

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

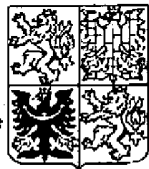
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1923-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06. 12. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.12.94, 24.06.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/9426029, 95/9512920**

(33) Země priority: **GB, GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 09. 97**
(Věstník č. 9/97)

(86) PCT číslo: **PCT/EP95/04889**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/19477**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 471/10

C 07 D 491/20

C 07 D 495/20

A 61 K 31/435

A 61 K 31/55

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce:

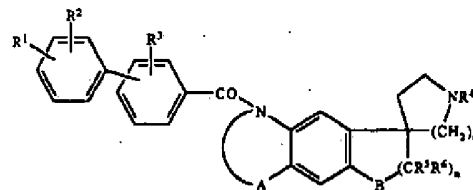
Gaster Laramie Mary, Harlow, GB;

King Francis David, Harlow, GB;

Wyman Paul Adrien, Harlow, GB;

(74) Zástupce:

**Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;**



(54) Název přihlášky vynálezu:

Tetracyklické spiro-sloučeniny, způsob jejich přípravy a použití jako 5HT1D receptorů

(57) Anotace:

Nové piperidinové deriváty obecného vzorce I, ve kterém mají R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A a B řadu specifických významů, m je 1, 2 nebo 3 a n je 1, 2 nebo 3, postup přípravy těchto sloučenin, farmaceutický prostředek obsahující tyto sloučeniny jako účinnou látku a použití těchto sloučenin jako léčiv pro léčení CNS poruch.

CZ 1923-97 A3

E.J.	0 4 9 5 0 5	00ŠLO	0 1. VII. 97	URAD PRŮMYSLového VLAŠTNICTVÍ	PŘÍL.
------	-------------	-------	--------------	-------------------------------------	-------

Tetracyklické spiro-sloučeniny, způsob jejich přípravy, farmaceutický prostředek a použití těchto sloučenin jako antagonistů 5HT_{1D} receptorů

Oblast techniky

Vynález se týká tetracyklických spiro-sloučenin, konkrétně piperidinových derivátů, způsobu přípravy těchto sloučenin, farmaceutického prostředku obsahujícího tyto sloučeniny a použití těchto sloučenin jako antagonistů 5HT_{1D} receptorů.

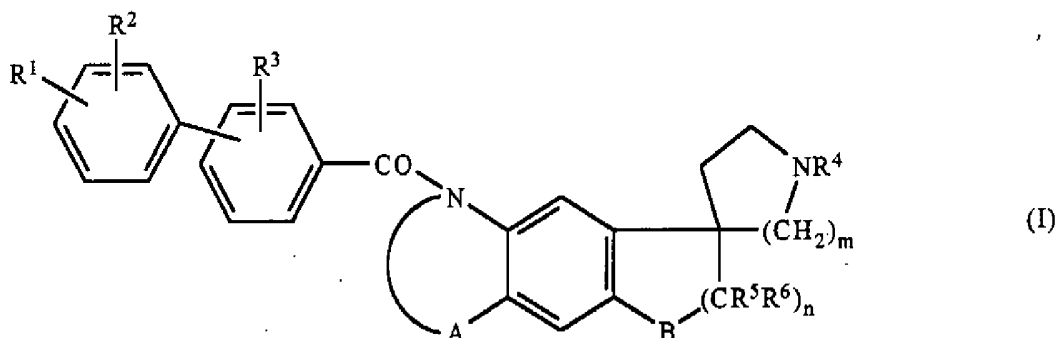
Dosavadní stav techniky

V EPA 0 533 266/7/8 se uvádí řada benzanilidových derivátů, o kterých se zde uvádí, že projevují účinnost antagonistů 5HT_{1D} receptorů. O těchto sloučeninách se zde dále uvádí, že je možno jich použít pro léčení různých CNS poruch.

Podstata vynálezu

Podle předmětného vynálezu byla vyvinuta skupina strukturně odlišných sloučenin, které projevují účinnost 5HT_{1D} antagonistů.

Podle prvního aspektu se předmětný vynález týká sloučenin dále uvedeného obecného vzorce I nebo solí nebo N-oxidů odvozených od těchto sloučenin :



ve kterém znamená :

R^1 atom vodíku, halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, CO-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxy skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyalkoxy skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkoxy skupinu obsahující v každé alkoxy-části 1 až 6 atomů uhlíku, acylovou skupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu, SR^9 , SOR^9 , SO_2R^9 , $SO_2NR^{10}R^{11}$, CO_2R^{10} , $NR^{10}SO_2R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $CO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}(CH_2)_pCO_2R^{11}$, $(CH_2)_pNR^{10}R^{11}$, $(CH_2)_pCONR^{10}R^{11}$, $(CH_2)_pNR^{10}COR^{11}$, $(CH_2)_pCO_2$ -alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, $CO_2(CH_2)_pOR^{10}$, $CONHNR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}CO_2R^{11}$, $NR^{10}CO(CH_2)_pNR^{10}R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $CR^{10}=NOR^{11}$, $CNR^{10}=NOR^{11}$,

ve kterých R^9 , R^{10} a R^{11} představují nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

p je 1 až 4,

nebo R^1 znamená případně substituovaný pětičlenný až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, dusík nebo

síru,

R^2 a R^3 nezávisle představují atom vodíku, halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkenylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkyl-O-alkylovou skupinu obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, acylovou skupinu, arylovou skupinu, acyloxy skupinu, hydroxy skupinu, nitro skupinu, trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu, CO_2R^{10} , $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$,

ve kterých R^{10} a R^{11} znamenají nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R^4 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R^5 a R^6 znamenají nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

A znamená skupinu $(CR^{13}R^{14})_q$,

ve které

q znamená 2, 3 nebo 4, a

R^{13} a R^{14} znamenají nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo A znamená skupinu $(CR^{13}R^{14})_{r-D}$,

ve které :

r znamená 0, 1, 2 nebo 3, a

D znamená kyslík, síru nebo skupinu $CR^{13}=CR^{14}$,

B znamená atom kyslíku, $CR^{15}R^{16}$ nebo NR^{17} ,

kde R^{15} , R^{16} a R^{17} znamenají nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo B znamená $S(O)_b$,

kde b je 0, 1 nebo 2,

m je 1, 2 nebo 3, a

n je 1, 2 nebo 3.

Uvedené alkylové skupinu, ať již vyskytující se samostatně nebo jako část jiných skupin, mohou být alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

Vhodně R^1 představuje atom vodíku, halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, CO-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxy skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyalkoxy skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkoxy skupinu obsahující v každé alkoxy-části 1 až 6 atomů uhlíku, acylovou skupinu, nitro skupinu, trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu, SR^9 , SOR^9 , SO_2R^9 , $SO_2NR^{10}R^{11}$, CO_2R^{10} , $NR^{10}SO_2R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $CO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}(CH_2)_pCO_2R^{11}$, $(CH_2)_pNR^{10}R^{11}$, $(CH_2)_pCONR^{10}R^{11}$, $(CH_2)_pNR^{10}COR^{11}$, $(CH_2)_pCO_2$ -alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, $CO_2(CH_2)_pOR^{10}$, $CONHNR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}CO_2R^{11}$, $NR^{10}CO(CH_2)_pNR^{10}R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $CR^{10}=NOR^{11}$, $CNR^{10}=NOR^{11}$, ve kterých R^9 , R^{10} a R^{11} představují nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a p je 1 až 4. Ve výhodném provedení jsou výhodnými skupinami kyanoskupina, CO-alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, $CR^{10}=NOR^{11}$, $(CH_2)_pNR^{10}COR^{11}$, CO_2R^{10} , $NR^{10}SO_2R^{11}$, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $CONHNR^{10}R^{11}$, $NR^{10}CO_2R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $CONHNR^{10}R^{11}$ nebo SO_2R^9 . Ve výhodném provedení podle vynálezu jsou alkylovými skupinami, ve významu R^{10} a R^{11} , methylová skupina a ethylová skupina.

V případě, že R^1 znamená pětičlenný až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, dusík nebo síru, potom mezi vhodné heterocyklické kruhové skupiny patří thienylová skupina, furylová skupina, pyrrolylová skupina, thiazolylová skupina, diazolylová skupina, imidazolylová skupina, oxazolylová skupina, thiazolylová skupina, oxadiazolylová skupina, isothiazolylová skupina, isoxazolylová skupina, thiadiazolylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidylová skupina a pyrazinylová skupina. Tyto heterocyklické kruhové skupiny mohou být spojeny ke zbývajícím částem molekuly prostřednictvím uhlíkového atomu nebo dusíkového atomu, v případě kdy je přítomen. Vhodnými substituenty pro tyto kruhové skupiny jsou R^2 a R^3 skupiny se stejným významem jako bylo uvedeno shora. Ve výhodném provedení R^1 představuje případně substituovanou triazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu nebo oxadiazolylovou skupinu. Podle nejvýhodnějšího provedení R^1 znamená případně substituovanou oxadiazolylovou skupinu. Mezi výhodné substituenty pro tyto oxadiazolylové skupiny je možno zařadit alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, jako je například methylová skupina nebo ethylová skupina, a $NR^{10}R^{11}$, se stejným významem jako bylo definováno shora, ve výhodném provedení znamenají v tomto případě R^{10} a R^{11} alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Podle nejvýhodnějšího provedení R^1 představuje 5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl skupinu nebo 5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl skupinu.

Vhodné R^2 a R^3 nezávisle představují atom vodíku, halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkenylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku,

alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
alkyl-O-alkylovou skupinu obsahující v každé alkylové části
1 až 6 atomů uhlíku, acylovou skupinu, arylovou skupinu,
acyloxyskupinu, hydroxyskupinu, nitroskupinu,
trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu, CO_2R^{10} ,
 $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, ve kterých R^{10} a R^{11} znamenají
nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až
6 atomů uhlíku. Ve výhodném provedení R^2 znamená atom vodíku
nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
zejména methylovou skupinu. Ve výhodném provedení R^3 znamená
atom vodíku.

Vhodně R^4 představuje atom vodíku nebo alkylovou
skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Ve výhodném
provedení R^4 znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo
ethylovou skupinu, nejvýhodněji R^4 znamená methylovou
skupinu. Ve výhodném provedení m je 2, čímž vzniká
spiro-piperidinový kruh.

Vhodně R^5 a R^6 znamenají nezávisle atom vodíku nebo
alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Ve
výhodném provedení R^5 a R^6 oba představují atom vodíku.

Vhodně A znamená skupinu $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$, ve které
 q znamená 2, 3 nebo 4, a R^{13} a R^{14} znamenají nezávisle atom
vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů
uhlíku, nebo A znamená skupinu $(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_{\text{r-D}}$, ve které
 r znamená 0, 1, 2 nebo 3, a D znamená kyslík, síru nebo
skupinu $\text{CR}^{13}=\text{CR}^{14}$. Ve výhodném provedení A znamená $(\text{CH}_2)_2$
nebo $(\text{CH}_2)_3$.

Vhodně B znamená atom kyslíku, $CR^{15}R^{16}$ nebo NR^{17} , kde R^{15} , R^{16} a R^{17} znamenají nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo B znamená $S(O)_b$, kde b je 0, 1 nebo 2. Ve výhodném provedení B znamená atom kyslíku nebo síry, nejvýhodněji B znamená atom kyslíku.

