevným chloridem sodným. Směs se extrahuje dichlormethanem, vysuší se MgSO<sub>4</sub>, zfiltruje a odpaří do sucha, čímž se získá titulní sloučenina (vzorec B-38).

Sloučenina vzorce A-38 se připraví reakcí výše zmíněné sloučeniny preparativního příkladu 12 s CH<sub>3</sub>NCS. Reakce se provádí v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pod argonem za míchání při 25 °C do doreagování. Reakční směs se zředí CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a promyje se nasyceným vodným roztokem NaHCO<sub>3</sub> a potom vodou. Vysušením MgSO<sub>4</sub>, odpařením na vakuu a chromatografií zbytku (silikagel, 5 % (10% NH<sub>4</sub>OH v MeOH)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) se získá sloučenina vzorce A-38.

Krok B:

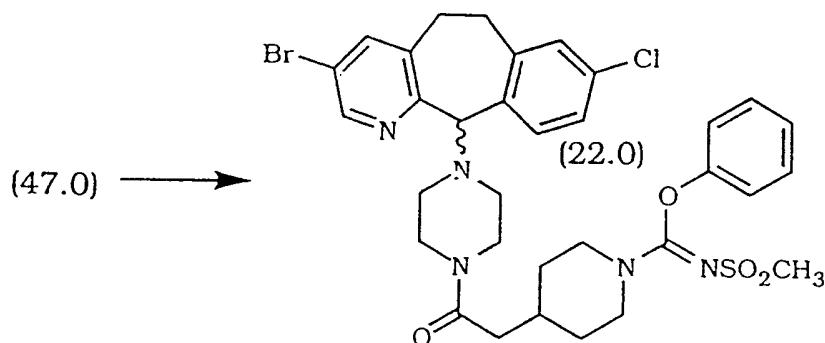
N-[4-[2-[4-(8-Chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-1-piperidiny]-N'-methyl-2-nitro-1-ethenamin



Výše zmíněný surový produkt z kroku A (vzorec B-38) se 16 hodin refluxuje s přebytkem nitromethanu, potom se odpaří do sucha, čímž se získá titulní sloučenina (vzorec 21.0).

## Příklad 21

Fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-*N*-(methylsulfonyl)-1-piperidinkarboximidát

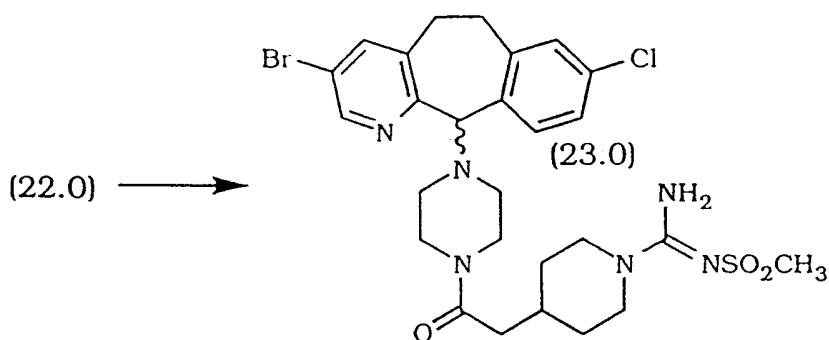


Jestliže se dodrží tento postup, měla by být získána sloučenina vzorce 22.0.

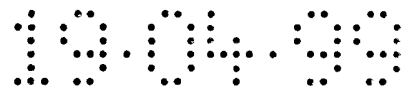
1 ekvivalent 1-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-4-[(4-piperidiny)acetyl]piperazinu (vzorec 47.0 připraveného podle preparativního příkladu 11) a 1,2 ekvivalentu difenyldimethylsulfonylkarbonimidátu [připraveného podle: A. Buschauer, Arch. Pharm., 377 až 378 (1987)] se rozpustí v 2-propanolu a směs se zahřívá jako ve výše zmíněném příkladu 1 za vzniku titulní sloučeniny (vzorec 22.0).

## Příklad 22

4-[2-[4-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperaziny]-2-oxoethyl]-*N*-(methylsulfonyl)-1-piperidinkarboxamidin



Jestliže se dodrží tento postup, měla by být získána sloučenina vzorce 23.0.

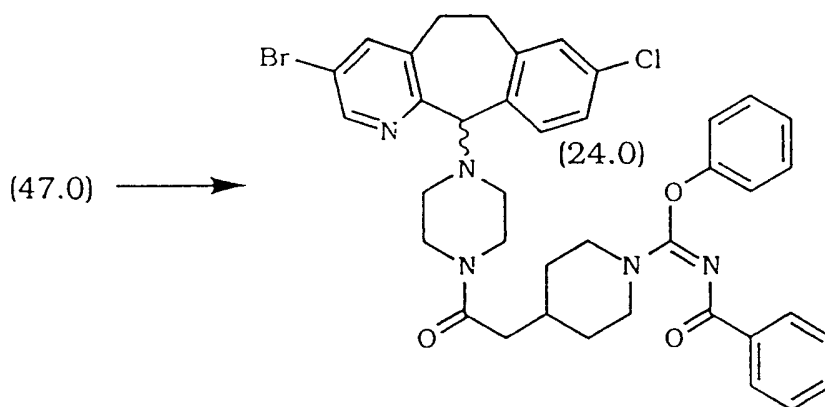


Fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-*N*-(methylsulfonyl)-1-piperidinkarboximidát (vzorec 22.0, připravený podle výše uvedeného příkladu 21) se rozpustí v 2-propanolu a přidá se koncentrovaný hydroxid amonný. Směs se míchá 24 hodin při 25 °C a potom se odpaří do sucha. Zbytek se rozmělní v diethyletheru (2 x 250 ml) a ether se odstraní. Zbylý produkt se chromatografuje na silikagelové koloně, a tak se získá titulní sloučenina (vzorec 23.0).

Eventuelně může být ve výše zmíněné reakci použit místo hydroxidu amonného bezvodý amoniak ve vhodném inertním rozpouštědle jako např. methanolu nebo THF.

### Příklad 23

Fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-*N*-benzoyl-1-piperidinkarboximidát

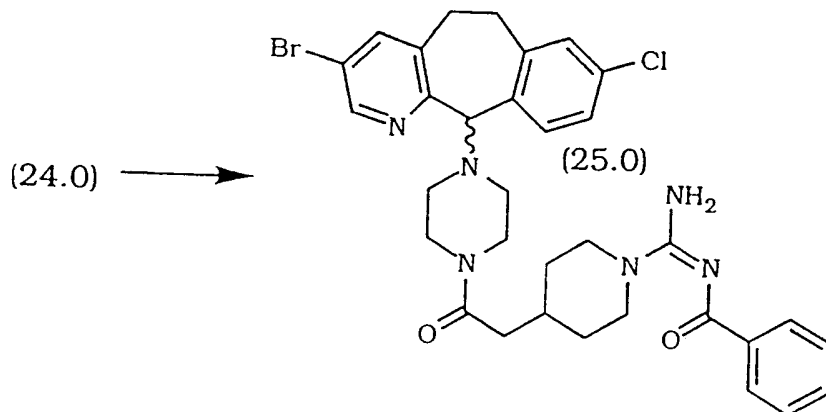


Jestliže se dodrží tento postup, měla by být získána sloučenina vzorce 24.0.

1 ekvivalent 1-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-4-[(4-piperidiny)acetyl]piperazinu (vzorec 47.0 připraveného podle preparativního příkladu 11) a 1,2 ekvivalentu difenyldimethylbenzoylkarbonimidátu [připraveného podle: A. Buschauer, Arch. Pharm., 377 až 378 (1987)] se rozpustí v 2-propanolu a směs se zahřívá jako ve výše zmíněném příkladu 1 za vzniku titulní sloučeniny (vzorec 24.0).

## Příklad 24

4-[2-[4-(3-Brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-*N*-benzoyl-1-piperidinkarboxamidin

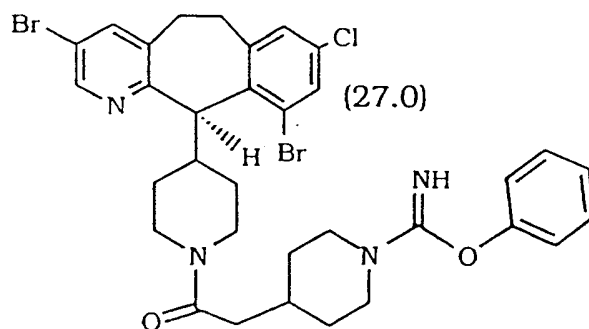


Jestliže se dodrží tento postup, měla by být získána sloučenina vzorce 25.0.

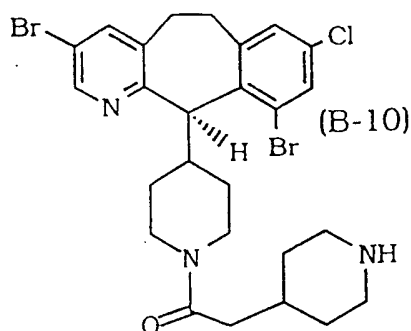
Fenyl 4-[2-[4-(3-brom-8-chlor-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperazinyl]-2-oxoethyl]-*N*-benzoyl-1-piperidinkarboximidát (vzorec 24.0, připravený podle výše uvedeného příkladu 23) se rozpustí v 2-propanolu a přidá se koncentrovaný hydroxid amonný. Směs se míchá 24 hodin při 25 °C a potom se odpaří do sucha. Zbytek se rozmělní v diethyletheru (2 x 250 ml) a ether se odstraní. Zbýlý produkt se chromatografuje na silikagelové koloně, a tak se získá titulní sloučenina (vzorec 25.0).

Eventuelně může být ve výše zmíněné reakci použit místo hydroxidu amonného bezvodý amoniak ve vhodném inertním rozpouštědle jako např. methanolu nebo THF.

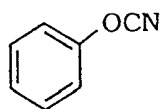
## Příklad 25



Roztok 0,15 g látky

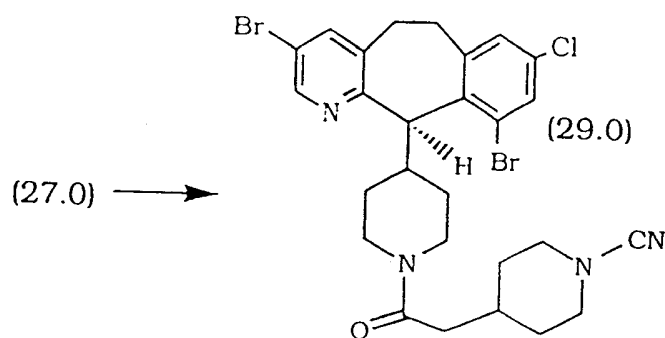


(vzorec B-10, (+)-isomer, z výše uvedeného kroku D preparativního příkladu 10) v 1,5 ml dichlormethanu reaguje hodinu při pokojové teplotě s 0,048 ml fenylokyanátu



(Zweifel, *Synthesis* 150 (1980)) v přítomnosti 2 kapek isopropylethylaminu. Reakční směs byla potom rychle chromatografována na silikagelu (30 ml); eluováno 10 % methanol-methylenchlorid. Odpařením bylo získáno 0,15 g sloučeniny vzorce 27.0 ve formě bezbarvého prášku. MS (FAB):  $m/e$  713 ( $MH^+$ ).

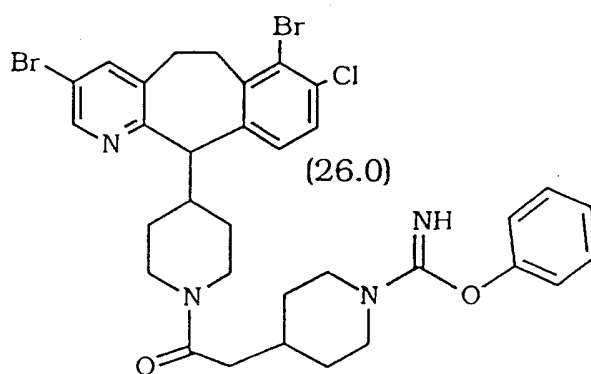
Příklad 26



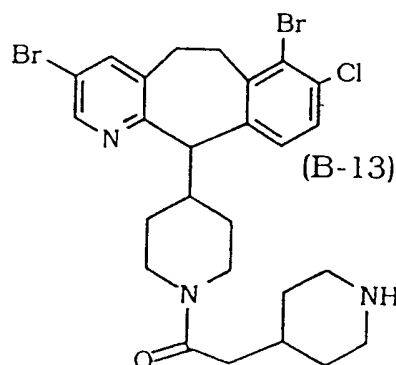
Roztok 0,06 g sloučeniny vzorce 27.0 (příklad 25) v 2 ml dichlormethanu byl míchán 2 hodiny pod dusíkem za laboratorní teploty s 0,016 g 60% hydridu sodného. K reakční směsi byla potom přidána ledová voda a směs byla extrahována dichlormethanem (5 x 5 ml); spojené

extrakty byly vysušeny, odpařeny a surový reakční produkt byl chromatografován na silikagelu (20 ml). Eluce 5 % methanol-methylenchlorid následovaná odpařením poskytla 0,042 g sloučeniny vzorce 29.0 ve formě bezbarvého prášku. MS (FAB):  $m/e$  619 ( $MH^+$ ).

## Příklad 27

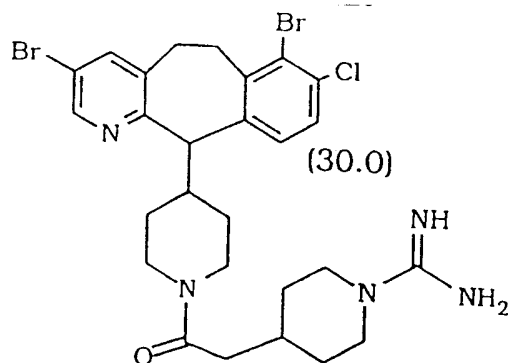


Stejným postupem jako ve výše uvedeném příkladu 25 reaguje 0,09 g aminu



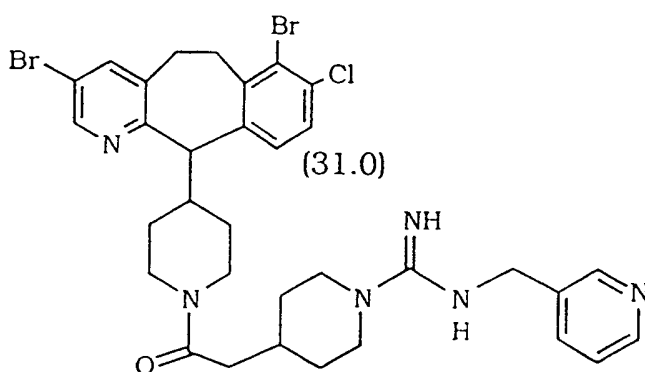
(vzorec B-13, racemát, viz. preparativní příklad 10) s 0,04 ml fenylykyanátu v přítomnosti diisopropylethylaminu za vzniku 0,078 g sloučeniny vzorce 26.0 jako bílého prášku. MS (FAB):  $m/e$  713 ( $MH^+$ ).