Vhodně n znamená 1, 2 nebo 3, ve výhodném provedení n je 1.

Mezi zejména výhodné sloučeniny podle předmětného vynálezu patří následující látky :

1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],

2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]-chinolin-3,4'-piperidin],

5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

1'-ethyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],

1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],

5-(4'-(5-dimethylamino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-methyl-bifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

1'-methyl-5-[4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

2,3-dihydro-1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-kyano-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-(4'-acetyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-(4'-(1-(methoxyamino)ethyl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-(4'-acetamidomethyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
3,5,6,7,8,9-hexahydro-1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[2H-furo[2,3-h]benzazepin-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
2,3-dihydro-1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-(2,2'-dimethyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo(2,3-f]-

indol-3,4'-piperidin],

5-(2,3'-dimethyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],

1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(4-methylthiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

5-(4'-methoxykarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

5-(5'-methoxykarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

5-[4'-(methansulfonamino)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

5-(4'-hydrazinkarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

1'-ethyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],

1'-methyl-5-(2'-methyl-5'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],

5-(4'-karboxamido-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

5-(4'-acetamido-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]-chinolin-3,4'-piperidin],

2,3,5,6,7,8-hexahydro-5-(4'-methansulfonamino-2'-methyl-

bifenyl-4-karbonyl)-1'-methylspiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[thiofeno-[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1,2,3,5,6,7-hexahydro-1'-methyl-1-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[indeno-[5,6-b]pyrrole-7,4'-piperidin],
5-[4'-(N-methansulfonyl-N-methylamino)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-(dimethylaminosulfonyl)bifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-(methansulfonyl)bifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-(N,N-dimethylkarbamoylamino)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-(ethoxykarbonylamino)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-(4,5-dimethyl-1,2,4-triazol-3-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],
1'-methyl-6-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-bifenyl-4-karbonyl]-2,3,7,8-tetrahydrospiro[4H-pyrano-[2,3-f]indol-4,4'-piperidin],
1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],
5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-1'-n-propyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],

1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyloxazol-2-yl)biphenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(3-methylisoxazol-5-yl)biphenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methylisoxazol-3-yl)biphenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(4'-(5-dimethylamino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-methylbiphenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidin],
2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(4'-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2'-methylbiphenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidin],
2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(4'-methoxykarbonyl-2'-methylbiphenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidin],
2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(4'-hydrazinokarbonyl-2'-methylbiphenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidin],
2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)biphenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-pyrazinylbiphenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)biphenyl-4-karbonyl]-1-oxo-2,3,6,7-tetrahydrospiro[thiofeno[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1'-ethyl-5-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-biphenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-[2'-methyl-4'-(1-methylimidazol-2-yl)biphenyl-

4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-[2'-methyl-4'-(1-methylimidazol-5-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-(5-hydroxymethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)-1'-oxo-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-[2'-methyl-4'-(1,2,4-triazin-3-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
2,3,6,7,8,9-hexahydro-1'-methyl-6-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[4H-pyrano[2,3-g]chinolin-4,4'-piperidin],
1'-ethyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-1'-oxo-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1'-ethyl-5-[4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1'-ethyl-5-(4'-hydrazinokarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-(acetylhydrazinkarbonyl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-ethyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-(5-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2'-methylbifenyl-4-

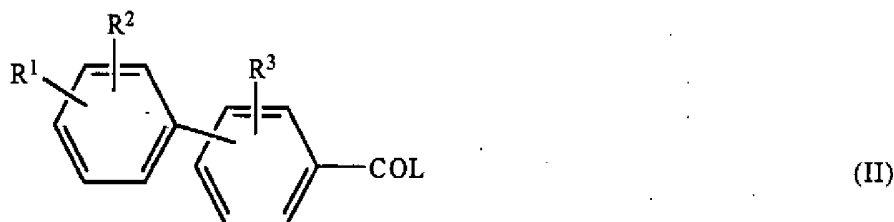
karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-(2-(N,N-dimethylamino)acetamido)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-(ethoxykarbonylamino)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-ethyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-(acetylhydrazinkarbonyl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],
5-(4'-(5-methylfuran-2-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

Výhodnými solemi sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I jsou farmaceuticky přijatelné soli. Mezi tyto soli patří adiční soli s kyselinami, jako jsou například hydrochloridy, hydrobromidy, fosfáty, acetáty, fumaráty, maleáty, vínany, citronany, oxaláty, methansulfonáty a p-toluensulfonáty.

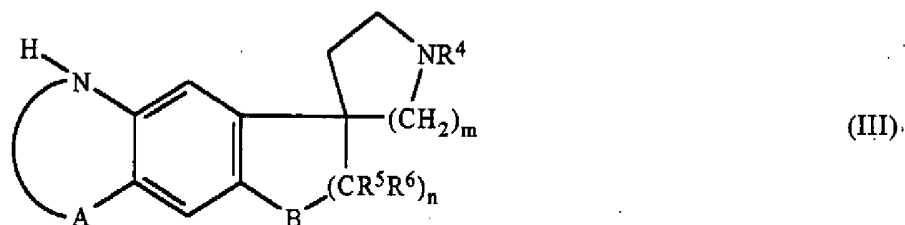
Některé sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I jsou schopné existovat ve stereoisomerních formách. V této souvislosti je třeba poznamenat, že do rozsahu předmětného vynálezu náleží všechny geometrické a optické isomery výše uvedených sloučenin obecného vzorce I a směsi těchto látek včetně racemátů. Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží tautomery a směsi těchto výše uvedených sloučenin podle vynálezu.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je postup přípravy výše uvedených sloučenin obecného vzorce I, přičemž podstata tohoto postupu spočívá v tom, že zahrnuje :

(a) reakci sloučeniny obecného vzorce II :



ve kterém mají R^1 , R^2 a R^3 stejný význam jako bylo uvedeno v souvislosti se sloučeninou obecného vzorce I, a L znamená odštěpitelnou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce III :



ve které R^4 , R^5 , R^6 , A, B, $\underline{m}$ a $\underline{n}$ mají stejný význam jako bylo uvedeno v souvislosti se sloučeninou obecného vzorce I, přičemž potom následuje v libovolném pořadí :

- * převedení sloučeniny obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I,
- * příprava farmaceuticky přijatelné soli.

Mezi vhodné aktivované deriváty kyseliny karboxylové obecného vzorce II patří acylhalogenidy a anhydridy kyselin. Aktivované sloučeniny obecného vzorce II je možno rovněž

přípravit reakcí odpovídající karboxylové kyseliny s adičním reakčním činidlem, jako je například karbonyldiimidazol, dicyklohexylkarbodiimid nebo difenylfosforylazid. Ve výhodném provedení je výše uvedenou skupinou L halogen, zejména chlor.

Sloučenina výše uvedeného obecného vzorce II reaguje se sloučeninou výše uvedeného obecného vzorce III obvykle v inertním organickém rozpouštědle, jako je například DMF, THF nebo dichlormethan, přičemž tato reakce se obvykle provádí při teplotě okolí nebo při teplotě zvýšené v přítomnosti bazické látky, jako je například hydroxid alkalického kovu, triethylamin nebo pyridin.

Meziprodukty výše uvedeného obecného vzorce II je možno připravit standardními postupy, běžně známými z dosavadního stavu techniky, viz například výše uváděné EPA 533266/7/8. Určité meziprodukty obecného vzorce III představují nové sloučeniny, přičemž tyto nové sloučeniny představují další aspekt předmětného vynálezu.

V alternativním provedení L znamená skupinu tvořící ester, jako například takového typu, že takto získaný výsledný ester obecného vzorce II může potom reagovat se sloučeninou obecného vzorce III v přítomnosti organohlinitého reakčního činidla, jako je například trimethylaluminium. Tyto reakce se obvykle provádí v přítomnosti inertního rozpouštědla, jako je například toluen.

Pro odborníky pracující v daném oboru je zřejmé, že v některých případech může přicházet v úvahu chránit určité reaktivní substituenty během provádění některých výše

uvedených postupů. V tomto případě je možno použít běžných standardních metod chránění těchto skupin a odstraňování chránících skupin z dosavadního stavu techniky. Například je možno uvést, že primární aminy je možno chránit ve formě ftalimidových derivátů, benzylových derivátů, benzyloxykarbonylových derivátů nebo tritylových derivátů. Tyto skupiny je možno odstranit běžnými postupy známými z dosavadního stavu techniky.

Skupina karboxylové kyseliny může být chráněna jako esterová skupina. Aldehydové nebo ketonové skupiny mohou být chráněny jako acetaly, ketaly, thioacetaly nebo thioketaly. Odstranění chránících skupin je možno provést za použití standardních podmínek.

O 5HT_{1D} antagonistech, a zejména sloučeninách podle předmětného vynálezu, se předpokládá, že jsou použitelné při léčení CNS poruch, jako jsou například poruchy nálady, včetně depresí, přechodných poruch a dystymie, úzkostné stavy, včetně generalizované úzkosti, panické stavy, agorafobie, sociální fobie, obsesivní nutkavé poruchy a post-traumatické stresové poruchy, poruchy paměti, včetně demence, amnetické poruchy a zhoršování paměti ssouvisící se stárnutím, a poruchy stravovacích návyků, včetně anorexie a bulimie. Mezi další CNS poruchy je možno zařadit motorické poruchy, jako je například Parkinsonova nemoc, demence při Parkinsonově nemoci, Parkinsonismus vyvolaný neuroleptickými poruchami a tarditivní dyskineze, a rovněž tak i další psychiatrické poruchy.

Tyto 5HT_{1D} antagonisty, a zejména sloučeniny podle předmětného vynálezu, mohou být rovněž použity pro léčení endokrinních poruch, jako je například hyperprolaktinémie,

při léčení vasospasmu (zejména cerebrální vaskulatury) a hypertenze, a rovněž tak při léčení poruch v gastrointestinálním traktu, kde ovlivňují motilitu a sekreci. Tyto sloučeniny je možno rovněž použít při léčení sexuálních dysfunkcí a hypotermie.

Vzhledem k výše uvedenému do rozsahu řešení podle předmětného vynálezu rovněž náleží použití sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I nebo fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů odvozených od těchto sloučenin při terapii.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží použití sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I nebo fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů odvozených od těchto sloučenin při léčení výše uvedených poruch.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je použití sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů odvozených od těchto sloučenin pro přípravu léčiva pro léčení výše uvedených poruch.

Podle dalšího aspektu se předmětný vynález týká způsobu léčení výše uvedených poruch, jehož podstata spočívá v tom, že se pacientovi, který potřebuje toto léčení podává účinné množství sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu odvozeného od této sloučeniny.

Zejména se předmětný vynález týká použití sloučenin uvedeného obecného vzorce I nebo fyziologicky přijatelných solí nebo solvátů odvozených od těchto sloučenin pro léčení

nebo profylaxi deprese.

Pro odborníky pracující v daném oboru bude zejména oceňováno, že tyto sloučeniny podle předmětného vynálezu, je možno výhodně použít v kombinaci s jedním nebo více dalšími terapeutickými činidly, jako jsou například různá odlišná antidepresíva.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží farmaceutické prostředky, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od této sloučeniny a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

Tento farmaceutický prostředek podle předmětného vynálezu, který je možno připravit smícháním, výhodně při teplotě okolí a atmosférickém tlaku, je zejména přizpůsobený pro perorální, parenterální a rektální podání nebo aplikaci, a jako takový může být ve formě tablet, kapslí, perorálních kapalných přípravků, prášků, granulí, pastilek, rekonstituovatelných prášků, roztoků pro injekce nebo infuze nebo ve formě suspenzí nebo čípků. Obecně výhodné jsou prostředky pro perorální podání.

Tablety a kapsle pro perorální podávání se obvykle připravují v jednotkové dávkové formě, přičemž mohou obsahovat běžná vehikula, jako jsou například pojivové látky, plniva, tabletační mazívkové látky, dezintegranti, činidla a přijatelná smáčecí činidla. Tablety je možno opatřit povlakem, přičemž se použije běžných metod podle dosavadního stavu techniky.

Perorální kapalně prostředky mohou mít formu například vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulzí, syrupů

nebo elixírů, nebo je možno je připravit ve formě suchých produktů, které se potom před použitím rozředí vodou nebo jiným vhodným vehikulem. Tyto kapalně přípravky mohou obsahovat běžně používaná aditiva, jako jsou například suspendační činidla, emulgační činidla, nevodná vehikula (mezi které je možno zařadit jedlé oleje), konzervační přísady a popřípadě aromatizační přísady nebo barviva.

Pro parenterálního podávání se připravuje rovněž kapalná jednotková dávková forma, přičemž se při této přípravě použije vhodná účinná sloučenina podle předmětného vynálezu nebo farmaceuticky přijatelná sůl odvozená od této sloučeniny a sterilní vehikulum. Tato sloučenina může být podle použitého vehikula a požadované koncentrace buďto suspendována nebo rozpuštěna v tomto vehikulu. Při přípravě roztoků pro parenterální podávání je možno tuto účinnou sloučeninu rozpustit na formu vhodnou pro injekce ve vhodném vehikulu a potom před plněním do vhodných ampulí a zapečetěním tyto roztoky sterilizovat zfiltrováním. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu je možno v tomto vehikulu rozpustit taková činidla, jako jsou lokální anestetika, konzervační přísady a tlumící činidla. Ke zvýšení stability je možno tyto prostředky zmrazit po naplnění do zkumavek a vodu odstranit za sníženého tlaku. Parenterální suspenze se připraví v podstatě stejným způsobem s tím rozdílem, že se účinná sloučenina suspenduje v použitém vehikulu místo toho aby byla rozpuštěna, přičemž sterilizaci není možno provést filtrací. Tyto sloučeniny je možno sterilizovat vystavením působení ethylenoxidu před suspendováním ve sterilním vehikulu. Ve výhodném provedení se do prostředku podle uvedeného vynálezu vpraví povrchově aktivní látka nebo smáčecí činidlo k usnadnění rovnoměrného rozdělení sloučeniny.

Tyto prostředky mohou obsahovat 0,1 % hmotnostní až 99 % hmotnostních účinné látky, ve výhodném provedení podle vynálezu 10 % až 60 % hmotnostních účinné látky, což závisí na způsobu podávání.

Dávka sloučeniny, která je použita pro léčení výše uvedených poruch se obvykle mění podle vážnosti poruchy, hmotnosti pacienta a podle dalších podobných faktorů. Ovšem všeobecně je možno aplikovat vodítko, že vhodná jednotková dávka se pohybuje v rozmezí od 0,05 miligramu do 1000 miligramů, podle vhodnějšího provedení v rozmezí od 1,0 miligramu do 200 miligramů účinné látky, přičemž tato jednotková dávka může být podávána více než jednou za den, například dvakrát denně nebo třikrát denně. Toto léčení je možno aplikovat po dobu řady týdnů nebo měsíců.

Příklady provedení vynálezu

Tetracyklické spiro-sloučeniny, způsob jejich přípravy a použití společně s jejich účinností při testování budou v dalším blíže objasněny s pomocí konkrétních následujících příkladů provedení, které jsou ovšem pouze ilustrativní a nijak neomezuji rozsah předmětného vynálezu.

P ř í p r a v a 1

Postup přípravy 4-(hydroxymethyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

Podle tohoto provedení byl k roztoku obsahujícími ethylester kyseliny 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-pyridinkarboxylové (v množství 10,0 mililitrů, 0,061 mol) v THF (200 mililitrů), přidán za udržování teploty pod 25 °C lithiualuminiumhydrid (v množství 2,76 gramu, což je 0,073 molu). Po promíchání, které bylo prováděno po dobu dalších 15 minut byly postupně přidány voda (2,76 mililitru), 10 %-ní roztok hydroxidu sodného NaOH (4 mililitry) a voda (4 mililitry), přičemž takto připravená směs byla zfiltrována. Filtrát byl usušen (síranem sodným Na₂SO₄) a odpařen ve vakuu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě jantarově zbarveného oleje, který při stání ztuhl.

Výtěžek : 6,30 gramu (81 %).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

5,63 (m, 1H),	4,01 (s, 2H),	2,94 (m, 2H),
2,55 (t, 2H),	2,35 (s, 3H),	2,20 (m, 2H).

P ř í p r a v a 2

Postup přípravy 4-(2-jodfenoxymethyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

Při tomto postupu byly 4-(hydroxymethyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (D1, 5,36 gramu, 0,044 mol), 2-jodfenol (v množství 7,80 gramu, což je 0,035 mol) a trifenylfosfin (11,6 gramu, 0,044 mol) promíchávány v suchém THF (200 mililitrů) pod atmosférou argonu přičemž byl přidán po částech diethylester kyseliny azodikarboxylové (7,0 mililitrů, což je 0,044 molu). Takto získaný roztok byl

potom promícháván po dobu 1 hodiny, načež byl zkoncentrován, zředěn ethylesterem kyseliny octové a extrahován zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Vzniklý extrakt byl zalkalizován (za použití nasyceného roztoku uhličitanu draselného K_2CO_3) a extrahován ethylesterem kyseliny octové. Tento organický extrakt byl potom sušen (za pomoci síranu sodného Na_2SO_4) a odpařen, čímž byl získán hnědý olejový produkt. Přечиštěním chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž eluování bylo provedeno za použití 0-10 % směsi methanol/chloroform (gradientová eluce), byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě jantarově zbarveného oleje.

Výtěžek – 7,65 gramu (65 %).

^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

7,76 (dd, 1H),	7,27 (m, 1H),	6,81 (dd, 1H),
6,68 (td, 1H),	5,84 (m, 1H),	4,47 (s, 2H),
2,99 (m, 2H),	2,58 (t, 2H),	2,4-2,25 (m, 5H).

P ř í p r a v a 3

Postup přípravy 2,3-dihydro-1'-methylspiro[benzofuran-3,4'-piperidinu].

Podle tohoto postupu byly 4-(2-jodfenoxymethyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (D2, v množství 8,72 gramu, což je 0,026 molu) a AIBN (0,20 gramu, 0,0012 molu) promíchávány při teplotě varu pod zpětným chladičem a pod atmosférou argonu v prostředí benzenu (500 mililitrů), načež byl přidán tributylcínhydrid (v množství 14,3 mililitru, což je 0,053 molu), přičemž tento přídavek byl prováděn po kapkách v benzenu (100 mililitrů) během intervalu 1 hodiny. Takto získaná reakční směs byla promíchávána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu další 4,5 hodiny, načež byla ochlazena a odpařena. Vzniklý zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu a potom extrahován zředěným roztokem kyseliny

chlorovodíkové. Takto získaný extrakt byl zalkalizován (nasyceným roztokem uhličitanu draselného) a extrahován ethylesterem kyseliny octové. Organický extrakt byl usušen (síranem sodným) a odpařen, čímž byla připravena hnědá pevná látka, která byla zpracována chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi 0-8 % methanolu/chloroformu (gradientová eluce) a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě světle žluté pevné látky.

Výtěžek : 3,86 gramu (60m%).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,15 (m, 2H),	6,88 (t, 1H),	6,79 (d, 1H),
4,35 (s, 2H),	2,87 (m, 2H),	2,33 (s, 3H),
2,02 (m, 4H),	1,78 (m, 2H).	

P ř í p r a v a 4

Postup přípravy 2,3-dihydro-1'-methyl-5-nitrospiro[benzofuran-3,4'-piperidinu].

Podle tohoto postupu byl 2,3-dihydro-1'-methylspiro[benzofuran-3,4'-piperidin] (D_3 , v množství 2,72 gramu, 0,013 mol) rozpuštěn v anhydridu kyseliny octové (40 mililitrů) a tato reakční směs byla promíchána, potom byla ponechána stát na ledové vodní lázni, načež byl přidáván po částech trihydrát dusičnanu mědi, což probíhalo 1 hodinu. Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 16 hodin, načež byla nalita do roztoku uhličitanu sodného, zpracována přebytkovým množstvím roztoku amoniaku a extrahována ethylacetátem. Získaný extrakt byl usušen (za pomoci síranu sodného) a odpařen, čímž byl připraven hnědý olej, který byl potom přečištěn chromatografickým postupem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 0-5 % směsi methanol/dichlormethan (gradientová eluce) a tímto postupem

byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě žluto-hnědé pevné látky.

Výtěžek : 1,63 gramu (79 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,11 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 6,83 (d, 1H),
4,53 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,34 (s, 3H),
2,02 (m, 4H), 1,81 (m, 2H).

P ř í p r a v a 5

Postup přípravy 5-amino-2,3-dihydro-1'-methylspiro[benzofuran-3,4'-piperidinu].

Podle tohoto postupu byl 2,3-dihydro-1'-methyl-5-nitrospiro[benzofuran-3,4'-piperidin] (D_4 , v množství 0,98 gramu, 4,0 mmolu) hydrogenován za použití 10 %-ního paládía na aktivním uhlí (0,18 gramu v ethanolu (50 mililitrů) po dobu 6 hodin. Potom byl použitý katalyzátor odfiltrován na křemelině a filtrát byl odpařen a zpracován chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi 0-25 % methanolu/chloroformu (gradientová eluce) a tímto postupem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě krémově zbarvené pevné látky.

Výtěžek : 0,52 gramu (60 %).

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

6,42 (m, 2H), 6,33 (dd, 1H), 4,22 (s, 2H),
~~2,84 (d, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (t, 2H),~~
1,82 (td, 2H), 1,61 (d, 2H).

P ř í p r a v a 6

Postup přípravy 6-(kyanomethyl)-2,3-dihydro-1'-methyl-5-nitrospiro[benzofuran-3,4'-piperidinu].