## Příklad 28



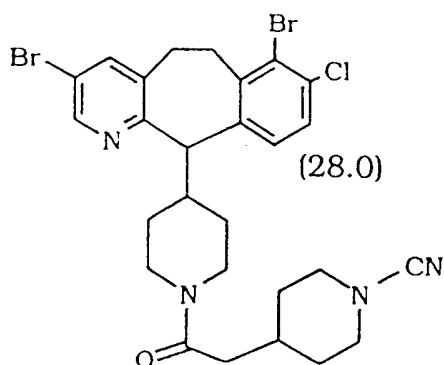
Roztok 0,24 g sloučeniny vzorce 26.0 (příklad 27) a 0,24 g chloridu amonného v 2 ml tetrahydrofuranu a 2 ml hydroxidu amonného byl zahříván v tlakové zkumavce 1,5 hodiny při 90 °C. Reakční směs byla potom ochlazena ledem, zředěna vodou a extrahována methylenchloridem (3 x 10 ml). Spojené extrakty byly odpařeny a surový produkt byl chromatografován na silikagelu (20 ml). Elucí 10 % methanol – 3 % amoniak – methylenchlorid bylo po odpaření získáno 0,115 g titulní sloučeniny vzorce 30.0 jako bílého prášku. MS (FAB): m/e 636 (MH<sup>+</sup>).

## Příklad 29



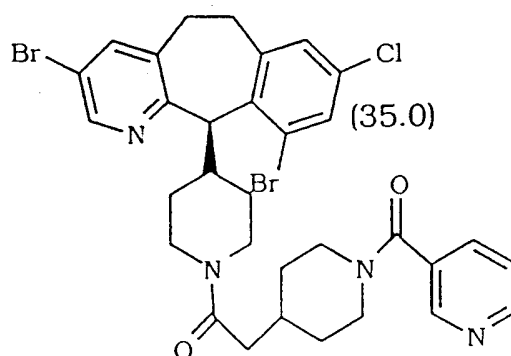
Roztok 0,25 g sloučeniny vzorce 26.0 (příklad 27) v 3,0 ml tetrahydrofuranu byl podroben působení roztoku 0,14 ml 3-aminomethylpyridinu v 0,5 ml vody obsahující 4 M kyselinu chlorovodíkovou v dioxanu (0,09 ml). Reakční směs byla zahřívána 3,5 hodiny při 70 °C, ochlazena na pokojovou teplotu, zředěna ledovou vodou; vodným roztokem NaOH bylo nastaveno pH na 10; a extrahována methylenchloridem (2 x 15 ml). Surový produkt byl potom chromatografován na silikagelu (10 ml) a eluce 10 % methanol – 3 % amoniak – methylenchloridem poskytla 0,28 g titulní sloučeniny (vzorec 31.0) jako bezbarvého prášku. MS (FAB): m/e 727 (MH<sup>+</sup>).

## Příklad 30

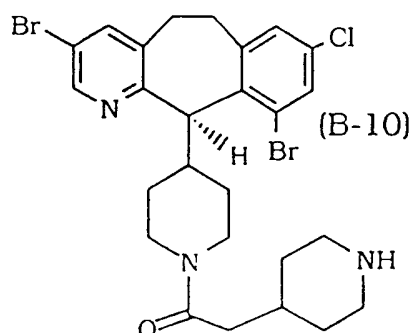


Stejným způsobem jako při přípravě sloučeniny vzorce 29 popsaném výše v příkladu 26 reaguje 0,2 g aminu 26.0 (příklad 27) s 0,022 g 60% hydridu sodného za vzniku 0,087 g titulní sloučeniny (vzorec 28.0) jako bílého prášku. MS (FAB):  $m/e$  619 ( $MH^+$ ).

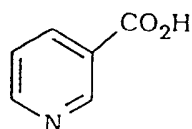
## Příklad 31



100 mg (1 ekvivalent) sloučeniny vzorce B-10

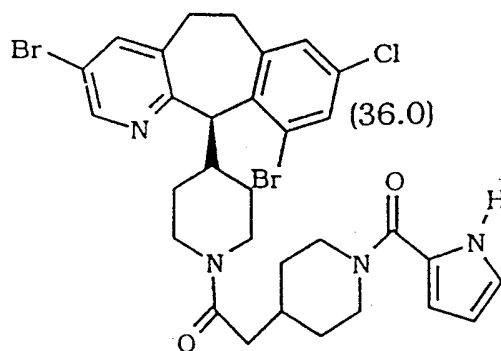


((+)-isomer, viz. příklad 25 výše), 25 mg (1,1 ekvivalentu) HOBT, 35 mg (1,1 ekvivalentu) DEC, 5 ml DMF a 23 mg (1,1 ekvivalentu) karboxylové kyseliny

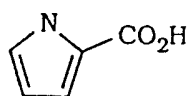


bylo přidáno do baňky a směs byla míchána 18 hodin při 25 °C. Když TLC ukázala, že je reakce u konce, byla přidána voda a výsledná směs byla míchána 5 minut. Směs byla zfiltrována a sraženina promyta vodou. Výsledná pevná látka byla rozpuštěna v  $CH_2Cl_2$ , roztok byl promyt 1 M vodným NaOH, vysušen bezvodým  $MgSO_4$ , zfiltrován a rozpouštědlo bylo odstraněno na vakuu. Sloučenina vzorce 35.0 byla získána jako bílá pevná látka (52 mg).

## Příklad 32

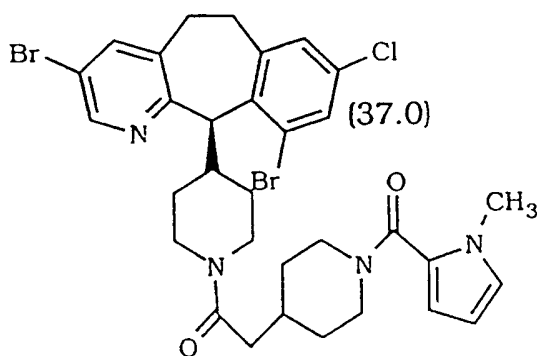


Podle postupu v příkladu 31, ale za použití

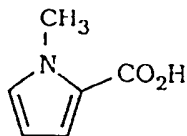


jako karboxylové kyseliny (21 mg; 1,1 ekvivalentu), bylo získáno 86 mg sloučeniny vzorce 36.0 jako bílé pevné látky.

## Příklad 33

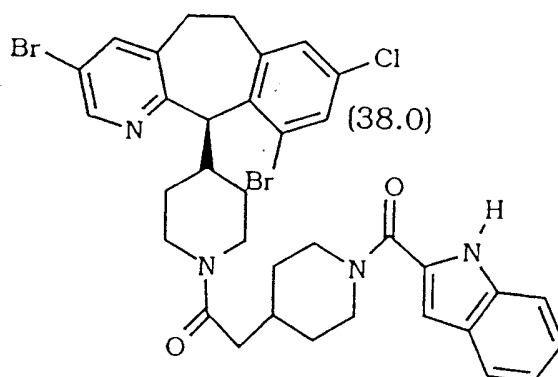


Podle postupu v příkladu 31, ale za použití

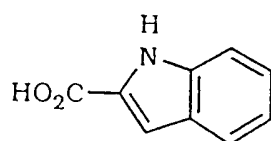


jako karboxylové kyseliny (23 mg; 1,1 ekvivalentu), bylo získáno 84,4 mg sloučeniny vzorce 37.0 jako bílé pevné látky.

## Příklad 34

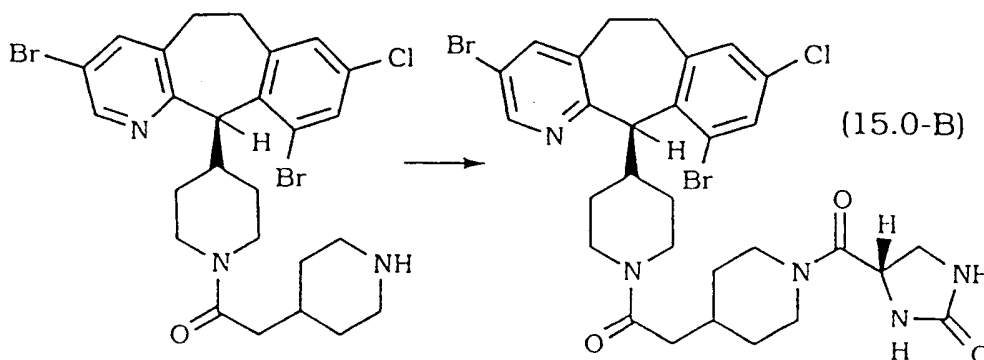


Podle postupu v příkladu 31, ale za použití

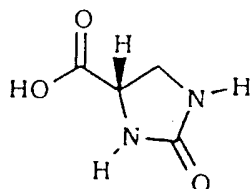


jako karboxylové kyseliny (30 mg; 1,1 ekvivalentu), bylo získáno 0,105 g sloučeniny vzorce 38.0 jako bílé pevné látky.

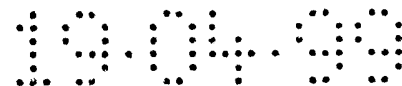
## Příklad 35



0,139 g (0,233 mmol) (+)-produktu z kroku D preparativního příkladu 8 se rozpustí v 1,3 ml DMF, roztok se míchá při pokojové teplotě a přidá se 55,2 mg (0,288 mmol) DEC, 41,5 mg (0,307 mmol) HOBT a 42,2 mg (0,324 mmol)



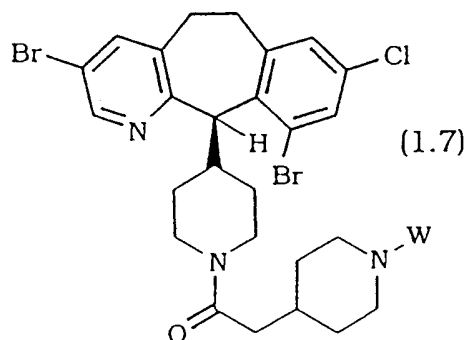
a 80  $\mu$ l (0,73 mmol) N-methylmorfolinu. Směs se míchá 1 hodinu při pokojové teplotě. Směs se přidá k 10 ml H<sub>2</sub>O, zfiltruje se a výsledná sraženina se promyje vodou. Sušením 18 hodin při



40 °C a 10 mm Hg sloupce se získá 123 mg produktu (t.t. = 170,3 až 177,2 °C, při zahřívání 2 až 3 °C za minutu.

Příklady 36-53

Podle postupu v příkladu 35, ale za použití kyseliny uvedené v tabulce 1 místo kyseliny použité v příkladu 35, se získají sloučeniny vzorce 1.7

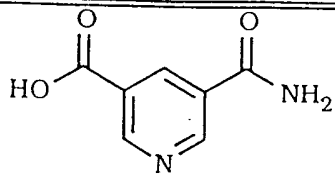
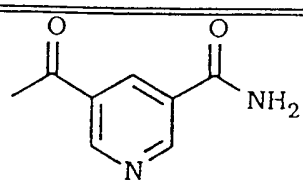
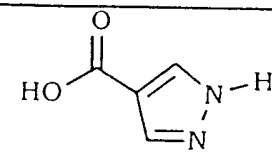
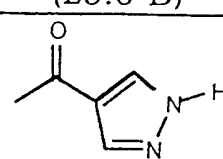
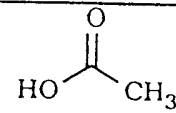
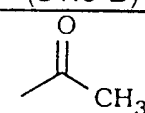
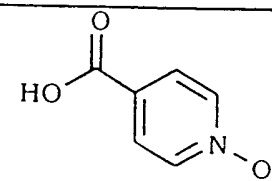
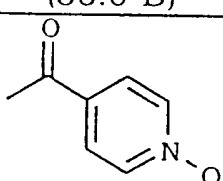
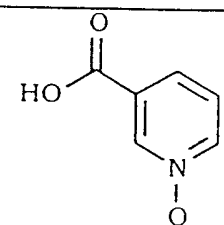
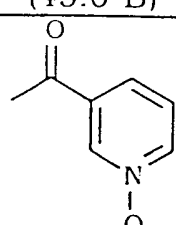
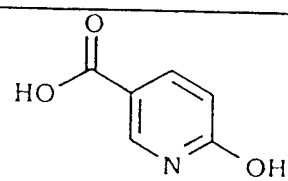
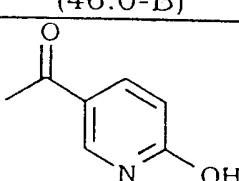
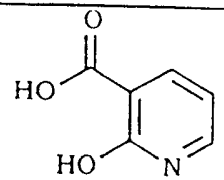
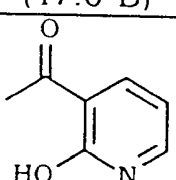


kde W je definováno v tabulce 1. Číslo vzorce vzniklé sloučeniny je uvedeno v závorkách pod W substituentem.