Při provádění postupu podle tohoto provedení byly 2,3-dihydro-1'-methyl-5-nitrospiro[benzofuran-3,4'-piperidin] (D4, v množství 0,70 gramu, což je 2,8 mmolu) a 4-chlorfenoxyacetonitril (v množství 0,90 gramu, což je 5,4 mmolu) rozpuštěny v suchém DMF (15 mililitrů) a tato směs byla přidána do t-butoxidu draselného (1,60 gramu, 14,3 mmolu). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána pod atmosférou argonu po dobu 6 hodin, načež byla zředěna vodou (150 mililitrů), okyselena (5 M kyselinou chlorovodíkovou) a promyta ethylacetátem. Potom byla tato směs zalkalizována (nasyceným roztokem uhličitanu draselného K_2CO_3) a extrahována ethylacetátem. Takto získaný extrakt byl usušen (síranem sodným) a odpařen, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina stále ještě obsahující určitý podíl spirocyklické nasycené látky.

Výtěžek : asi 30 % (NMR).

^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

8,05 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,56 (s, 2H),
4,19 (s, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,34 (s, 3H),
2,1-1,7 (m, 6H).

P ř í p r a v a 7

Postup přípravy 2,3-dihydro-1'-methylspiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidinu].

Při provádění tohoto postupu byl 6-(kyanomethyl)-2,3-dihydro-1'-methyl-5-nitrospiro[benzofuran-3,4'-piperidin] (D6, v množství 0,35 gramu, což je 1,2 mmolu) hydrogenován při tlaku vodíku 345 kPa za použití 10 %-ního paládia na aktivním uhlí (0,30 gramu) ve směsi ethanolu (18 mililitrů), vody (2 mililitry) a kyseliny octové (0,15 mililitru), což bylo prováděno po dobu 24 hodin. Použití katalyzátor byl potom zfiltrován na křemelině a filtrát byl

odpařen do sucha. Získaný produkt byl zpracován chromatografickým postupem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi 0-12 % methanol/chloroformu (gradientová eluce) a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě světle oranžové pevné látky.

Výtěžek : 0,020 gramu (10 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,70 (b, 1H),	7,18 (m, 2H),	6,99 (s, 1H),
6,43 (m, 1H),	4,40 (s, 2H),	3,05 (m, 2H),
2,46 (s, 3H),	2,3 - 1,7 (m, 6H).	

P ř í p r a v a 8

Postup přípravy 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo-[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Podle tohoto postupu byl 2,3-dihydro-1'-methylspiro-[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin] (D7, v množství 0,056 gramu, což je 0,23 mmolu) promícháván v kyselině octové (v množství 5 mililitrů) načež byl přidán kyanoborohydrid (0,044 gramu, což je 0,70 mmolu), přičemž tento přídatek byl prováděn po částech během intervalu 10 minut. Takto získaný roztok byl potom promícháván po dobu 2 hodin, načež byl zředěn vodou (20 mililitrů), zalkalizován nasyceným roztokem uhličitanu draselného a extrahován ethylacetátem. Získaný extrakt byl usušen (za pomoci síranu sodného) a odpařen, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,030 gramu (53 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

6,61 (s, 1H),	6,46 (s, 1H),	4,31 (s, 2H),
3,53 (t, 2H),	2,96 (t, 2H),	2,9 (m, 3H),
2,33 (s, 3H),	1,99 (m, 4H),	1,74 (m, 2H).

P ř í p r a v a 8

Alternativní příprava

Postup přípravy 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo-[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

(a) Při tomto postupu byla promíchávána suspenze, která obsahovala práškový 1-acetyl-6-brom-2,3-dihydro-1H-indol-5-ol (viz publikace : *Tetrahedron*, 1973, 299 (8), 115) (v množství 19 gramů, což je 0,074 molu) v suchém THF (1700 mililitrů), při teplotě místnosti a pod atmosférou dusíku a potom byla tato suspenze zpracována trifenylofosfinem (19,6 gramu, 0,075 molu) a 1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-methanolem (viz. publikace *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 545) (v množství 9,5 gramu, což je 0,075 molu), načež následoval přídavek roztoku diethylesteru kyseliny azodikarboxylové (použito množství 11,8 mililitru, což je 0,075 molu) v THF (40 mililitrů), který byl prováděn po kapkách během intervalu 15 minut. Tímto způsobem proběhla slabá exotermická reakce a nerozpuštěný podíl se rozpustil. Takto připravený roztok byl potom ohříván při teplotě 32 °C po dobu 1 hodiny, načež byl zkoncentrován ve vakuu na objem přibližně 500 mililitrů. pevná látka, která se tímto vytvořila, byla zfiltrována a usušena, čímž bylo získáno 16,1 gramu béžové pevné látky. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu a získaný zbytek byl zpracován ethylacetátem (700 mililitrů) a 1 M roztokem kyseliny chlorovodíkové (500 mililitrů), reakční směs byla dobře protřepána a kyselá vrstva byla oddělena. Tento podíl byl promyt ethylacetátem, načež byl zalkalizován 40 %-ním roztokem hydroxidu sodného a extrahován ethylacetátem a potom chloroformem. Extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom usušen (síranem sodným) a zkoncentrován ve

vakuu, čímž byla získána žlutá pevná látka, která potom vykristalovala z ethylacetátu (výtěžek 3,8 gramu), takže celkový výtěžek byl 19,9 gramu (74 %) 1-acetyl-6-brom-2,3-dihydro-5-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl-methoxy)-1H-indolu.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,42 (s, 1H),	6,72 (s, 1H),	5,80 (br s, 1H),
4,41 (s, 2H),	4,04 (t, 2H),	3,12 (t, 2H),
2,97 (br s, 2H),	2,58 (t, 2H),	2,38 (s, 3H),
2,28 (br s, 2H),	2,18 (s, 3H).	

(b) Podle tohoto provedení byla promíchávaná suspenze obsahující produkt ze shora uvedeného stupně (a) (v množství 20,8 gramu, což je 0,057 molu) v benzenu (1500 mililitrů) zpracována AIBN (400 miligramů) a produkt byl zahřát na teplotu 75 °C pod atmosférou argonu, načež byl zpracován roztokem tributylcínhydridu (23 mililitrů, 0,085 molu) v benzenu (200 mililitrů), který byl přidáván po kapkách během intervalu 0,5 hodiny). Takto připravená reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin, načež byla zkoncentrována za použití vakua. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl zpracován 2 M roztokem kyseliny chlorovodíkové (900 mililitrů) a ethylacetátem (600 mililitrů), potom byl dobře protřepán a kyselá vrstva byla oddělena, promyta ethylacetátem a potom zalkalizována 40 %-ním roztokem hydroxidu sodného, přičemž teplota byla udržována pod 20 °C. Tímto způsobem vznikla bílá sraženina, která byla odfiltrována, promyta vodou a usušena, přičemž tímto způsobem byl připraven 5-acetyl-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol]-3,4'-piperidin.

Výtěžek : 14,8 gramu (91 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,11 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,36 (s, 2H),
4,03 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,92 - 2,78 (m, 2H),
2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15 - 1,90 (m, 4H),
1,80 - 1,63 (m, 2H).

(c) Podle tohoto provedení byl promíchávaný roztok obsahující produkt ze shora uvedeného stupně (b) (v množství 14,5 gramu, což je 0,051 molu) ve směsi s 5 M roztokem kyseliny chlorovodíkové (250 mililitrů) a ethanolu (100 mililitrů), zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem pod atmosférou argonu po dobu 2 hodiny, načež následovalo udržování po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Ethanol byl odstraněn zkoncentrováním této směsi ve vakuu a zbývající roztok byl ochlazen na ledové lázni a zalkalizován na hodnotu pH 12 přidavkem 40 %-ního roztoku hydroxidu sodného. Tímto způsobem se vytvořila bílá sraženina, která byla zfiltrována, promyta vodou a usušena, čímž bylo získáno 6,0 gramů titulní sloučeniny. Filtrát byl extrahován ethylacetátem a potom chloroformem. Spojené extrakty byly usušeny (síranem sodným) a zkoncentrovány ve vakuu a tímto způsobem byla získána béžové pevná látka (v množství 6,2 gramu) a celkem bylo připraveno 12,2 gramu (výtěžek 99 %) požadované titulní sloučeniny (D8).

P ř í p r a v a 9

Postup přípravy spiro[2,3-dihydro-1'-methylfuro[2,3-g]-chinolin-3,4'-piperidinu].

Při tomto postupu byla směs, která obsahovala spiro[5-amino-2,3-dihydro-1'-methyl-1-benzofuran-3,4'-piperidin] (D5, v množství 0,316 gramu, což je 1,45 mmolu), glycerol (0,20 gramu, 2,2 mmolu) a jod (0,008 gramu, 0,03

mmolu), promíchávána a přidána byla koncentrovaná kyselina sírová (0,23 mililitru). Takto získaná tmavá reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 180 °C po dobu 1 hodiny, načež byla ochlazená a rozdělena mezi ethylacetát a 10 %-ní roztok hydroxidu sodného. Po oddělení byl organický podíl usušen (za pomoci síranu sodného) a odpařen, čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě hnědé gumovité látky.

Výtěžek : 0,182 gramu (49 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,62 (dd, 1H),	7,90 (d, 1H),	7,77 (s, 1H),
7,21 (dd, 1H),	6,95 (s, 1H),	4,39 (s, 2H),
2,72 (m, 2H),	2,28 (s, 3H),	2,04 (m, 4H),
1,78 (m, 2H).		

P ř í p r a v a 10

Postup přípravy spiro[2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyلفuro-[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidinu].

Podle tohoto provedení byla směs obsahující spiro[2,3-dihydro-1'-methyلفuro[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidin] (D_9 , v množství 0,182 gramu, což je 0,72 mmolu) a oxid platičitý (0,077 gramu, což je 0,34 mmolu) hydrogenována při tlaku vodíku 345 kPa v prostředí ethanolu (25 mililitrů) po dobu 72 hodin. Použitý katalyzátor byl odfiltrován na křemelině a získaný filtrát byl odpařen, čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě hnědé gumovité látky.

Výtěžek : 0,151 gramu (81 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

6,44 (s, 1H),	6,32 (s, 1H),	4,26 (s, 2H),
3,7 - 3,1 (b, 1H),	3,24 (t, 2H),	2,82 (m, 2H),
2,73 (t, 2H),	2,31 (s, 3H),	1,94 (m, 6H),

1,73 (m, 2H).

P ř í p r a v a 11

Postup přípravy 2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny

Podle tohoto postupu byl roztok, který obsahoval 2-(4-brom-3-methylfenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazol (EP 0533268 A1) (v množství 0,21 gramu, což je 0,0008 molu) ve směsi DME (10 mililitrů) a vody (30 mililitrů), zpracováván pod atmosférou argonu 4-borbenzoovou kyselinou (0,14 gramu, 0,0008 molu), uhličitanem sodným (v množství 0,39 gramu, což je 0,0037 molu) a tetrakis(trifenylfosfin)-paládiem (0) (v množství 16 miligramů), načež byla tato reakční směs zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodiny. Takto získaná reakční směs byla potom okyselena 1 M roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahována ethylacetátem. Takto získaný extrakt byl potom usušen (síranem sodným) a zkoncentrován za použití vakua, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,19 gramu (78 %).

^1H NMR (250 MHz, $\text{CDCl}_3 + d^6\text{DMSO}$) δ (ppm):

8,02 (d, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (br d, 1H),

7,32 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 2,54 (s, 3H),

2,26 (s, 3H).

P ř í p r a v a 12

Postup přípravy oximu 4-brom-3-methylbenzamidů.

Podle tohoto provedení byl methanol (20 mililitrů) zpracováván při teplotě 5 °C mícháním s t-butoxidem draselným (v množství 1,68 gramu, což je 0,015 molu), který

byl přidáván po částech během intervalu 5 minut, načež byl potom zpracováván takto získaný roztok po dobu dalších 5 minut hydrochloridem hydroxylaminu (1,11 gramu, což je 0,016 molu). Takto získaná výsledná reakční směs byla potom ponechána ohřát na teplotu místnosti, načež byla promíchávána po dobu 1 hodiny a potom byla zpracována roztokem 4-brom-3-methylbenzonitrilu (2,0 gramy, 0,010 molu) v methanolu (10 mililitrů) a dále byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Tato reakční směs byla potom ponechána ochladit, načež byla zfiltrována přes křemelinu a filtrát byl zkoncentrován za použití vakua, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 1,56 gramu (100 %).

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

7,67 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H),
5,85 (br s, 2H), 2,35 (s, 3H).

P ř í p r a v a 13

Postup přípravy 2-(4-brom-3-methylfenyl)-5-(dimethyl-amino)-1,2,4-oxadiazolu.

Při provádění tohoto postupu byl oxim 4-brom-3-methylbenzamid (D12, v množství 1,5 gramu, což je 0,0065 molu) přidáván po částech během intervalu 10 minut za míchání k anhydridu kyseliny trichloroctové (18 mililitrů) při teplotě 10 °C pod atmosférou argonu. Takto získaná reakční směs byla potom ponechána ohřát na teplotu místnosti a potom byla promíchávána po dobu 4 hodin, načež byla pomalu přidána do dobře promíchané směsi obsahující přebytkový podíl vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a ethylacetátu o teplotě ledové lázně. Poté co ustalo pění byla ethylacetátová vrstva oddělena, usušena (síranem

sodným) a zkoncentrována ve vakuu, přičemž tímto postupem byl získán 5-trichlormethyloxadiazol ve formě světle žluté pevné látky. Tato látka byla potom zpracovávána 33 %-ním roztokem dimethylaminu v IMS (25 mililitrů) a potom byla tato reakční směs zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, načež byla zkoncentrována ve vakuu. Takto získaný zbytek byl zpracován 10 %-ním roztokem uhličitanu sodného (20 mililitrů) a tento produkt byl potom extrahován ethylacetátem (dva podíly po 30 mililitrech). Získané extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen síranem sodným, zkoncentrován ve vakuu a zbytek byl chromatograficky zpracován na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito ether/60-80 benzínu v poměru 1 : 1, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 1,14 gramu (62 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,88 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H),
3,20 (s, 6H), 2,44 (s, 3H).

P ř í p r a v a 14

Postup přípravy 2'-methyl-4'-(5-dimethylamino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena z 2-(4-brom-3-methylfenyl)-5-(dimethylamino)-1,2,4-oxadiazolu (D13) za použití podobného postupu jako je uveden v Přípravě 11 a produkt byl získán ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 64 %.

^1H NMR (250 MHz, $d^6\text{DMSO}$) δ (ppm):

13,1 (br s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,85 (s, 1H),
7,80 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,37 (d, 1H),

3,15 (s, 6H), 2,30 (s, 3H).

P ř í p r a v a 15

Postup přípravy 4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-bifenyl-4-karboxylové kyseliny

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena za použití 1-brom-4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzenu (viz. EP 0533268 A1) (použit v množství 0,58 gramu) a 4-borbenzoové kyseliny (0,4 gramu), přičemž bylo použito stejného postupu jako v Přípravě 11 a produkt byl získán ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,64 gramu (97 %).

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

12,8 - 13,3 (br s, 1H), 7,8 - 8,2 (m, 8H),
2,7 (s, 3H).

P ř í p r a v a 16

Postup přípravy 4'-kyano-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Podle tohoto provedení byl 4-brom-3-methylbenzonitril (v množství 5 gramů, což je 0,026 molu) suspendován v 1,2-dimethoxyethanu (100 mililitrů) a tato reakční směs byla zpracovávána 4-borbenzoovou kyselinou (v množství 4,2 gramu, 0,026 molu), přičemž potom následovalo zpracovávání roztokem uhličitanu sodného (11,65 gramu, 0,11 molu) ve vodě (100 mililitrů). Tato reakční směs byla potom proháněna argonem, načež bylo přidáno tetrakis(trifenylfosfin)-paládium (0,55 gramu). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem za míchání. Po 24 hodinách byl 1,2-dimethoxyethan odstraněn odpařováním za sníženého tlaku a vodný zbytek byl promyt ethylacetátem.

Vodná vrstva byla potom okyselena na hodnotu pH 1 a získaná pevná látka byla zfiltrována a usušena za použití vakua, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě pevné bílé látky.

Výtěžek : 4,16 gramu (69 %).

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

8,02 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H),
7,52 - 7,40 (m, 4H), 2,28 (s, 3H).

P ř í p r a v a 17

Postup přípravy N-methoxy-N-methyl-4-brom-3-methylbenzamidu

Podle tohoto postupu byla promíchávaná suspenze, obsahující 4-brom-3-methylbenzoovou kyselinu (v množství 5,0 gramů, což je 0,023 molu) ve thionylchloridu (20 mililitrů), zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, načež byla zkoncentrována za použití vakua. Zbytkový chlorid kyseliny byl rozpuštěn v dichlormethanu (100 mililitrů) a tento podíl byl po kapkách přidáván v intervalu 10 minut do promíchávaného roztoku hydrochloridu N,O-dimethylhydroxylaminu (v množství 2,4 gramu, což je 0,025 molu) a pyridinu (5,6 mililitru, 0,069 molu) v dichlormethanu (150 mililitrů) a acetonitrilu (20 mililitrů) při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tato reakční směs byla potom ponechána zahřát na teplotu místnosti, což probíhalo po dobu 3 hodin, a potom byla zpracována 10 %-ním roztokem uhličitanu sodného a extrahována dichlormethanem. Takto získaný extrakt byl potom usušen (síranem sodným) a zkoncentrován za použití vakua, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě světle žlutého oleje.

Výtěžek : 5,9 gramu (100 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 3,54 (s, 3H),

3,35 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

P ř í p r a v a 18

Postup přípravy 4-brom-3-methylacetofenonu.

Podle tohoto postupu byl roztok, obsahující N-methoxy-N-methyl-4-brom-3-methylbenzamid (D17) (v množství 1,50 gramu, 0,0057 molu) v suchém eteru (30 mililitrů) přidáván po kapkách během intervalu 10 minut k promíchávanému roztoku methylmagneziumjodidu (0,0075 molu) v suchém eteru (15 mililitrů) pod atmosférou argonu. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny, načež byla ponechána ochladit a potom byla nalita do dobře promíchávaného 1 M roztoku kyseliny chlorovodíkové (50 mililitrů). Tato reakční směs byla potom extrahována ethylacetátem a získaný extrakt byl promyt 10 %-ním roztokem uhličitanu sodného, usušen (síranem sodným) a zkoncentrován za použití vakua, čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě světle žlutého oleje.

Výtěžek : 1,14 gramu (94 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,81 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 2,57 (s, 3H),
2,45 (s, 3H).

P ř í p r a v a 19

Postup přípravy 4'-acetyl-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena ze 4-brom-3-methylacetofenonu (D18) za použití podobného postupu jako je uveden v Přípravě 11.

Výtěžek : 80 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,13 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,84 (d, 1H),
7,40 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 2,65 (s, 3H),
2,34 (s, 3H).

P ř í p r a v a 20

Postup přípravy 4'-acetamidomethyl-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Při provádění tohoto postupu byl 4-brom-3-methylbenzylamin (viz EP 532266) (v množství 7,36 gramu, což znamená 0,037 molu) rozpuštěn v 1,2-dimethoxyethanu (DME) (v množství 180 mililitrů) za současného promíchávání, načež byla tato reakční směs zpracovávána 4-borbenzovou kyselinou (6,14 gramu, což je 0,037 molu) a potom následovalo zpracování roztokem uhličitanu sodného (17,65 gramu, což je 0,167 molu) ve vodě (180 mililitrů). Tato reakční směs byla potom proháněna argonem a potom bylo přidáno tetrakis(trifenylfosfin)paládium (0) (v množství 1,00 gram). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem a pod atmosférou argonu. Po 16 hodinách byla získaná reakční směs ponechána ochladit a DME byl potom odstraněn odpařováním za sníženého tlaku. Takto získaný vodný zbytek byl zředěn vodou (-200 mililitrů) a promyt ethylacetátem EtOAc (dva podíly po 150 mililitrech). Vodná vrstva byla potom zpracována anhydridem kyseliny octové (6,98 gramu, což je 0,074 molu) a promíchávána po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Výsledný světle hnědý roztok byl potom zfiltrován přes křemelinu, čímž byl získán světle žlutý roztok, který byl potom okyselen na hodnotu pH 5 za použití koncentrované kyseliny chlorovodíkové a tímto způsobem byla získána šedavě bílá sraženina. Tato sraženina

byla odfiltrována, promyta vodou a usušena ve vakuu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě šedavě bílé pevné látky.

Výtěžek : 5,85 gramu (56 %).

^1H NMR (200 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

8,45 (t, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,32 (d, 2H),
7,15 (m, 3H), 4,28 (d, 2H), 2,20 (s, 3H),
1,90 (s, 3H).

P ř í p r a v a 21

Postup přípravy methylesteru kyseliny 4'-acetamidomethyl-2'-methylbifenyl-4-karboxylové.

Podle tohoto postupu byl thionylchlorid (v množství 0,119 mililitru, což je 1,63 mmolu) přidáván po kapkách k MeOH (5 mililitrů) při teplotě 0 °C, načež následoval přídavek 4-acetamidomethyl-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny (D20) (v množství 0,345 gramu, což je 1,22 mmolu) v MeOH (10 mililitrů). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny, přičemž použité rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu CH_2Cl_2 (30 mililitrů) a potom byl promyt vodným roztokem uhličitanu sodného a potom vodou. Organický extrakt byl potom usušen (síranem sodným) a zkoncentrován ve vakuu, čímž byl získán bezbarvý olej, který byl potom přečištěn chromatografickým postupem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito ethylacetátu EtOAc a tímto postupem byl získán bezbarvý olej, který při stání vykrystaloval.

Výtěžek : 0,242 gramu (68 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,1 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,23 - 7,14 (m, 3H),
5,90 - 5,80 (bs, 1H), 4,45 (d, 2H), 3,90 (s, 3H),

2,28 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

P ř í p r a v a 22

Postup přípravy 7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepinu.