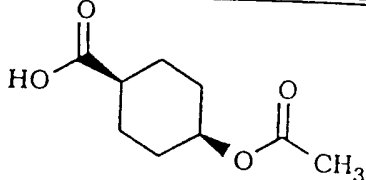
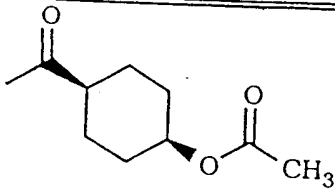
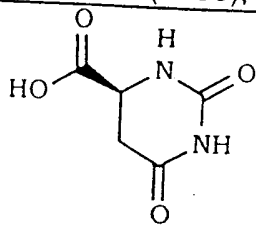
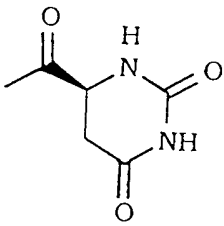
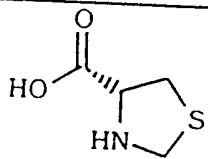
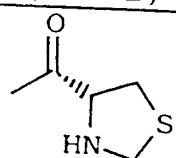
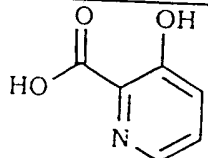
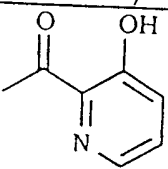
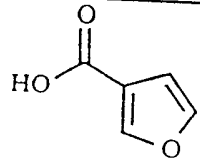
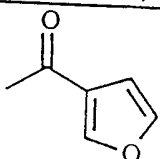
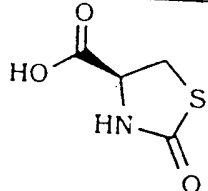
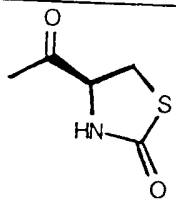
Tabulka 1

Př.	Kyselina	W	t.t. (°C)
36		 (25.0-B)	183.7- 185.9
37		 (27.0-B)	117.6- 127.4
38		 (28.0-B)	154.5- 157.1

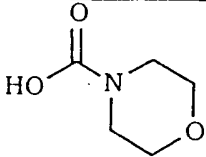
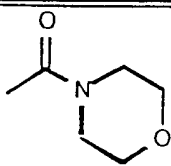
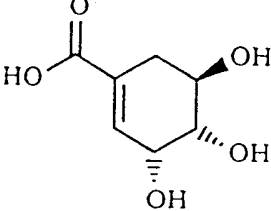
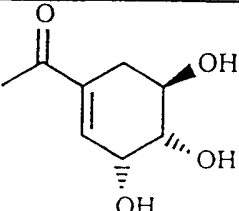
Tabulka 1 - pokračování

Př.	Kyselina	W	t.t. (°C)
39		 (29.0-B)	81.9- 83.9
40		 (31.0-B)	117.1- 120
41		 (36.0-B)	123- 124
42		 (45.0-B)	151.3
43		 (46.0-B)	157.2
44		 (47.0-B)	184.8- 190.0
45		 (48.0-B)	206.5

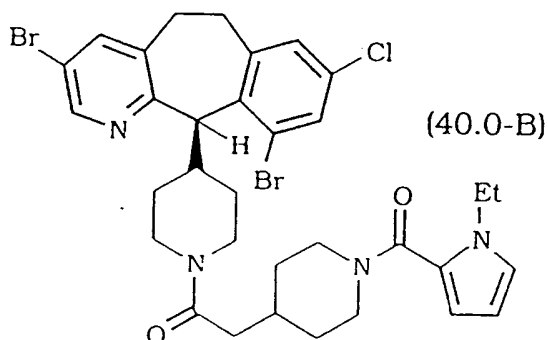
Tabulka 1 - pokračování

Př.	Kyselina	W	t.t. (°C)
46	 <p>J. Chem. Soc. (1950), 1379</p>	 <p>(66.0-B)</p>	120.3- 127.1
47		 <p>(78.0-B)</p>	192- 203
48		 <p>(80.0-B)</p>	162- 172
49		 <p>(83.0-B)</p>	138- 151
50		 <p>(84.0-B)</p>	134- 148
51		 <p>(114.1-B)</p>	176- 191

Tabulka 1 – pokračování

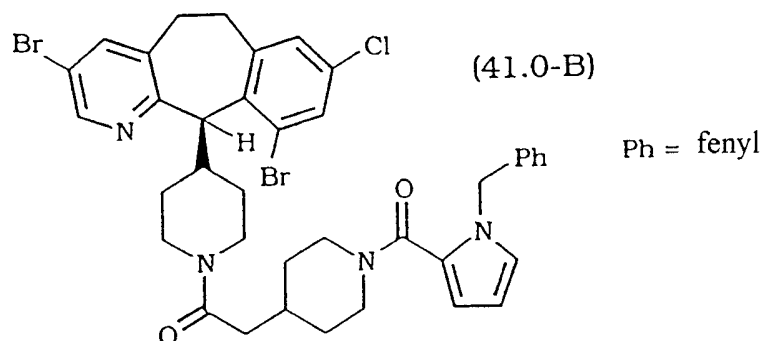
Př.	Kyselina	W	t.t. (°C)
52		 (100.0-B)	111- 119
53		 (113.0-B)	230 (d)

## Příklad 54



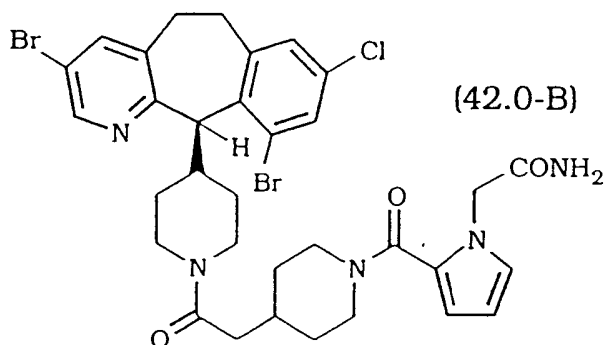
1 ekvivalent produktu příkladu 32 se rozpustí v bezvodém DMF a přidají se 2,0 ekvivalenty NaH (60% v minerálním oleji). Směs se míchá 0,5 hodiny a přidá se 1,5 ekvivalentu ethyljodidu a směs se míchá 18 hodin a pH se nastaví na 7,0 pomocí 1 N HCl. Směs se odpaří na vakuu a rozdělí mezi vodu a dichlormethan. Organická vrstva se vysuší MgSO<sub>4</sub> a odpaří na vakuu. Chromatografií zbytku na silikagelu za použití methanol – dichlormethanu nasyceném amoniakem (5 až 95) se získá produkt jako bílá pevná látka, t.t. = 112,6 °C.

## Příklad 55



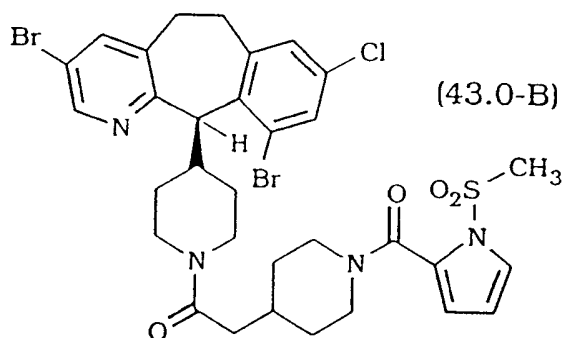
Jestliže se dodrží postup z příkladu 54 (sloučenina 40.0-B), ale použije se benzylbromid místo ethyljodidu, získá se produkt jako bílá pevná látka o t.t. 108 °C.

## Příklad 56



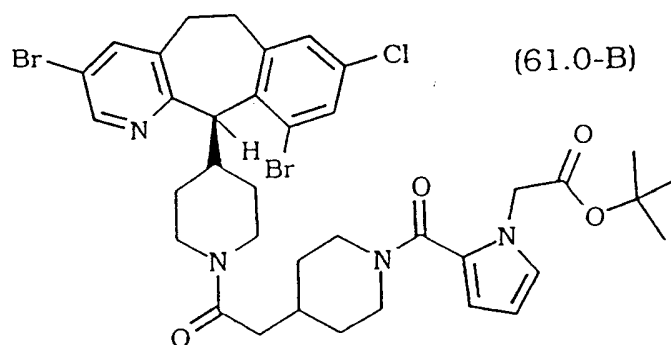
Jestliže se dodrží postup z příkladu 54, ale použije se bromacetamid místo ethyljodidu, získá se produkt jako bílá pevná látka o t.t. 138,3 °C.

## Příklad 57



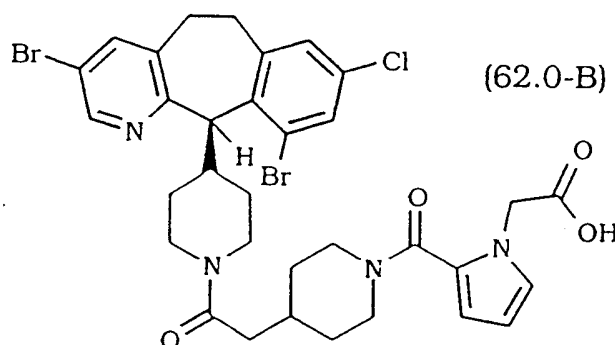
Jestliže se dodrží postup z příkladu 54, ale použije se methansulfonylchlorid místo ethyljodidu, získá se produkt jako bílá pevná látka o t.t. 136,3 °C.

## Příklad 58



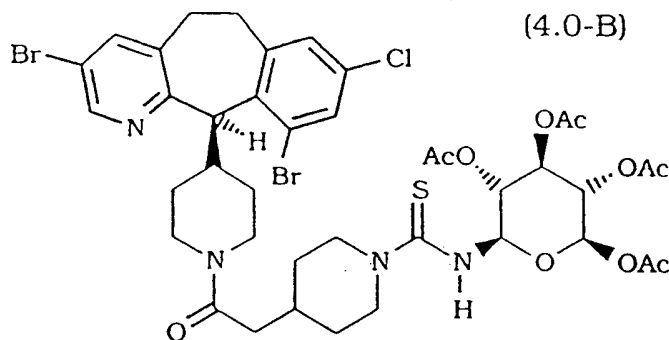
Jestliže se dodrží postup z příkladu 54, ale použije se t-butylbromacetát místo ethyljodidu, získá se produkt jako žlutá pevná látka o t.t. 120 až 127 °C.

## Příklad 59



Produkt z příkladu 58 se rozpustí v dichlormethanu, přidá se trifluoroctová kyselina a směs se míchá 1 hodinu. Odpařením na vakuu a preparativní TLC zbytku na silikagelu za použití methanol – dichlormethanu (10 – 90) se získá produkt jako růžová pevná látka o t.t. 198 °C.

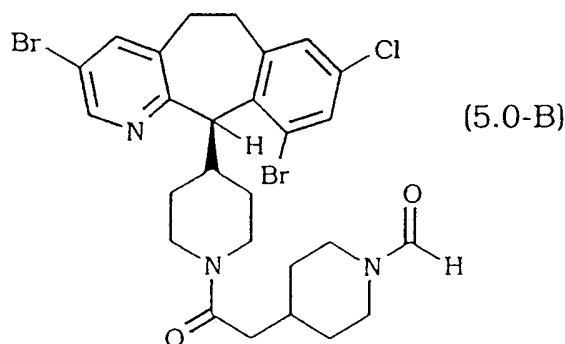
## Příklad 60



1 ekvivalent (+)-produktu z kroku D preparativního příkladu 8 se rozpustí v dichlormethanu obsahujícím 1 ekvivalent 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-

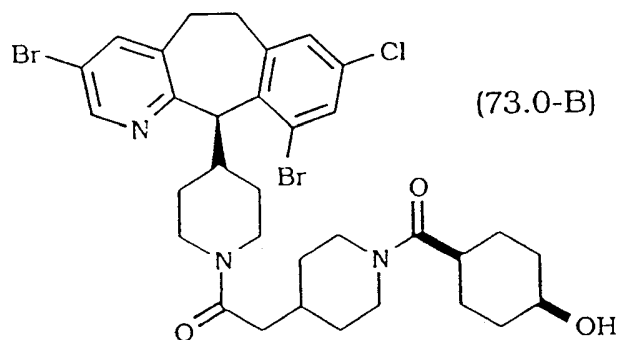
glukopyranosylisothiokyanátu. Směs se míchá 6 dnů a potom se promyje 1 N HCl a následně 1 N NaOH. Organická vrstva se vysuší  $MgSO_4$  a odpaří na vakuu. Chromatografií zbytku na silikagelu za použití methanol – dichlormethanu nasyceného amoniakem (2 – 98) se získá produkt jako bílá pevná látka o t.t. 156,7 až 157,9 °C.

## Příklad 61



1 ekvivalent (+)-produktu z kroku D preparativního příkladu 8 se rozpustí v DMF obsahujícím 2,5 ekvivalentu bezvodého uhlíčitanu sodného a 2,2 ekvivalentu 4-chlorpyridinu hydrochloridu a směs se zahřívá 5 dní při 100 °C. Směs se ochladí na 25 °C, přidá se voda a sraženina se odfiltruje. Sraženina se rozpustí v dichlormethanu a promyje 1 N HCl a následně 1 N NaOH. Organická vrstva se vysuší  $MgSO_4$  a odpaří na vakuu. Chromatografií zbytku na vakuu se získá produkt jako bílá pevná látka o t.t. 128,6 °C.

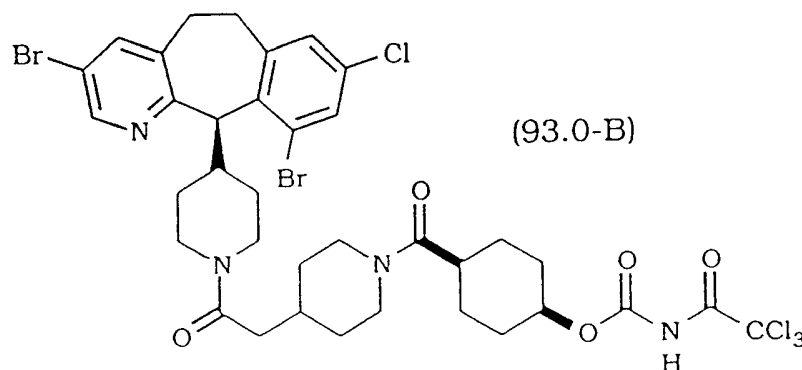
## Příklad 62



471,4 mg (0,617 mmol) produktu z příkladu 46 se rozpustí v 2 ml 6 M HCl a roztok se míchá přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs se přidá k 20 ml vody a vzniklá sraženina se odfiltruje a promyje 0,1 M HCl. Produkt se čistí rychlou chromatografií (C-18 reversní fáze, gradient od 50 % MeOH/ $H_2O$  do 90 % MeOH/ $H_2O$ ). Výsledná hmota se rozpustí v MeOH a

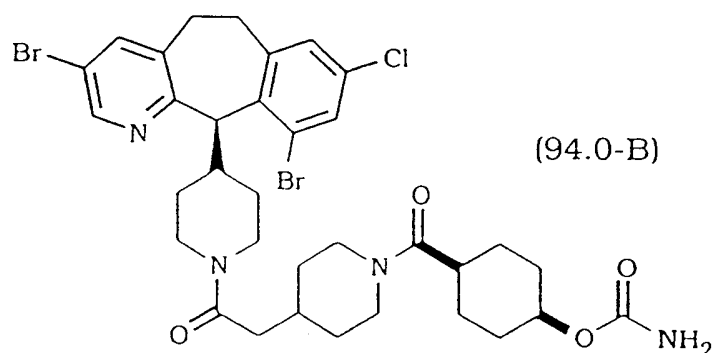
přidá se k vodě, a tak se po filtraci a vysušení získá 334,7 mg titulní sloučeniny jako bílé pevné látky o t.t. 147,1 až 154,3 °C (ohřev 2 až 3 °C/min).

## Příklad 63

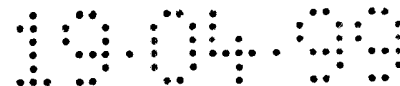


63,8 mg (0,0884 mmol) produktu z příkladu 62 bylo rozpuštěno v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a bylo přidáno 12  $\mu\text{l}$  trichloracetylisokyanátu. Po 24 hodinách bylo přidáno 12  $\mu\text{l}$  trichloracetylisokyanátu. Po 24 hodinách byla reakční směs čistěna pomocí preparativní TLC (5 % EtOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Isolovaná hmota byla rozpuštěna v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a přidána k hexanu, vzniklá suspenze byla odpařena, a tak bylo získáno 51,6 mg titulní sloučeniny jako bílé pevné látky o t.t. 165,4 až 178,5 °C (ohřev 2 až 3 °C/min).