Podle tohoto postupu byla směs obsahující 6-methoxytetralon (v množství 6,86 gramu, což je 39 mmolů), hydrochlorid hydroxylaminu (v množství 8,15 gramu, což je 117 mmolu) a trihydrát acetátu sodného (25 gramů, což je 184 mmolů) promíchávána při teplotě varu pod zpětným chladičem ve směsi ethanolu (200 mililitrů) a vody (50 mililitrů) po dobu 45 minut, načež byla získaná reakční směs zkoncentrována za použití vakua a zředěna vodou (200 mililitrů). Potom byla oddělena bílá pevná látka (6-methoxytetralonoxim, v množství 7,44 gramu) a tento produkt byl usušen. Část z tohoto podílu (6,31 gramu, což je 33 mmolu) byl promíchán v suchém THF (150 mililitrů) a pod atmosférou argonu, načež byl přidán lithiualuminiumhydrid (1,80 gramu, 47 mmolů), přičemž tento přídavek byl proveden po částech. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, načež byla ochlazená a zpracována postupně vodou (1,5 mililitru), 10 %-ním hydroxidem sodným (1,5 mililitru) a vodou (4,5 mililitru). Podíl pevných látek byl potom odfiltrován a filtrát byl odpařen za vzniku jantarově zbarveného oleje. Tento produkt byl potom zpracován chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito ethylacetátu a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 2,96 gramu (50 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

6,78 (m, 2H),	6,60 (dd, 1H),	3,75 (s, 3H),
3,3 (v pás, 1H),	2,98 (t, 2H),	2,74 (t, 2H),

1,80 (m, 2H), 1,63 (m, 2H).

P ř í p r a v a 23

Postup přípravy 7-acetoxy-1-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepinu.

Při tomto postupu byl 7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin (D22, v množství 2,96 gramu, což je 17 mmolů) promícháván při teplotě varu pod zpětným chladičem ve 48 %-ní kyselině bromovodíkové HBr po dobu 16 hodin, načež byla tato reakční směs ochlazená a odpařena do sucha, a tímto způsobem byla připravena hnědá pevná látka. Tento produkt byl potom promícháván v dichlormethanu (200 mililitrů), přičemž byl přidán triethylamin (9,4 mililitru, což je 68 mmolů) a acetylchlorid (3,6 mililitru, 51 mmolů). Tento roztok byl potom promícháván po dobu 1 hodiny, potom byl promyt zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, usušen (síranem sodným) a odpařen za vzniku oleje. Tento produkt byl zpracován chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 0-50 % ethylacetátu/dichlormethanu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě jantarově zbarveného sirupu, který při stání vykrystaloval.

Výtěžek : 3,88 gramu (94 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,14 (d, 1H), 7,0 (m, 2H), 4,69 (dt, 1H),
2,85 - 2,55 (m, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,10 - 1,75 (m, 3H),
1,88 (s, 3H), 1,44 (m, 1H).

P ř í p r a v a 24

Postup přípravy 1-acetyl-7-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepinu.

Při provádění tohoto postupu byl 7-acetoxy-1-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin (D23, v množství 3,88 gramu, což je 16 mmolů) promícháván v ethanolu (40 mililitrů), načež byl přidán hydroxid sodný NaOH (1,26 gramu, 32 mmolů) ve vodě (5 mililitrů). Po promíchání, které bylo prováděno po dobu 30 minut, byla získaná reakční směs zředěna vodou (500 mililitrů), a okyselena 5 M roztokem kyseliny chlorovodíkové. Takto získaná červenohnědá sraženina byla potom odfiltrována a usušena, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina (výtěžek 2,02 gramu, což je 25 %). Další podíl (0,80 gramu, což je výtěžek 25 %) tohoto produktu byl izolován po dichlormethanové extrakci filtrátu.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):
6,98 (d, 1H), 6,83 (bs, 1H), 6,75 (m, 2H),
4,67 (dt, 1H), 2,8-2,5 (m, 3H), 1,89 (s, 3H),
1,42 (m, 1H).

P ř í p r a v a 25

Postup přípravy 1-acetyl-8-brom-7-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepinu.

Při provádění tohoto postupu byl 1-acetyl-7-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin (D24, v množství 2,81 gramu, což je 14 mmolů) promícháván v ledové kyselině octové AcOH (50 mililitrů), načež byl přidán N-bromsukcinimid (v množství 2,69 gramu, což je 15 mmolů), přičemž tento přídavek byl proveden po částech během intervalu 20 minut. Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 30 minut, načež byla zředěna ethylacetátem (500 mililitrů), promyta vodou, roztokem uhličitanu draselného a solankou, a potom byl produkt usušen (síranem sodným) a odpařen, čímž byla získána červenohnědá

pevná látka, o které bylo zjištěno při NMR a TLC analýze, že se jedná o směs dibrom a mono-brom isomerů.

Chromatografickým zpracováním na silikagelu, při kterém bylo použito jako elučního činidla směsi 0-25 % ethylacetátu/dichlormethanu, byla získána čistá titulní sloučenina ve formě krémově zbarvené pevné látky.

Výtěžek : 1,22 gramu (31 %).

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

7,43 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,43 (dt, 1H),
2,6 - 2,4 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,73 (s, 3H),
1,68 (m, 2H), 1,28 (m, 1H).

P ř í p r a v a 26

Postup přípravy 1-acetyl-8-brom-7-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepinu.

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena z 1-acetyl-8-brom-7-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepinu (D25) a 4-(hydroxymethyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu (D1), přičemž tento postup byl proveden stejným způsobem jako je uvedeno v Přípravě 2.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,32 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,85 (m, 1H),
4,65 (dt, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,02 (m, 2H),
2,8-2,5 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (m, 2H),
1,89 (s, 3H), 2,05 - 1,7 (m, 3H), 1,38 (m, 1H).

P ř í p r a v a 27

Postup přípravy 5-acetyl-3,5,6,7,8,9-hexahydro-1'-methylspiro[2H-furo[2,3-h]benzazepin-3,4'-piperidinu].

Požadovaná titulní sloučenina byla připravena z 1-acetyl-8-brom-7-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-

4-pyridyl)methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepinu (D26), přičemž tento postup byl proveden stejným způsobem jako je uvedeno v Přípravě 3.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

6,84 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,65 (dt, 1H),
4,39 (ABq, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,64 (m, 3H),
2,33 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 2,1 - 1,7 (m, 9H),
1,40 (m, 1H).

P ř í p r a v a 28

Postup přípravy 3,5,6,7,8,9-hexahydro-1'-methylspiro-[2H-furo[2,3-h]benzazepin-3,4'-piperidinu].

Podle tohoto postupu byl 5-acetyl-3,5,6,7,8,9-hexahydro-1'-methylspiro[2H-furo[2,3-h]benzazepin-3,4'-piperidin] (D27, v množství 0,25 gramu, což je 0,82 mmolu) promícháván při teplotě varu pod zpětným chladičem a pod atmosférou argonu v koncentrované kyselině chlorovodíkové (15 mililitrů) po dobu 4 dní. Tento reakční produkt byl potom odpařen do sucha, rozpuštěn v dichlormethanu, promyt roztokem uhličitanu draselného, usušen (za pomoci síranu sodného) a odpařen, čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě hnědě zbarvené gumovité látky (výtěžek 0,203 gramu) stále ještě obsahující přibližně 15 % amidu (zjištěno NMR metodou). Chromatografickým zpracováním na silikagelu, kdy jako elučního činidla bylo použito směsi 0-15% methanolu v dichlormethanu, byl získán čistější produkt.

Výtěžek : 0,107 gramu (49 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

6,58 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,30 (s, 2H),
3,5 (b, 1H), 2,99 (t, 2H), 2,82 (m, 2H),
2,70 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (m, 4H),

1,74 (m, 4H), 1,59 (m, 2H).

P ř í p r a v a 29

Postup přípravy 2'-methyl-4'-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Podle tohoto provedení byl promíchávaný roztok, který obsahoval 5-(4-brom-3-methylfenyl)-3-methyl-1,2,4-oxadiazol (viz EP 0533268 A1) (v množství 0,65 gramu, což je 0,0026 molu) ve směsi DME (30 mililitrů) a vody (30 mililitrů), pod atmosférou argonu zpracován 4-borbenzoovou kyselinou (v množství 0,43 gramu, což je 0,0026 molu), uhličitanem sodným (1,16 gramu, což je 0,011 molu) a tetrakis(trifenylfosfin)paládiem (0) (v množství 40 miligramů), načež byl tento reakční produkt zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Tato reakční směs byla potom okyselena 1 M roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahována ethylacetátem. Získaný extrakt byl usušen (síranem sodným) a zkoncentrován ve vakuu a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,61 gramu (80 %).

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

8,12 - 7,95 (m, 4H), 7,60 - 7,45 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

P ř í p r a v a 30

Postup přípravy hydrazidu 4-brom-3-methylbenzoové kyseliny.

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena z methylesteru kyseliny 4-brom-3-methylbenzoové za použití podobného postupu jako je uvedeno v Přípravě 35, přičemž výsledný produkt byl ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 69 %.

^1H NMR (200 MHz, $\text{CDCl}_3 + d^6\text{DMSO}$) δ (ppm):

9,05 (br s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,58 (d, 1H),
7,50 (dd, 1H), 4,10 (br s, 2H), 2,42 (s, 3H).

P ř í p r a v a 31

Postup přípravy 2-(4-brom-3-methylfenyl)-5-ethyl-1,3,4-oxadiazolu.

Tato výše uvedená sloučenina byla získána ve formě béžově zbarvené krystalické pevné látky, přičemž při její přípravě bylo použito stejného postupu jako je uvedeno v Přípravě 35 a jako výchozích látek bylo použito hydrazidu 4-brom-3-methylbenzoové kyseliny (D31) (v množství 1,30 gramu) a triethylorthopropionátu (13,0 mililitrů).

Výtěžek : 1,65 gramu.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,91 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 2,96 (q, 2H),
2,49 (s, 3H), 1,45 (t, 3H).

P ř í p r a v a 32

Postup přípravy 4'-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny

Požadovaná titulní sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je uvedeno v Přípravě 11, přičemž jako výchozí sloučeniny bylo použito 2-(4-brom-3-methylfenyl)-5-ethyl-1,3,4-oxadiazolu (D31) a získaný produkt byl ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 82 %.

^1H NMR (400 MHz, $d^6\text{DMSO}$) δ (ppm):

12,98 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,89 (s, 1H),
7,82 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,38 (d, 1H),

2,90 (q, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,29 (t, 3H).

P ř í p r a v a 33

Postup přípravy 4-bor-3-methylbenzoové kyseliny.

Při provádění tohoto postupu byl promíchávaný roztok 4-brom-3-methylbenzoové kyseliny (v množství 5,0 gramů, což je 0,02 molu) v suchém THF (250 mililitrů) při teplotě -78 °C pod atmosférou argonu zpracováván 1,6 M roztokem n-butyllithia v hexanu (36,3 mililitru, 0,05 molu). Takto získaná reakční směs změnila zabarvení z čirého roztoku na oranžovou suspenzi. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě -78 °C po dobu 0,25 hodiny, načež byla zpracována triisopropylboritanem (v množství 13,4 mililitru, což je 0,05 molu) a potom byla promíchávána při teplotě -78 °C po dobu další jedné hodiny. Tato reakční směs byla potom ponechána ohřát na teplotu místnosti, načež byla promíchávána po dobu 19 hodin a potom byla zpracována vodou (25 mililitrů) a zkoncentrována ve vakuu. Vzniklý zbytek byl chromatograficky zpracován na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi 10 %-ního methanolu v dichlormethanu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 2,63 gramu (67 %).

^1H NMR (200 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

7,72 - 7,63 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 2,43 (s, 3H).

P ř í p r a v a 34

Postup přípravy 2,2'-dimethyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena z 2-(4-brom-3-methylfenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazolu (viz

EP 0533268 A1) a 4-bor-3-methylbenzoové kyseliny (D33), přičemž bylo použito podobného postupu jako v Přípravě 11 a produkt byl získán ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 31 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,10 - 7,97 (m, 3H), 7,92 (dd, 1H), 7,24 (d, 2H),
2,66 (s, 3H), 2,13 (s, 6H).

P ř í p r a v a 35

Postup přípravy 2-(4-brom-2-methylfenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazolu.

Podle tohoto postupu byl promíchávaný roztok, který obsahoval methylester kyseliny 4-brom-2-methylbenzoové (v množství 0,9 gramu, což je 3,9 mmolu) v methanolu (10 mililitrů), zpracován hydrátem hydrazinu (1,0 mililitr, což je 21 mmolů) a tato reakční směs byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 66 hodin. Získaný roztok byl potom zkoncentrován ve vakuu, čímž byl získán hydrazin ve formě bílé pevné látky. Tato látka byla potom zpracována triethylorthoacetátem (10 mililitrů) a získaná směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem a pod atmosférou argonu po dobu 4 hodin, načež byla zkoncentrována ve vakuu. Získaný zbytek byl zpracován chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi etheru v 60-80 benzínu v poměru 1 : 1, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek _ 0,77 gramu (78 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,76 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H),
2,68 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

P ř í p r a v a 36

Postup přípravy 2,3'-dimethyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena z 2-(4-brom-2-methylfenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazolu (D35) a 4-bor-3-methylbenzoové kyseliny (D33) za použití podobného postupu jako v Přípravě 11 a produkt byl získán ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 24 %.

^1H NMR (250 MHz, $\text{CDCl}_3 + d^6\text{DMSO}$) δ (ppm):

7,95 - 7,80 (m, 3H), 7,30 - 7,20 (m, 3H), 2,68 (s, 3H),
2,59 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

P ř í p r a v a 37

Postup přípravy 4-brom-3-methylbenzamidů.

Podle tohoto provedení byla 4-brom-3-methylbenzoová kyseliny (v množství 19 gramů, což je 0,088 molu) rozpuštěna v dichlormethanu (200 mililitrů) a tato reakční směs byla potom zpracována oxalylchloridem (12 mililitrů, 0,013 molu), načež následoval přídavek DMF (3 kapky). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 18 hodin při teplotě místnosti, načež bylo použité rozpouštědlo odstraněno ve vakuu. Chlorid kyseliny byl potom přidán po kapkách k 0,88 amoniakálnímu roztoku (250 mililitrů), což bylo provedeno za míchání. Takto získaná pevná látka byla odfiltrována, promyta eterem a usušena, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 18,03 gramu (96 %).

^1H NMR (200 MHz, $d^6\text{DMSO}$) δ (ppm):

8,02 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 2H),
7,44 (s, 1H), 2,40 (s, 3H).

P ř í p r a v a 38

Postup přípravy 4-brom-3-methylthiobenzamidu.

Podle tohoto postupu byl 4-brom-3-methylbenzamid (D37, v množství 1,0 gramu, což je 0,0047 molu) rozpuštěn v THF (50 mililitrů), načež byl tento roztok zpracován Lawesonovým reakčním činidlem (v množství 0,95 gramu, což je 0,0024 molu) a promícháván pod atmosférou argonu po dobu 4 hodiny. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno za použití vakua a zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi 10 % ethanolu EtOH ve trichlormethanu CHCl_3 a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žluté pevné látky.

Výtěžek : 0,87 gramu (80 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,78 (s, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,63 - 7,45 (m, 2H),
7,19 (br s, 1H), 2,45 (s, 3H).

P ř í p r a v a 39

Postup přípravy 2-(4-brom-3-methylfenyl)-4-methylthiazolu.

Při provádění tohoto postupu byl 4-brom-3-methylthiobenzamid (D38, v množství 0,87 gramu, což je 0,0038 molu) rozpuštěn v ethanolu (60 mililitrů) a tato reakční směs byla zpracována chloracetonem (0,39 mililitru, což je 0,0049 molu). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin, načež byl přidán další podíl chloracetonu (0,39 mililitru, 0,0049 molu) a tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu další 3 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti bylo použité rozpouštědlo

odstraněno ve vakuu a jako zbytek byla získána požadovaná
titulní sloučenina ve formě světlého oleje.

Výtěžek : 1,00 gram (98 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,20 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H),

7,22 (s, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

P ř í p r a v a 40

Postup přípravy 2'-methyl-4'-(4-methylthiazol-2-yl)bifenyl-
4-karboxylové kyseliny.

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena
z 2-(4-brom-3-methylfenyl)-4-methylthiazolu (D39, v množství
1,00 gram, což je 0,0037 molu), přičemž k této přípravě bylo
použito podobné metody jako v Přípravě 11.

Výtěžek : 0,77 gramu (67 %).

^1H NMR (200 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

8,03 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H),

7,52 (d, 2H), 7,40 - 7,22 (m, 2H), 2,46 (s, 3H),

2,32 (s, 3H).

P ř í p r a v a 41

Postup přípravy 4'-methoxykarbonyl-2'-methylbifenyl-
4-karboxylové kyseliny.

Podle tohoto postupu byl promíchávaný roztok, který
obsahoval methylester kyseliny 4-brom-3-methylbenzoové (viz.
EP 0533268 A1) (v množství 1,0 gram, což je 0,0044 molu)
v suchém DMF (10 mililitrů) zpracováván pod atmosférou
argonu 4-borbenzoovou kyselinou (0,73 gramu, což je 0,0044
molu) a tetrakis(trifenylfosfin)paládiem (0) (80 miligramů),
načež následovalo zpracování triethylaminem (1,8 mililitru,
což je 0,016 molu), přičemž takto získaná reakční směs byla

potom zahřívána při teplotě 100 °C po dobu 18 hodin, načež byla zkoncentrována za použití vakua. Získaný zbytek byl zpracován ethylacetátem a extrahován 10 %-ním roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Tento zalkalizovaný extrakt byl potom okyselen zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahován ethylacetátem. V dalším postupu byl získaný extrakt usušen (síranem sodným) a zkoncentrován ve vakuu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,46 gramu (39 %).

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

13,1 (brs, 1H),	8,04 (d, 2H),	7,93 (s, 1H),
7,87 (d, 1H),	7,51 (d, 2H),	7,38 (d, 1H),
3,87 (s, 3H),	2,30 (s, 3H).	

P ř í p r a v a 42

Postup přípravy 5'-methoxykarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny

Podle tohoto postupu byl promíchávaný roztok, který obsahoval methylester kyseliny 3-brom-4-methylbenzoové (v množství 2,6 gramu, což je 0,011 molu) v suchém DMF (20 mililitrů), pod atmosférou argonu zpracován 4-borbenzoovou kyselinou (1,85 gramu, 0,011 molu) a tetrakis(trifenylfosfin)paládiem (0) (v množství 400 miligramů), načež následoval přídavek triethylaminu (4,68 mililitru, což je 0,046 molu). Takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 100 °C po dobu 18 hodin, načež byla zkoncentrována ve vakuu. Vzniklý zbytek byl potom zpracován ethylacetátem a extrahován 10 %-ním hydrogenuhličitanem sodným NaHCO_3 . Tento bazický extrakt byl potom okyselen zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahován ethylacetátem. Získaný extrakt byl usušen

(síranem sodným) a zkoncentrován ve vakuu, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě světle oranžové pevné látky.

Výtěžek : 2,12 gramu (85 %).

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

13,1 (br s, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 2H), 7,92 - 7,75 (m, 2H),
7,68 - 7,43 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

P ř í p r a v a 43

Postup přípravy N-[4-brom-3-methylfenyl]methansulfonamidu.

Podle tohoto postupu byl k promíchávanému roztoku, který obsahoval 4-brom-3-methylanilin (v množství 3,32 gramu, což je 17,8 mmolu) v suchém dichlormethanu (150 mililitru), přidán triethylamin (4,96 mililitru, což je 35,6 mmolu), načež následoval přídavek methansulfonylchloridu (1,52 mililitru, což je 19,6 mmolu). Tato celá reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu po dobu 18 hodin. Získaná reakční směs byla potom promyta vodou, potom nasyceným roztokem uhličitanu draselného a nakonec solankou. Organická vrstva byla usušena (za pomoci síranu sodného) a zkoncentrována ve vakuu, čímž byla připravena krémově zbarvená oranžová pevná látka. Tato látka byla potom rozpuštěna v dichlormethanu a protřepávána společně s 10 %-ním roztokem hydroxidu sodného. Vodná vrstva byla oddělena okyselená na hodnotu pH 6 za použití koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Tento roztok byl potom extrahován za použití chloroformu. Spojené organické vrstvy byly usušeny (síranem sodným) a tento podíl byl zkoncentrován ve vakuu, čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 1,35 gramu (30 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,60 - 6,50 (vb, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (d, 1H),
6,95 (dd, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

P ř í p r a v a 44

Postup přípravy 4'-(methansulfonamino)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Postup přípravy této sloučeniny byl prováděn stejným způsobem jako je uvedeno v Přípravě 11, přičemž se vycházelo z N-[4-brom-3-methylfenyl]methansulfonamidu (D43) a požadovaná titulní sloučenina byla získána ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 44 %.

^1H NMR (200 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

13,0 (b, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,98 (d, 2H),
7,43 (d, 2H), 7,15 (m, 3H), 3,00 (s, 3H),
2,20 (s, 3H).

P ř í p r a v a 45

Postup přípravy 2'-methyl-5'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena z methylesteru 3-brom-4-methylbenzoové kyseliny, přičemž bylo použito stejného postupu jako je uvedeno v Přípravě 35.

a v Přípravě 11 a produkt byl získán ve formě béžově zbarvené pevné látky.

^1H NMR (200 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

11,70 (s, 1H), 8,10 - 7,50 (m, 7H), 2,30 (s, 3H),
1,90 (s, 3H).

P ř í p r a v a 46

Postup přípravy N-[4-brom-3-methylfenyl]-acetamidu.

Podle tohoto provedení byl promíchávaný roztok, který obsahoval 4-brom-3-methylanilin (v množství 3,0 gramy, což je 0,016 molu) a triethylamin (4,5 mililitru, což je 0,032 molu) v dichlormethanu (30 mililitrů) při teplotě 0 °C zpracováván acetylchloridem (1,2 mililitru, což je 0,017 molu) a potom byla získaná reakční směs ponechána ohřát na teplotu místnosti během intervalu 1 hodiny. Získaná reakční směs byla promyta vodou, potom 5 M roztokem kyseliny chlorovodíkové a potom byla usušena (za pomoci síranu sodného), přičemž v dalším postupu byl tento produkt zkoncentrován ve vakuu a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě světle žluté pevné látky.

Výtěžek : 3,07 gramu (83 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,50 - 7,35 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H), 2,36 (s, 3H),
2,16 (s, 3H).

P ř í p r a v a 47

Postup přípravy 4'-acetamid-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena z N-[4-brom-3-methylfenyl]acetamidu (D46), přičemž bylo použito podobného postupu jako je uvedeno v Přípravě 11 a produkt byl získán ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 66 %.