## Příklad 64



151,4 mg (0,2097 mmol) produktu z příkladu 62 bylo rozpuštěno v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a bylo přidáno 40  $\mu\text{l}$  trichloracetylisokyanátu. Po 15 minutách bylo přidáno 6  $\mu\text{l}$  trichloracetylisokyanátu. Po dalších 15 minutách byl přidán MeOH a směs byla odpařena do sucha. Zbytek byl suspendován v MeOH/THF a bylo přidáno 15,9 mg (0,115 mmol) bezvodého  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Po 3 hodinách byla reakční směs čistěna rychlou chromatografií (5 % EtOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Výsledná hmota byla rozpuštěna v MeOH, přidána do vody, a tak byla získána po filtraci a vysušení titulní sloučenina jako bílá pevná látka o t.t. 165,4 až 178,5 °C (ohřev 2 až 3 °C/min).



Zkoušky:

FPT IC<sub>50</sub> (inhibice farnesyl protein transferasy, in vitro enzymová zkouška), GGPT IC<sub>50</sub> (inhibice geranylgeranyl protein transferasy, in vitro enzymová zkouška) a COS Cell IC<sub>50</sub> (buněčná zkouška) byly stanoveny podle postupů uveřejněných v WO 95/10516, publikováno 20. dubna 1995. Cell Mat zkouška a antinádorová aktivita (in vivo antinádorové studie) mohou být stanoveny zkouškami popsány v WO 95/10516. Zveřejnění WO 95/10516 je zde zahrnuto v referencích.

Další zkoušky byly prováděny v podstatě stejnými postupy jako výše popsány, ale s náhradou alternativních linií indikátorových nádorových buněk namísto T24-BAG buněk. Zkoušky byly vedeny buď za použití DLD-1-BAG lidských střevních nádorových buněk expresovaných na aktivovaném K-ras genu nebo SW620-BAG lidských střevních nádorových buněk expresovaných na aktivovaném K-ras genu. Použití ostatních nádorových buněčných linií je známo v technice a aktivita sloučenin tohoto vynálezu proti ostatním typům rakovinových buněk bude ukázána.

Agarová zkouška:

Zakotveně nezávislé bujení je charakteristické pro tumorigenní buněčné linie. Lidské nádorové buňky byly suspendovány v růstovém mediu obsahujícím 0,3 % agarosu a byla označena koncentrace inhibitoru farnesyl transferasy. Roztok byl nanesen na růstové médium zpevněné 0,6 % agarosu obsahující stejnou koncentraci inhibitoru farnesyl transferasy jako vrchní vrstva. Po zatuhnutí vrchní vrstvy byly desky inkubovány 10 až 16 dnů při 37 °C pod 5 % CO<sub>2</sub>, aby kolonie vyrostla. Po inkubaci byly kolonie namořeny převrstvením agarem s roztokem MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-difenyltetrazolium bromid, thiazolylová modř) (1 mg/ml v PBS). Kolonie byly spočítány a bylo určeno IC<sub>50</sub>.

Sloučeniny 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 7.0, 12.0, 13.0, 16.1, 17.1, 27.0, 29.0, 26.0, 28.0, 30.0, 31.0, 4.0-B, 5.0-B, 15.0-B, 25.0-B, 27.0-B, 28.0-B, 29.0-B, 31.0-B, 36.0-B, 40.0-B, 41.0-B, 42.0-B, 43.0-B, 45.0-B, 46.0-B, 47.0-B, 48.0-B, 61.0-B, 62.0-B, 66.0-B, 73.0-B, 78.0-B, 80.0-B, 83.0-B, 84.0-B, 91.0-B, 93.0-B, 94.0-B, 98.0-B a 100.0-B měly FPT IC<sub>50</sub> (H-ras) v rozmezí 0,8 až >300 nM (nanomolární).

Sloučeniny 27.0, 28.0, 31.0, 4.0-B, 5.0-B a 98.0-B měly FPT IC<sub>50</sub> (K-ras) v rozmezí 16 až 782 nM.

Sloučeniny 27.0, 28.0, 29.0, 30.0 a 31.0 měly Cos Cell IC<sub>50</sub> v rozmezí 12 až >1000 nM.

Sloučenina vzorce 31.0 (příklad 29) měla GGPT IC<sub>50</sub> >7,5 μM a sloučenina vzorce 28.0 (příklad 30) měla GGPT IC<sub>50</sub> >9,6 μM.



Sloučeniny 27.0, 4.0-B, 5.0-B, 15.0-B, 25.0-B, 27.0-B, 28.0-B, 29.0-B, 31.0-B, 36.0-B, 40.0-B, 41.0-B, 42.0-B, 43.0-B, 45.0-B, 46.0-B, 47.0-B, 48.0-B, 62.0-B, 66.0-B, 73.0-B, 78.0-B, 83.0-B, 84.0-B, 91.0-B, 93.0-B, 94.0-B, 98.0-B a 100.0-B měly Cos Cell  $IC_{50}$  v rozmezí 7 až >1000 nM.

Sloučeniny 27.0, 5.0-B, 15.0-B, 25.0-B, 27.0-B, 28.0-B, 29.0-B, 31.0-B, 36.0-B, 40.0-B, 41.0-B, 42.0-B, 43.0-B, 45.0-B, 46.0-B, 47.0-B, 48.0-B, 62.0-B, 66.0-B, 73.0-B, 78.0-B, 80.0-B, 83.0-B, 84.0-B, 91.0-B, 93.0-B, 94.0-B, 98.0-B a 100.0-B měly Soft Agar  $IC_{50}$  v rozmezí 90 až >500 nM.

Pro přípravu farmaceutických přípravků z látek popsanych v tomto vynálezu mohou být použity buď pevné nebo kapalné inertní farmaceuticky vhodné nosiče. Pevné preparáty zahrnují prášky, tablety, dispersivní granule, kapsle, prášky v oplatce a čípky. Prášky a tablety mohou obsahovat 5 až 70 procent aktivní složky. Vhodné pevné nosiče známé v technice jsou např. uhličitan hořečnatý, stearát hořečnatý, mastek, cukr, laktosa. Tablety, prášky, prášky v oplatce a kapsle mohou být použity jako pevné dávkovací formy vhodné pro perorální podávání.

Při přípravě čípků se nejprve roztaví nízkotající vosk jako např. směs glyceresterů mastných kyselin nebo kakaové máslo a do toho se za míchání homogenně disperguje aktivní složka. Roztavená homogenní směs se pak nalije do příhodně rozměrných forem, ponechá se chladnout a tím ztuhne.

Kapalné preparáty zahrnují roztoky, suspenze a emulze. Jako příklad mohou být zmíněny vodné nebo voda-propylenglykolové roztoky pro parenterální injekci.

Kapalné preparáty mohou také zahrnovat roztoky pro nosní podávání.

Aerosolové preparáty vhodné na inhalace mohou zahrnovat roztoky a pevné látky ve formě prášku, které mohou být v kombinaci s farmaceuticky vhodnými nosiči jako např. stlačený inertní plyn.

Pevné preparáty zahrnují také takové, které mají být těsně před použitím převedeny na kapalný preparát určený buď pro perorální nebo parenterální podání. Takové kapalné formy zahrnují roztoky, suspenze a emulze.

Sloučeniny tohoto vynálezu mohou být dodány také podkožně (transdermálně). Transdermální přípravky mohou být ve formě krémů, roztoků, aerosolů a/nebo emulzí a mohou být obsaženy v matrici nebo zásobníku transdermální náplasti, jak je pro tento účel v technice běžné.

Sloučeniny se s výhodou podávají perorálně.



Farmaceutické preparáty jsou s výhodou ve formě jednotek dávkování. V takové formě je preparát dále rozdělen do jednotkových dávek obsahujících příslušná množství aktivní složky např. efektivní množství k dosažení požadovaného účelu.

Množství aktivní sloučeniny v jednotkové dávce preparátu může kolísat nebo být adjustováno od 0,1 mg do 1000 mg, výhodněji od 1 mg do 300 mg podle jednotlivého použití.

Skutečné použité dávkování může kolísat v závislosti na požadavcích pacienta a na náročnosti podmínek léčby. Určení vhodného dávkování pro určitou situaci je na odbornících. Obecně se léčba zahajuje s nižším dávkováním, které je menší než optimální dávka. Potom se dávkování zvyšuje po malých přídavcích dokud se za daných okolností nedosáhne optimálního efektu. Je-li potřeba, může být celková denní dávka rozdělena a podávána po částech během dne.

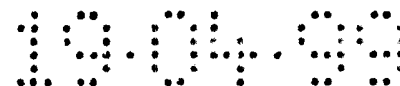
Množství a četnost podávání látek tohoto vynálezu a jejich farmaceuticky vhodných solí bude přizpůsobeno podle odhadu ošetřujícího lékaře s ohledem na takové faktory jako věk, kondici a stav pacienta stejně tak jako vážnost léčených symptomů. Typický doporučený dávkovací režim pro zablokování nádorového bujení je perorální podávání 10 až 2000 mg/den, výhodněji 10 až 1000 mg/den ve dvou až čtyřech dávkách. Pokud jsou sloučeniny podávány v tomto dávkovacím rozmezí, tak jsou netoxické.

Následující příklady jsou příklady farmaceutických dávkovacích forem, které obsahují sloučeninu tohoto vynálezu. Rámec vynálezu a hledisko jeho farmaceutického přípravku nemá být těmito příklady omezen.

#### Příklady farmaceutických dávkovacích forem

##### Příklad A – tablety

Č.	Složky	mg/tabletu	mg/tabletu
1.	Aktivní sloučenina	100	500
2.	Laktóza USP	122	113
3.	Kukuřičný škrob potravinový jako 10% pasta v čistěné vodě	30	40
4.	Kukuřičný škrob potravinový	45	40
5.	Stearát hořečnatý	3	7
Celkově		300	700



#### Metoda výroby

Ve vhodném směšovači se 10 až 15 minut míchají položky č. 1 a 2. Směs se granuluje položkou č. 3. Je-li potřeba, tak se navlhčené granule rozmělní přes hrubý filtr (např. 0,63 cm). Vlhké granule se vysuší. Je-li potřeba, tak se granule prosejí a smíchají se s položkou č. 4 a míchají se 10 až 15 minut. Přidá se položka č. 5 a míchá se 1 až 3 minuty. Směs se stlačí na vhodném tabletovacím zařízení na příslušnou velikost a hmotnost.

#### Příklad B – kapsle

Č.	Složka	mg/kapsli	mg/kapsli
1.	Aktivní sloučenina	100	500
2.	Laktóza USP	106	123
3.	Kukuřičný škrob potravinový	40	70
4.	Stearát hořečnatý NF	7	7
Celkově		253	700

#### Metoda výroby

Ve vhodném směšovači se 10 až 15 minut míchají položky č. 1, 2 a 3. Přidá se položka č. 4 a míchá se 1 až 3 minuty. Směs se naplní na vhodném kapslovacím zařízení do dvoudílných želatinových kapslí.

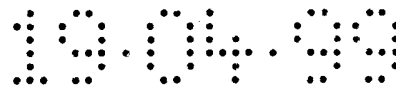
Ačkoli byl předložený vynález popsán v souvislosti se specifickým uspořádáním uvedeném výše, budou odborníkům zřejmé další alternativy, modifikace a variace. Všechny takové alternativy, modifikace a variace jsou považovány za snížení duchu a rámce předloženého vynálezu.

#### Průmyslová využitelnost:

Příhláška zveřejňuje deriváty vzorce 1.0 vhodné pro inhibici farnesyl protein transferasy, farmaceutické přípravky pro léčení rakovinového bujení některých nádorových buněk a zároveň způsoby inhibice farnesyl protein transferasy a bujení abnormálních buněk jako např. nádorových buněk.

PATENTSERVIS  
Praha a.s.  
*[Signature]*





nebo je  $R^5$  skupina sloučena s  $R^6$ , aby představovaly  $=O$  nebo  $=S$  a/nebo je  $R^7$  skupina sloučena s  $R^8$ , aby představovaly  $=O$  nebo  $=S$ ;

kde  $R^{10}$  představuje H, alkyl, aryl nebo arylalkyl;

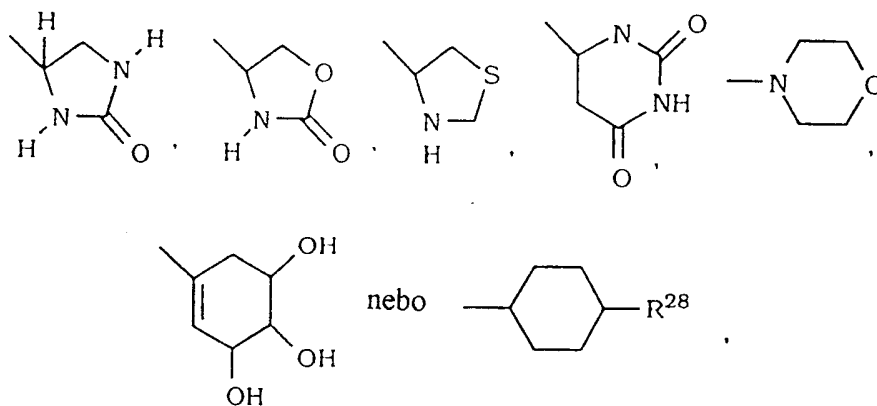
kde  $R^{11}$  představuje alkyl nebo aryl;

kde X představuje N, CH nebo C, přičemž C může být volitelně připojen k uhlíkovému atomu 11 (znázorněno tečkovanou čarou);

kde tečkovaná čára mezi uhlíkovými atomy 5 a 6 představuje volitelnou dvojnou vazbu takovou, že kde je tato vazba přítomna, tam A a B představují nezávisle  $-R^{10}$ , halogen,  $-OR^{11}$ ,  $-OCO_2R^{11}$  nebo  $-OC(O)R^{10}$  a tam, kde je tato dvojná vazba mezi uhlíkovými atomy 5 a 6 vynechána, tam každá A a B skupina představuje nezávisle  $H_2$ ,  $-(OR^{11})_2$ , H a halogen, dva halogeny, alkyl a H, dva alkyly, H a  $-OC(O)R^{10}$ , H a  $-OR^{10}$ ,  $=O$ , aryl a H,  $=NOR^{10}$  nebo  $-O-(CH_2)_p-O-$ , kde p je 2, 3 nebo 4; a

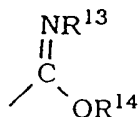
kde W je vybráno ze skupiny obsahující:

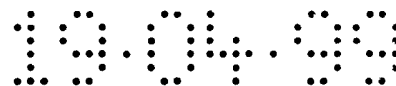
- 1) kyano skupinu;
- 2)  $-C(O)R^{12}$ , kde  $R^{12}$  je vybrána z:
  - a) heteroarylové skupiny;
  - b) H;
  - c) alkyl; nebo
  - d) substituent vzorce:



kde  $R^{28}$  je vybrána z  $-OC(O)R^{29}$ ,  $-OH$ ,  $-OC(O)NHC(O)CCl_3$  nebo  $-OC(O)NH_2$ , přičemž  $R^{29}$  je alkyl;

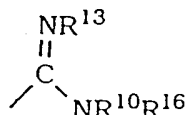
3) imidat představovaný vzorcem:





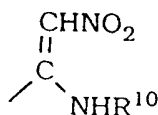
kde  $R^{13}$  je vybrána ze skupiny obsahující: a) H, b) CN, c)  $-\text{SO}_2$ -alkyl, d)  $-\text{C}(\text{O})$ -aryl, e)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$ , f)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$ , g)  $-\text{OR}^{10}$  a h)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$ ;  $R^{14}$  je aryl a  $R^{10}$  a  $R^{15}$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující: H, alkyl, aryl, arylalkyl;

4) imidamidovou skupinu představovanou vzorcem:



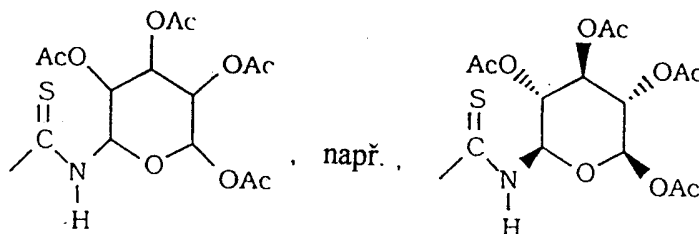
kde  $R^{13}$  je vybrána ze skupiny obsahující: a) H, b) CN, c)  $-\text{SO}_2$ -alkyl, d)  $-\text{C}(\text{O})$ -aryl, e)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$ , f)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$ , g)  $-\text{OR}^{10}$  a h)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$ ;  $R^{16}$  je vybrána ze skupiny obsahující: alkyl, arylalkyl, aryl, cykloalkyl, heteroaryl, heteroalkyl a heterocykloalkyl;  $R^{10}$  a  $R^{15}$  jsou definovány výše a  $R^{10}$  a  $R^{16}$  jsou nezávisle vybrány z výše definovaných skupin;

5) 1-amino-2-nitroethylenové deriváty vzorce:



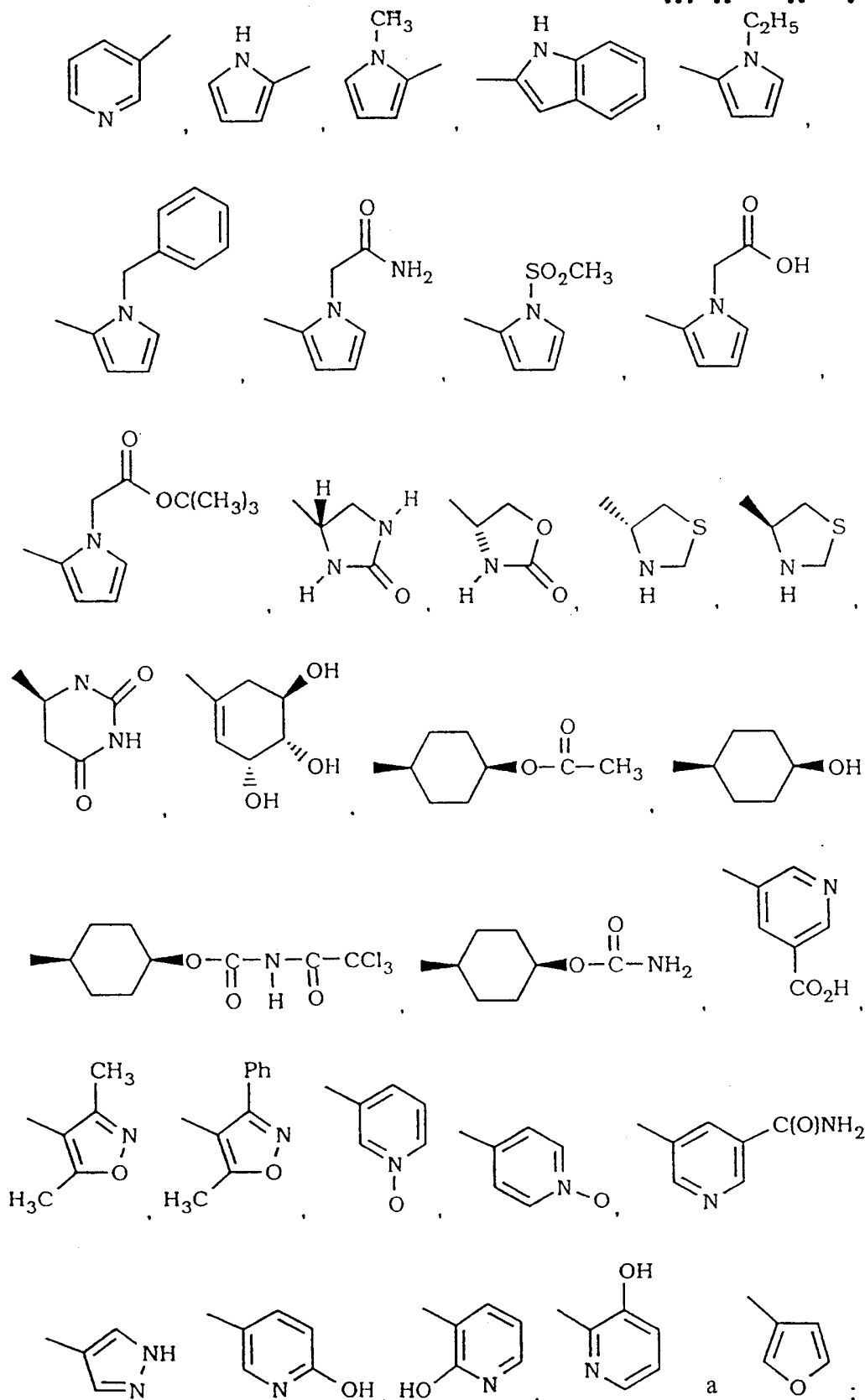
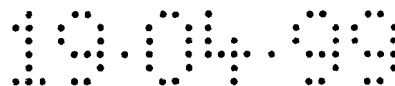
kde  $R^{10}$  je definována výše; a

6) substituent vzorce:



nebo její farmaceuticky vhodnou sůl, nebo solvát.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde  $R^2$  je H;  $R^1$  je vybrána ze skupiny obsahující: Br a Cl;  $R^3$  je vybrána ze skupiny obsahující: Br a Cl;  $R^4$  je vybrána ze skupiny obsahující: H, Br a Cl;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  a  $R^8$  jsou H; A i B jsou  $\text{H}_2$  a volitelná vazba mezi C5 a C6 chybí.
3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, kde W je vybráno ze skupiny obsahující:
  - 1)  $-\text{CN}$ ;
  - 2)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ , kde  $R^{12}$  je vybrána ze skupiny obsahující H, alkyl,



3) imidát, kde  $R^{13}$  je vybrána ze skupiny obsahující:

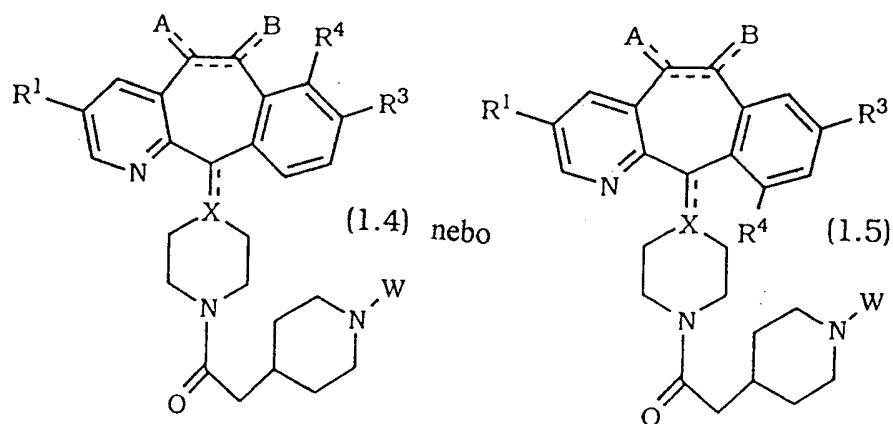
a)  $-\text{CN}$ ;

b)  $\text{H}$ ;



- c)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$ , kde  $\text{R}^{10}$  a  $\text{R}^{15}$  jsou vybrány ze skupiny obsahující: H a alkyl;
  - d)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$ , kde  $\text{R}^{10}$  a  $\text{R}^{15}$  jsou vybrány ze skupiny obsahující: H a alkyl;
  - e)  $-\text{SO}_2$ -alkyl a
  - f)  $-\text{C}(\text{O})$ -aryl;
- 4) imidamidová skupina, kde  $\text{R}^{13}$  je vybrána ze skupiny obsahující:
- a)  $-\text{CN}$ ;
  - b) H;
  - c)  $-\text{OR}^{14}$ ;
  - d)  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$ , kde  $\text{R}^{10}$  a  $\text{R}^{15}$  jsou vybrány ze skupiny obsahující: H a alkyl;
  - e)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$ , kde  $\text{R}^{10}$  a  $\text{R}^{15}$  jsou vybrány ze skupiny obsahující: H a alkyl;
  - f)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{15}$ , kde  $\text{R}^{10}$  a  $\text{R}^{15}$  jsou vybrány ze skupiny obsahující: H a alkyl;
  - g)  $-\text{SO}_2$ -alkyl a
  - h)  $-\text{C}(\text{O})$ -aryl; a
- 5) 1-amino-2-nitroethylenový derivát, kde  $\text{R}^{10}$  je alkyl.
4. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, kde  $\text{R}^{14}$  uvedené imidátové skupiny je fenyl a  $\text{R}^{10}$  a  $\text{R}^{16}$  uvedené imidamidové skupiny jsou vybrány ze skupiny obsahující: H a heteroalkyl.
5. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, kde  $\text{R}^4$  je H.
6. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, kde  $\text{R}^4$  je vybrána ze skupiny obsahující: Cl nebo Br.
7. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, kde X je CH.
8. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 6, kde X je N.
9. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 8, kde  $\text{R}^1$  je Br a  $\text{R}^3$  je Cl.

10. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 8 vybraná z:

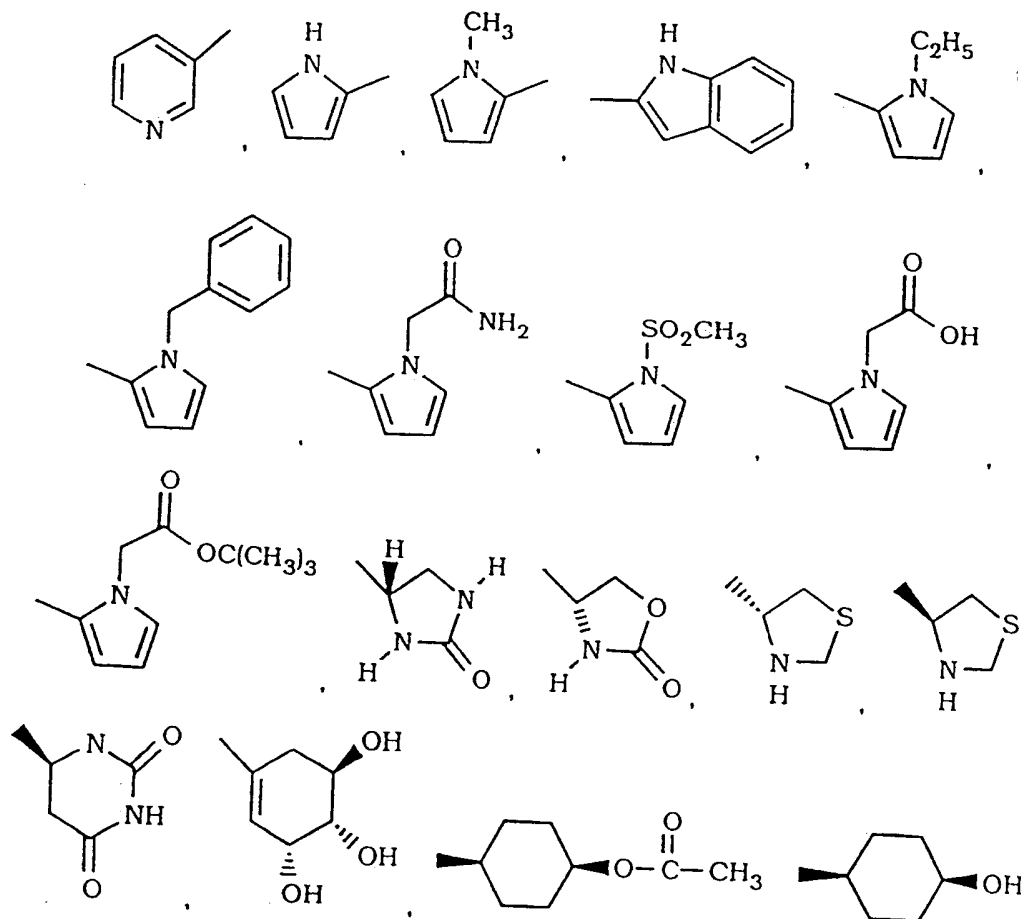


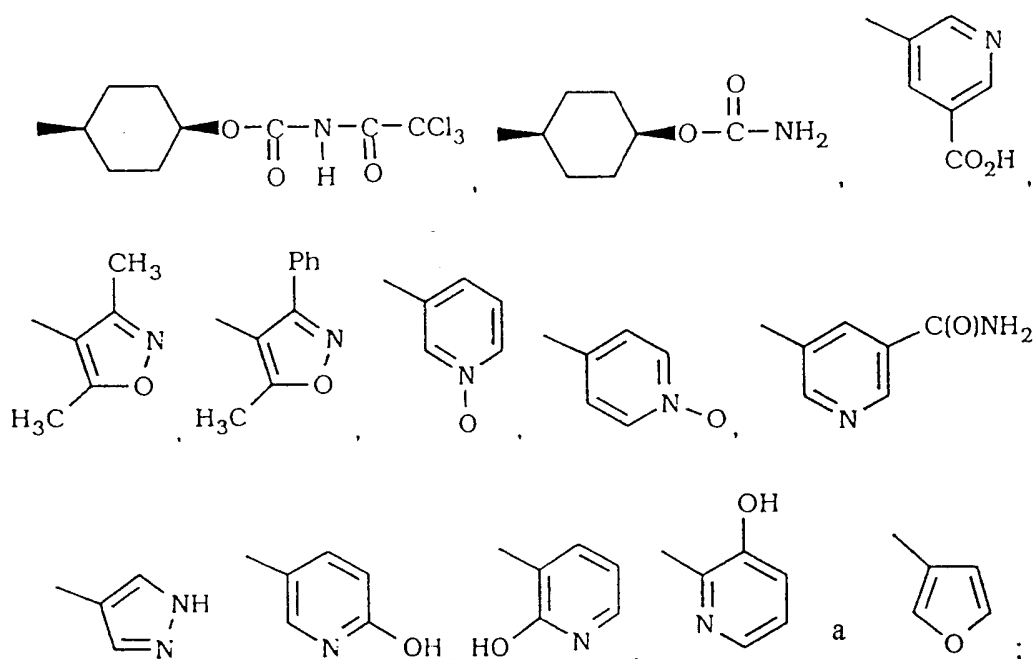
kde  $R^1$ ,  $R^3$  i  $R^4$  jsou každá nezávisle vybrány z halogenů; A, B, X a W jsou definovány stejně jako v nároku 1.

11. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 10, kde  $R^1$  je Br,  $R^3$  je Cl a  $R^4$  je Br.

12. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 11, kde W je vybráno ze skupiny obsahující:

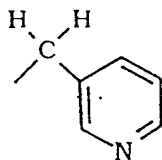
1)  $-C(O)R^{12}$ , kde  $R^{12}$  je vybrána ze skupiny obsahující: H,  $-CH_3$ ,



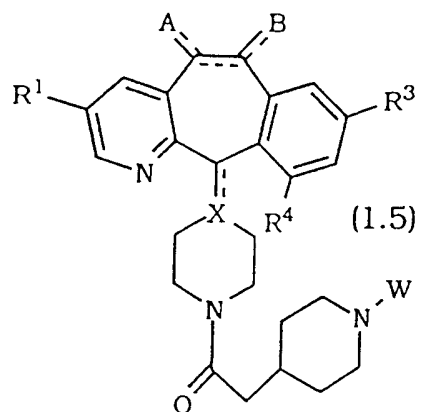


- 2) imidát, kde  $R^{13}$  je vybrána ze skupiny obsahující: a) CN; b)  $-C(O)NH_2$ ; c) H; d)  $-SO_2NH_2$ ; e)  $-SO_2NHCH_3$ ; f)  $-SO_2N(CH_3)_2$ ; g)  $-C(O)NHCH_3$ ; h)  $-SO_2CH_3$  a i)  $-C(O)C_6H_5$ ;
- 3) imidamid, kde  $R^{13}$  je vybrána ze skupiny obsahující: a) CN; b) H; c)  $-OCH_3$ ; d)  $-OH$ ; e)  $-NH_2$ ; f)  $-N(CH_3)_2$ ; g)  $-SO_2NH_2$ ; h)  $-SO_2NHCH_3$ ; i)  $-SO_2N(CH_3)_2$ ; j)  $-C(O)NH_2$ ; k)  $-C(O)NHCH_3$ ; l)  $-SO_2CH_3$  a m)  $-C(O)C_6H_5$ ; a
- 4) 1-amino-2-nitroethylenový derivát, kde  $R^{10}$  je  $-CH_3$ .

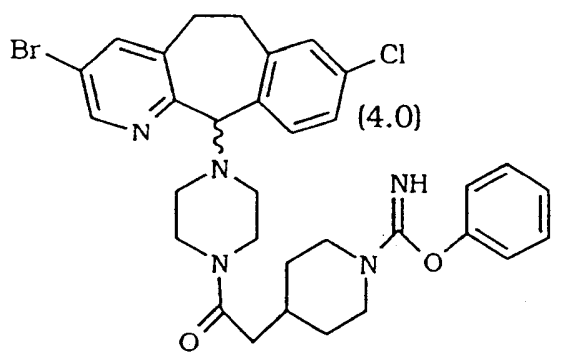
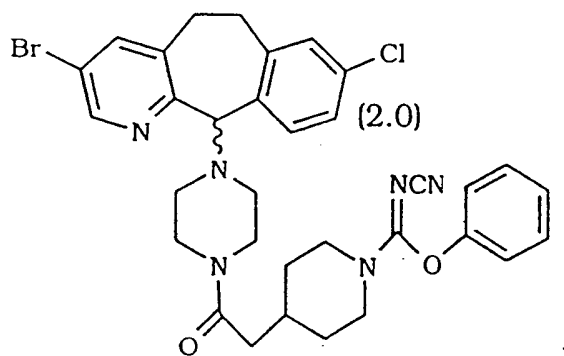
13. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 12, kde  $R^{14}$  uvedené imidátové skupiny je fenyl a  $R^{10}$  a  $R^{16}$  uvedené imidamidové skupiny jsou nezávisle vybrány ze skupiny zásadně obsahující: H a



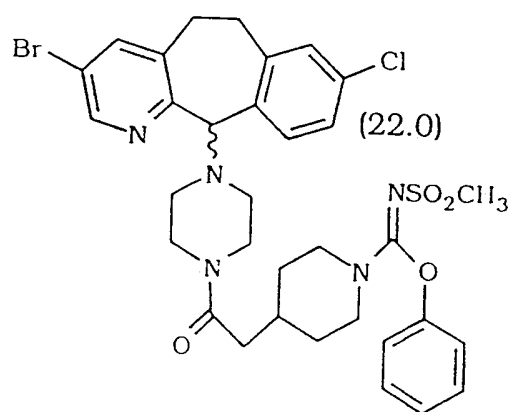
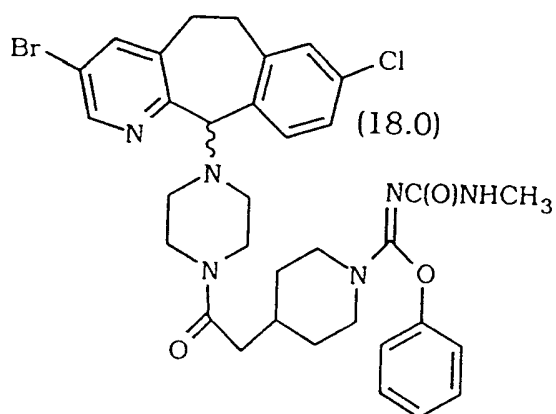
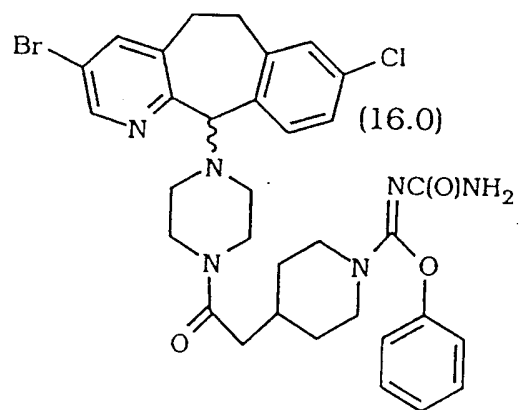
14. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 1 až 3 mající strukturu:



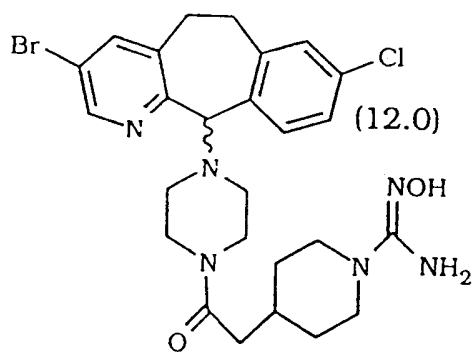
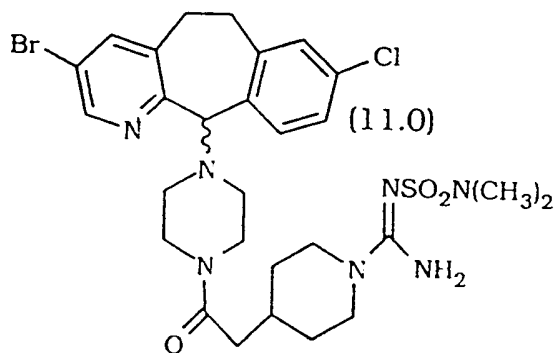
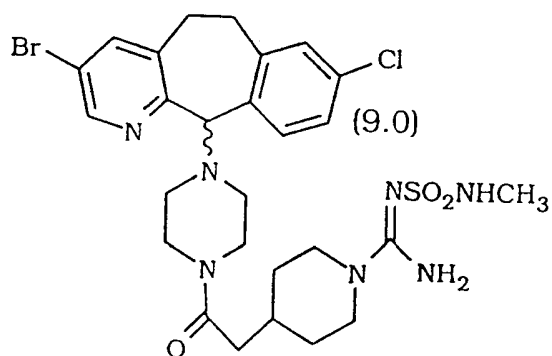
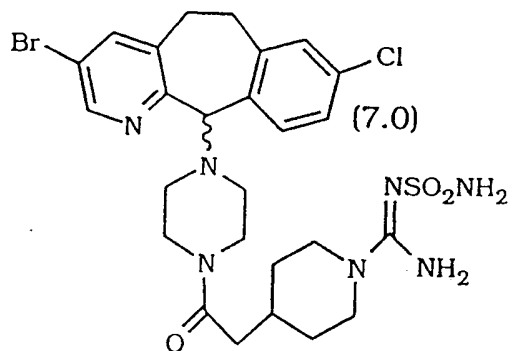
15. Sloučenina podle nároku 1 vybraná z:

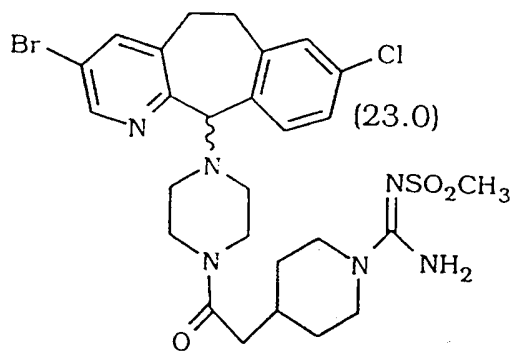
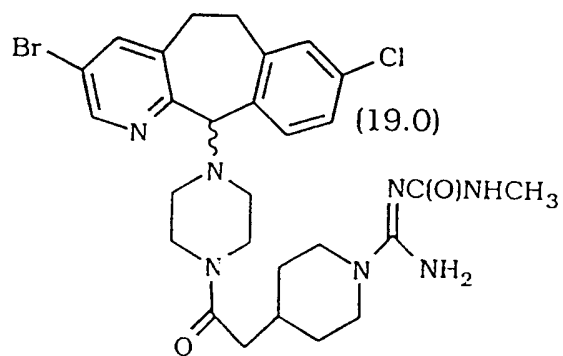
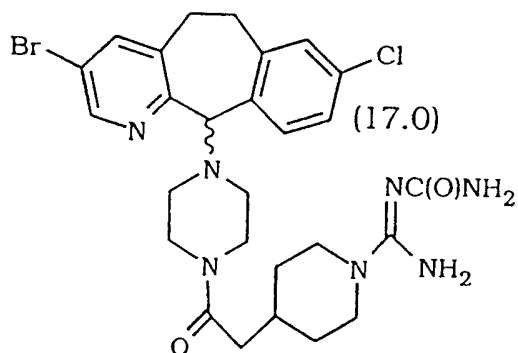
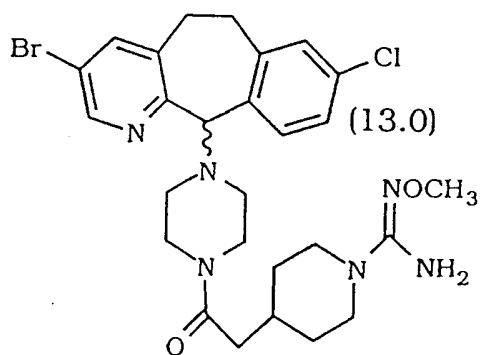


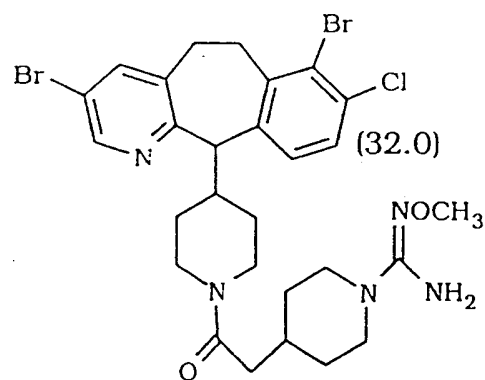
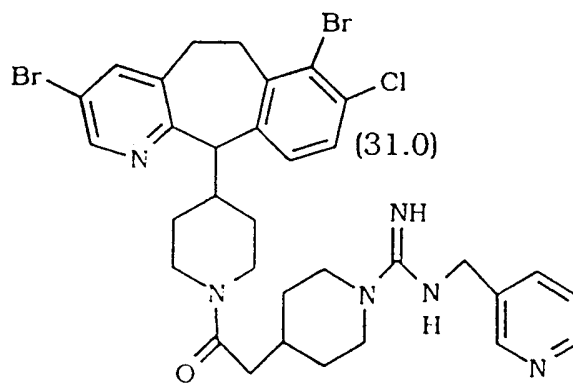
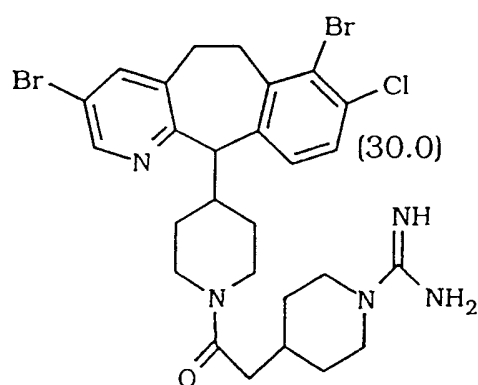
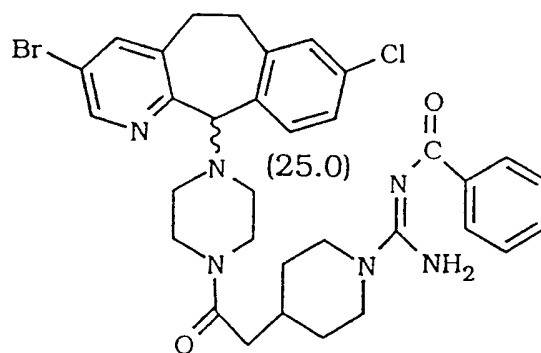


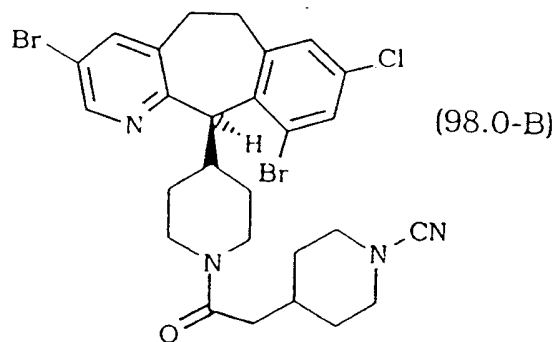
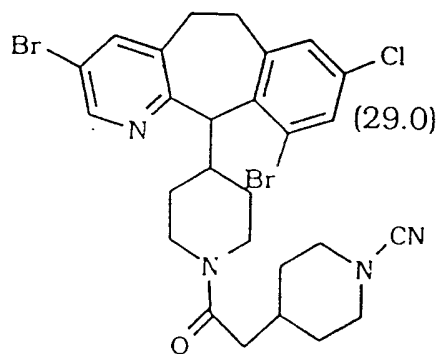
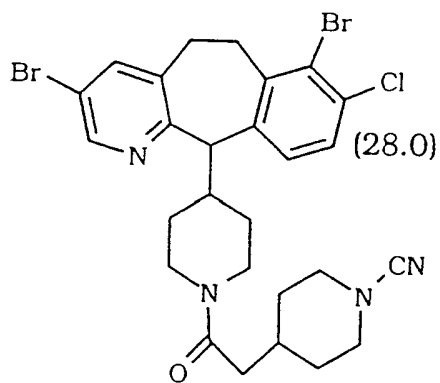
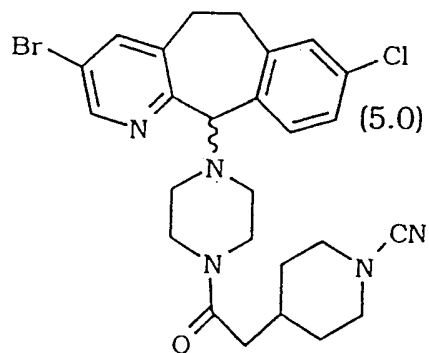


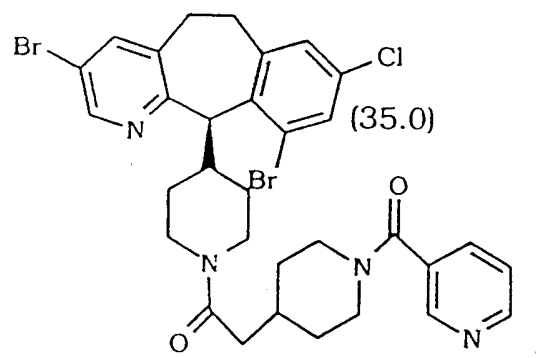
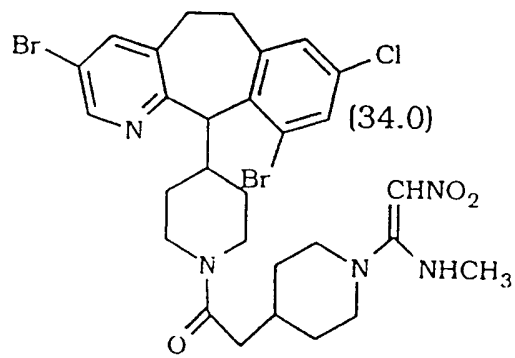
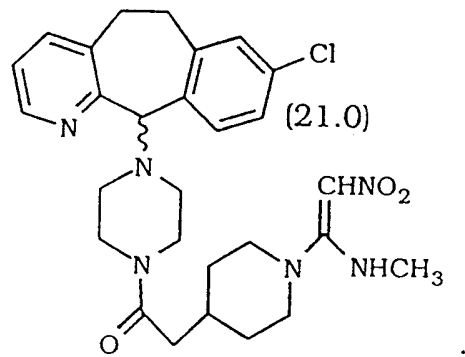
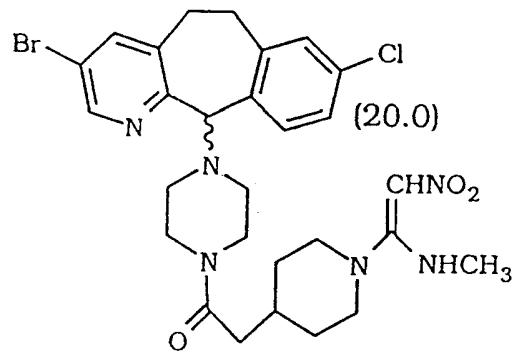


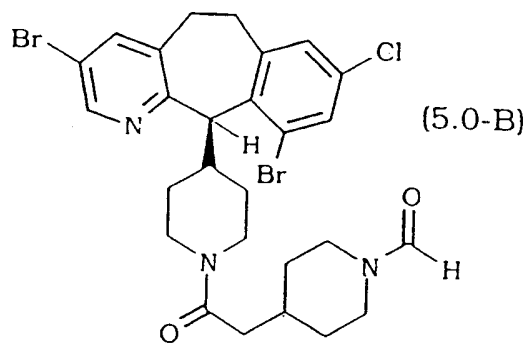
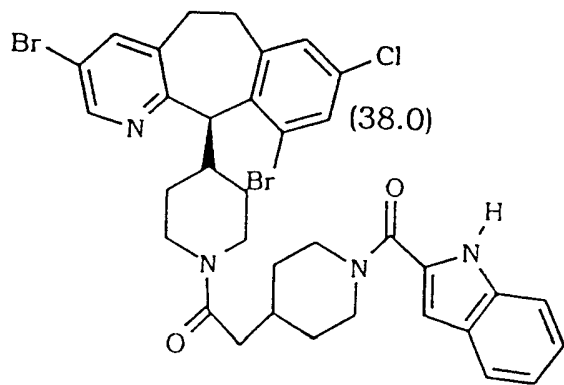
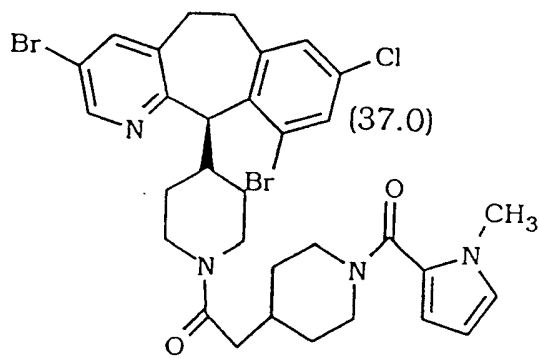
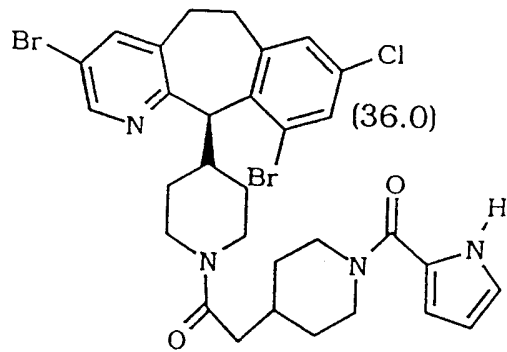


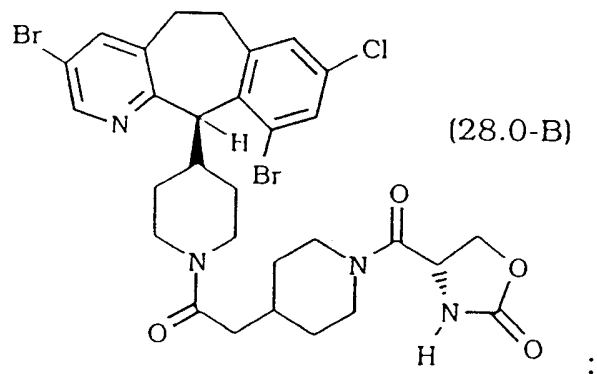
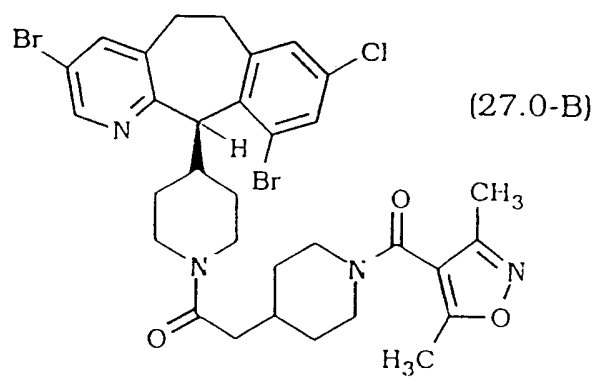
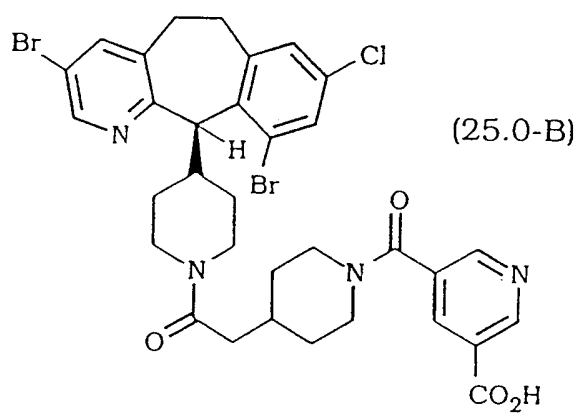
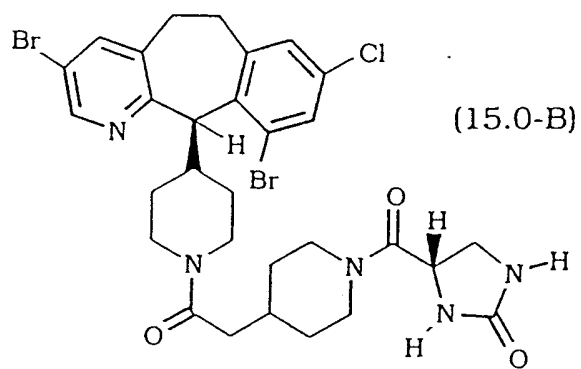


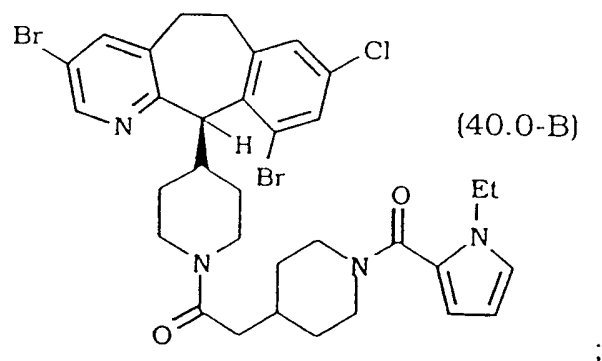
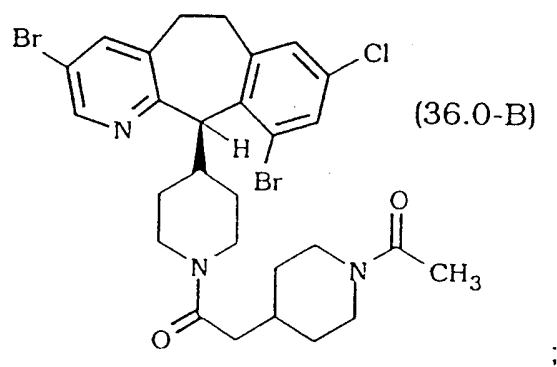
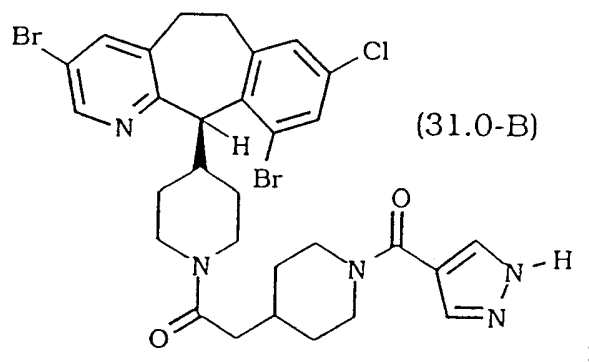
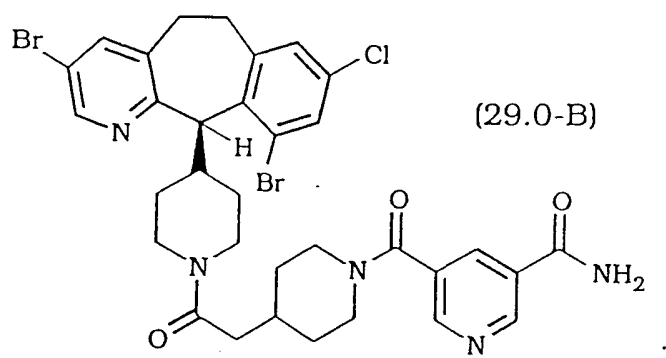


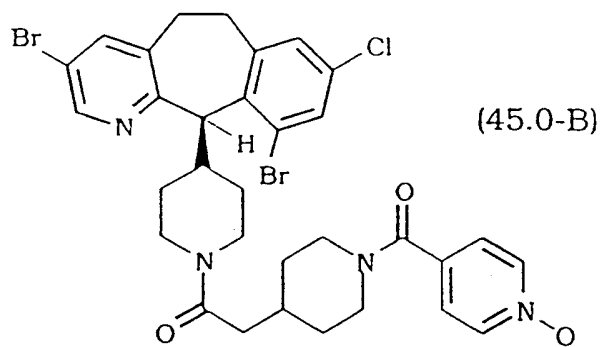
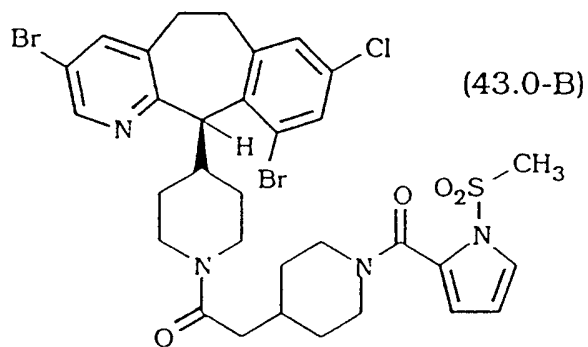
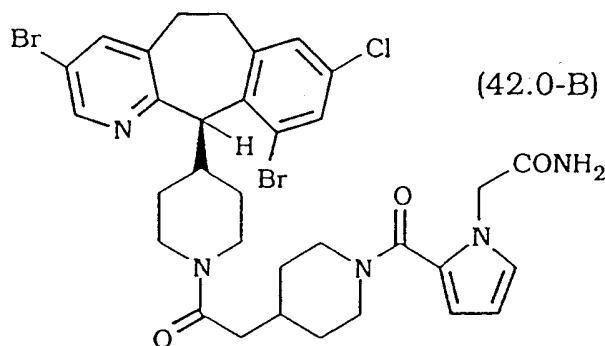
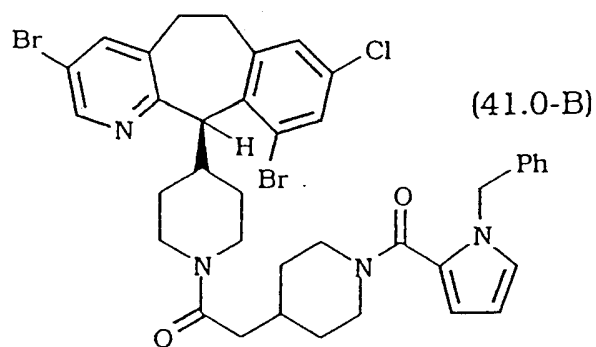


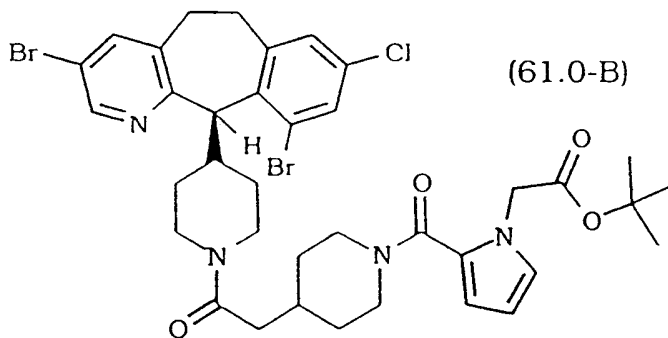
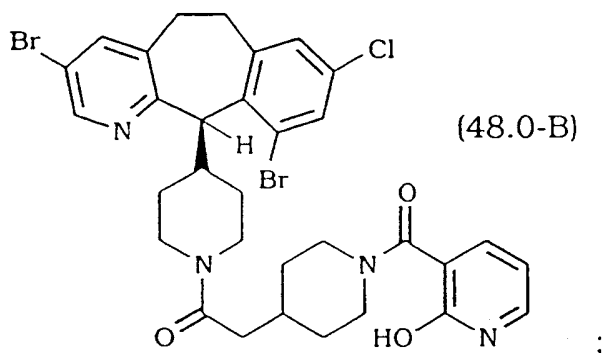
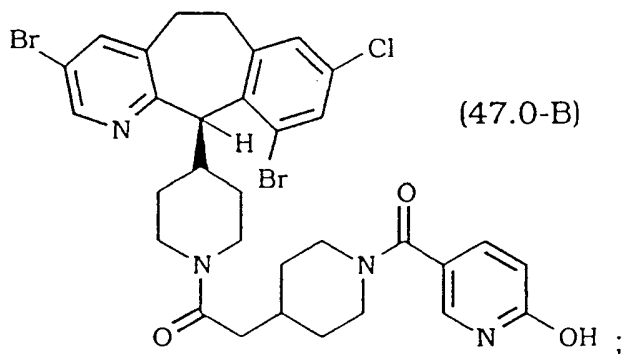
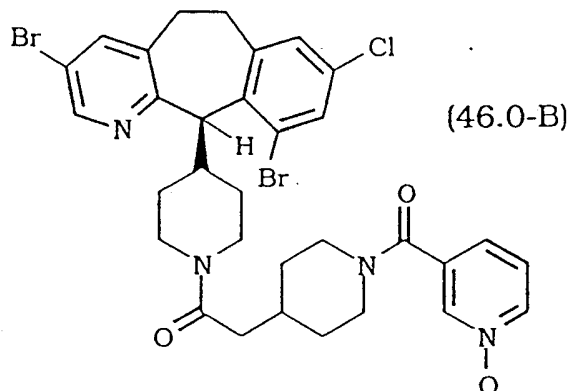


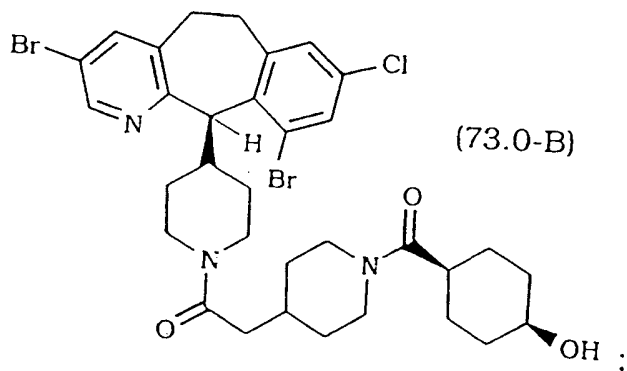
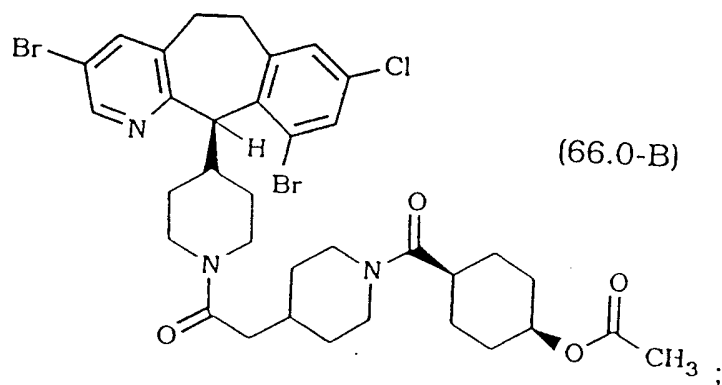
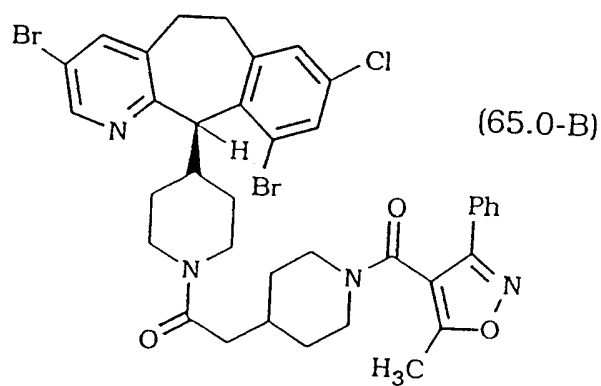
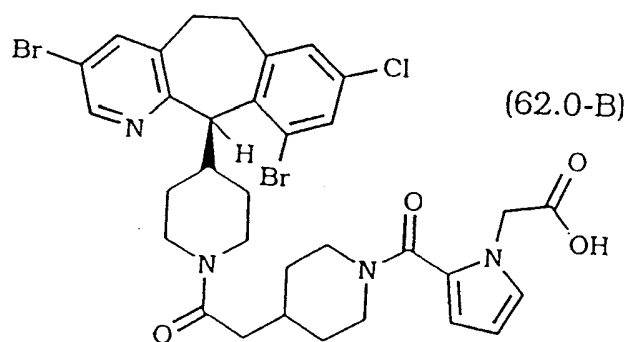


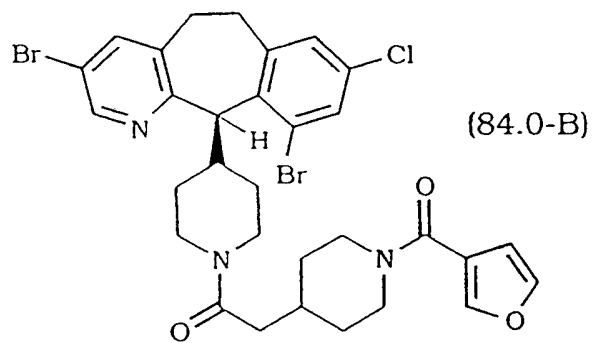
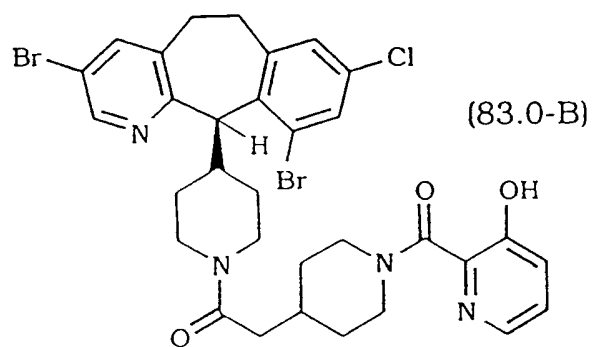
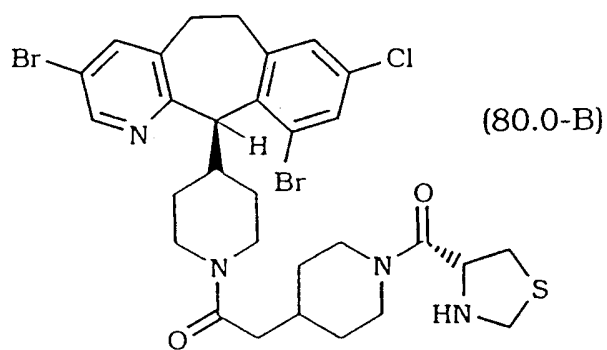
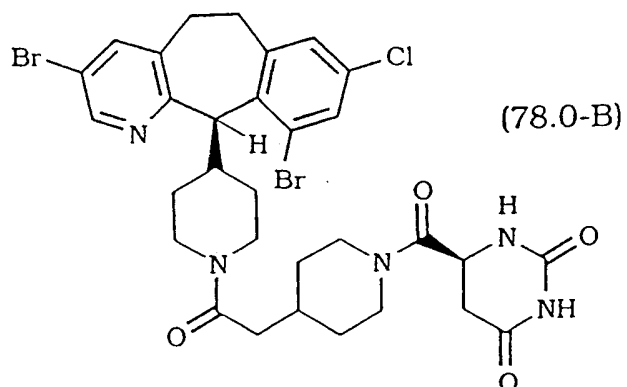


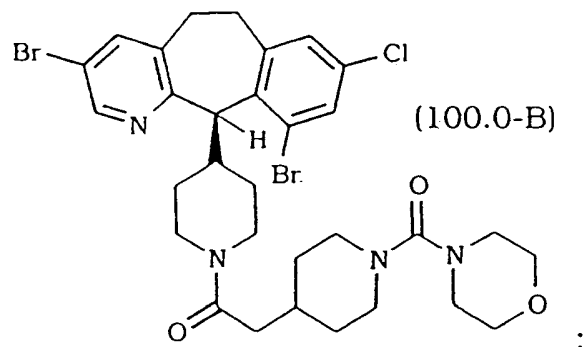
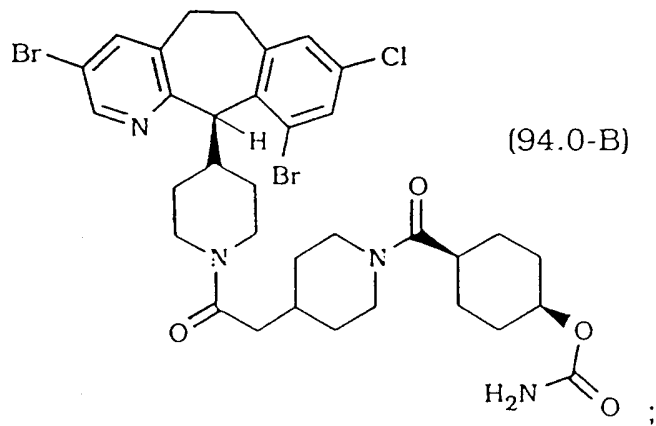
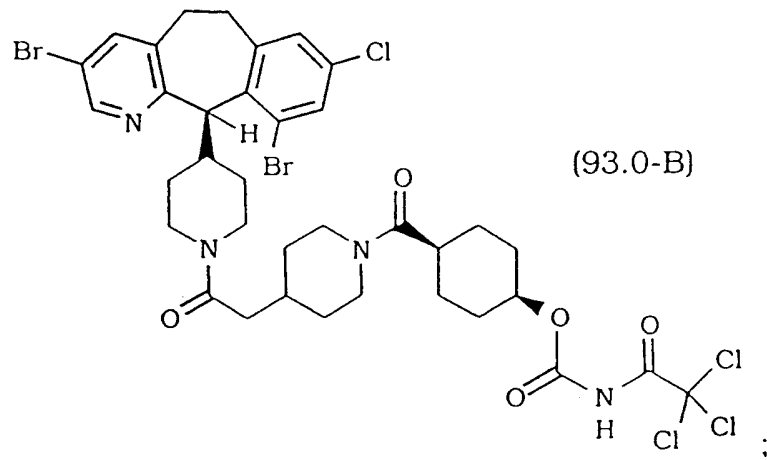
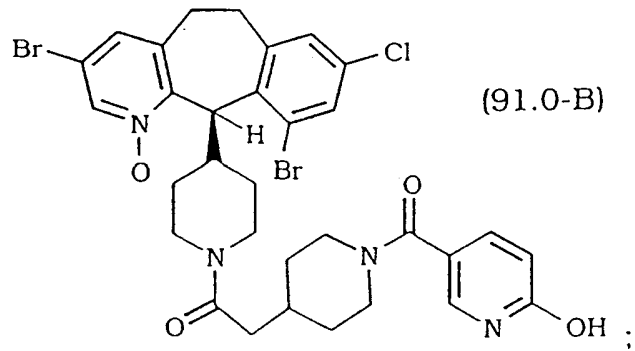


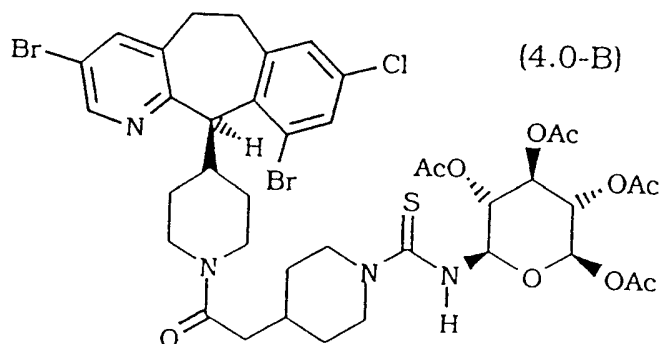
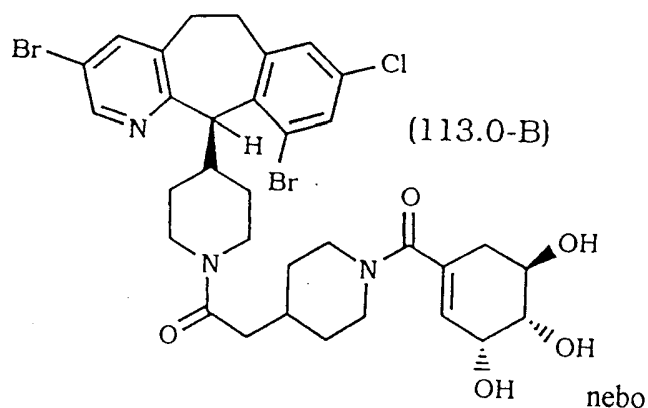




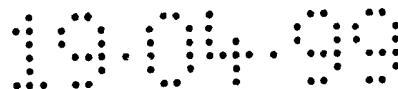








16. Způsob léčení nádorových buněk, vyznačující se tím, že se podává efektivní množství sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 15.
17. Způsob podle nároku 16, vyznačující se tím, že léčené buňky jsou pankreatické nádorové buňky, plicní rakovinové buňky, myeloidní leukemické nádorové buňky, folikulární nádorové buňky štítné žlázy, myelodysplastické nádorové buňky, epidermální rakovinové buňky, nádorové buňky močového měchýře, nádorové buňky tlustého střeva, prsní nádorové buňky a prostatické nádorové buňky.
18. Způsob inhibice farnesyl protein transferasy, vyznačující se tím, že se podává efektivní množství sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 15.



19. Farmaceutický přípravek, vyznačující se tím, že obsahuje efektivní množství sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 15 v kombinaci s farmaceuticky vhodným nosičem.
20. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 15 pro léčení nádorových buněk.
21. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 15 pro výrobu léčiva pro léčení nádorových buněk.
22. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 15 pro inhibici farnesyl protein transferasy.
23. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 15 pro výrobu léčiva pro inhibici farnesyl protein transferasy.

PATENTNÍ SERVIS  
Práha a.s.  