^1H NMR (200 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

12,8 (br s, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,98 (d, 2H),
7,55 - 7,40 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 2,20 (s, 3H),

2,05 (s, 3H).

P ř í p r a v a 48

Postup přípravy bis-(2,3-dihydro-6-jod-1H-indol-5-yl) disulfidu.

Podle tohoto provedení byla promíchávaná suspenze, která obsahovala 2,3-dihydro-6-jod-1H-indol (v množství 0,600 gramu, což je 2,45 mmolu) (viz *Heterocycles*, 1987, 26(11) 2817) v methanolu (10 mililitrů), pod atmosférou argonu zpracovávána thiokyanátem draselným (0,467 gramu, což je 4,90 mmolu), což bylo prováděno za míchání při teplotě 0 °C. Potom byl pomalým způsobem přidán roztok bromu (0,138 mililitru, což je 2,69 mmolu) v methanolu (5 mililitrů). Po 16 hodinách byla takto získaná reakční směs odpařena za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek byl potom rozdělen mezi dichlormethan a roztok uhličitanu draselného a vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem. Organické vrstvy byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (síranem sodným) a odpařen za sníženého tlaku, čímž byla získána hnědá pevná látka, která byla suspendována ve směsi amoniakového roztoku 880 (18 mililitrů) a dioxanu (12 mililitrů), načež byl tento podíl mírně zahříván pod zpětným chladičem na vzduchu. Po 24 hodinách byla tato reakční směs ponechána ochladit a potom byla rozdělena mezi dichlormethan a vodu. Vodná vrstva byla potom extrahována dichlormethanem (jedenkrát), organické vrstvy byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (síranem sodným) a odpařen za sníženého tlaku, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě oranžového oleje, který byl usušen ve vakuu.

Výtěžek : 0,410 gramu (61 %).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ:

7,42 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,07 (s, 1H),

7,05 (s, 1H), 3,62 (t, 2H), 3,55 (t, 2H),
3,05 (t, 2H), 2,95 (t, 2H).

P ř í p r a v a 49

Postup přípravy 1-acetyl-2,3-dihydro-6-jod-1H-indolthiolu.

Při provádění tohoto postupu byl bis-(2,3-dihydro-6-jod-1H-indol-5-yl)disulfid (D48) (v množství 0,408 gramu, což je 0,739 mmolu) suspendován v dichlormethanu (30 mililitrů) a tato reakční směs byla potom zpracována triethylaminem (0,226 mililitru, 1,62 mmolu), což bylo prováděno při teplotě 0 °C, a potom bylo provedeno zpracování anhydridem kyseliny octové (0,153 mililitru, 1,62 mmolu) za míchání a pod atmosférou argonu. Po 24 hodinách byla tato reakční směs promyta vodou (dvakrát). Organická vrstva byla potom usušena (síranem sodným) a potom byla odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán oranžově zbarvený olej, který byl usušen ve vakuu (výtěžek 0,40 gramu). Tento olej byl potom opětně rozpuštěn ve směsi dioxanu (20 mililitrů) a vody (4 mililitry), načež byl přidán trifenylfosfin (0,250 gramu, což je 0,953 mmolu) a potom následoval přidavek koncentrované kyseliny chlorovodíkové (1 kapka). Tato reakční směs byla potom proháněna argonem a potom byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem za míchání. Po 2,5 hodiny byla tato reakční směs ponechána ochladit, načež byla rozdělena mezi 2 %-ní roztok hydroxidu sodného (20 mililitrů) a dichlormethan (30 mililitrů). Organická vrstva byla potom promyta 2 %-ním roztokem hydroxidu sodného (10 mililitrů) a vodné vrstvy byly spojeny, přičemž tento spojený podíl byl okyselen na hodnotu pH 5 za použití koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná suspenze byla potom extrahována dichlormethanem (tři podíly po 15 mililitrech). Získané

extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (za pomoci síranu sodného) a odpařen za sníženého tlaku, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žluté pevné látky, která byla usušena ve vakuu.

Výtěžek : 0,354 gramu (75 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ :

8,63 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,05 (t, 2H),
3,12 (t, 2H), 2,20 (s, 3H).

P ř í p r a v a 50

Postup přípravy 1-acetyl-2,3-dihydro-6-jod-5-(pyridin-4-ylmethylthio)-1H-indolu.

Podle tohoto provedení byl 1-acetyl-2,3-dihydro-6-jod-1H-indol-5-thiol (D49) (v množství 0,346 gramu, což je 1,08 mmolu) v suchém DMF (5 mililitrů) zpracován uhličitánem draselným (0,374 gramu, což je 3,71 mmolu), načež následoval přidavek hydrochloridu pikolylochloridu (0,186 gramu, což je 1,13 mmolu). Po 65 hodinách promíchávání při teplotě místnosti byla získaná reakční směs odpařena za sníženého tlaku a potom byla rozdělena mezi dichlormethan a vodu. Vodná vrstva byla potom extrahována dichlormethanem a organické vrstvy byly spojeny, načež byl tento spojený podíl usušen (síranem sodným) a odpařen za sníženého tlaku a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě světle hnědé pevné látky, která byla usušena ve vakuu.

Výtěžek : 0,39 gramu (89 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ :

8,72 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 7,12 (d, 2H),
6,97 (s, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,95 (s, 2H),
3,03 (t, 2H), 2,21 (s, 3H).

P ř í p r a v a 51

Postup přípravy 1-acetyl-2,3-dihydro-6-jod-5-[(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methylthio]-1H-indolu.

Podle tohoto postupu byl 1-acetyl-2,3-dihydro-6-jod-5-(pyridin-4-ylmethylthio)-1H-indol (D50) (v množství 0,390 gramu, což je 0,951 mmolu) rozpuštěn v suchém DMF (5 mililitrů) a potom byl za míchání zpracován methyljodidem (0,089 mililitru, což je 1,430 mmolu). Po 24 hodinách byla tato reakční směs odpařena za sníženého tlaku a potom byla triturována ethylacetátem (přibližně 20 mililitrů). Výsledná hnědá pevná látka byla potom zfiltrována, promyta diethyletherem a usušena ve vakuu (výtěžek 0,513 gramu). Získaný pevný podíl byl potom opětně rozpuštěn ve směsi ethanolu (20 mililitrů) a vody (10 mililitrů) a tento podíl byl potom ochlazen na teplotu 0 °C. Potom byl k této směsi přidán borohydrid sodný (0,069 gramu, což je 1,824 mmolu). Po 0,5 hodině byl přidán další podíl borohydridu sodného (0,035 gramu, což je 0,912 mmolu). Tato reakční směs byla potom ponechána ohřát na teplotu místnosti. Po 1,5 hodině byla tato reakční směs zpracována roztokem hydrogenuhličitanu sodného (přibližně 15 mililitrů), načež byla rozdělena mezi dichlormethan a vodu. Vodná vrstva byla potom extrahována dichlormethanem (jedenkrát), organické vrstvy byly spojeny a tento spojený podíl byl potom usušen (síranem sodným) a odpařen za sníženého tlaku a tímto způsobem byla získána žlutá pevná látka, která byla přečištěna chromatografickým zpracováním na silikagelu (jako eluční činidlo bylo použito 5 %-ní methanol MeOH v dichlormethanu CH₂Cl₂), čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě šedavé bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,208 gramu (53 %).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ:

8,70 (s, 1H),	7,12 (s, 1H),	5,48 (s, 1H),
4,08 (t, 2H),	3,45 (s, 2H),	3,12 (t, 2H),
2,89 (s, 2H),	2,55 (t, 2H),	2,30 (s, 5H),
2,20 (s, 3H).		

P ř í p r a v a 52

Postup přípravy 5-acetyl-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydro-spiro[thiofen[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu]..

Podle tohoto postupu byl k roztoku, který obsahoval hydrid tributylcínu (v množství 0,251 mililitru, což je 0,934 mmolu) v benzenu (10 mililitrů), přidán po kapkách za míchání během intervalu 30 minut 1-acetyl-2,3-dihydro-6-jod-5-[(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methyl-thio]-1H-indol (D51) (v množství 0,200 gramu, což je 0,467 mmolu) a AIBN (5 miligramů) v benzenu (20 mililitrů), což bylo provedeno pod atmosférou argonu při teplotě varu pod zpětným chladičem. Toto zahřívání při teplotě varu pod zpětným chladičem bylo potom prováděno po dobu další 0,75 hodiny. Získaná reakční směs byla potom ponechána ochladit. K této reakční směsi byl potom přidán ethylacetát (10 mililitrů) a tato směs byla promyta 2,5 M roztokem kyseliny chlorovodíkové (tři podíly po 10 mililitrech). Vodné podíly byly spojeny a tento spojený podíl byl potom zalkalizován pevným uhličitanem draselným a vzniklá suspenze byla extrahována dichlormethanem (tři podíly po 15 mililitrech). Organické extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl usušen (síranem sodným) a odpařen za sníženého tlaku, přičemž tímto způsobem byla získána světle žlutá pevná látka, která byla potom usušena ve vakuu (výtěžek 0,127 gramu). Tyto pevná látka byla potom přečištěna preparativní chromatickou metodou v tenké vrstvě TLC (eluční činidlo 15 % methanol MeOH v dichlormethanu CH₂Cl₂), čímž byla

získána požadovaná titulní sloučenina ve formě krémově zbarvené pevné látky.

Výtěžek : 0,047 gramu (33 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ :

8,12 (s, 1H),	6,98 (s, 1H),	4,05 (t, 2H),
3,30 (s, 2H),	3,12 (t, 2H),	2,89 (m, 2H),
2,38 (s, 3H),	2,30 (m, 2H),	2,20 (s, 3H),
2,05 (m, 2H),	1,85 (m, 2H).	

P ř í p r á v a 53

Postup přípravy 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[thiofen-[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Podle tohoto postupu byl 5-acetyl-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[thiofen[2,3-f]indol-3,4'-piperidin] (D52) (v množství 0,047 gramu, což je 0,156 mmolu) rozpuštěn ve směsi ethanolu (2 mililitry), načež byl přidán 5 M roztok kyseliny chlorovodíkové (4 mililitry) a tato reakční směs byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem za míchání pod atmosférou argonu. Po 3 hodinách byla tato reakční směs ponechána ochladit, načež byla zředěna vodou (10 mililitrů) a zalkalizována za použití pevného uhličitanu draselného. Takto získaná suspenze (o hodnotě pH 9) byla potom extrahována dichlormethanem (tři podíly po 10 mililitrech), extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (síranem sodným) a odpařen za sníženého tlaku, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě šedavě bílé pevné látky, která byla potom usušena ve vakuu. Výtěžek : 0,029 gramu (71 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ :

7,29 (s, 1H),	6,50 (s, 1H),	3,53 (t, 2H),
3,28 (s, 2H),	2,95 (t, 2H),	2,82 (m, 2H),
2,31 (s, 3H),	2,10 (m, 2H),	1,87 (m, 4H).

P ř í p r a v a 54

Postup přípravy methylesteru 4'-[(N-methansulfonyl-N-methyl)amino]-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Při tomto postupu byly 4'-(methansulfonamino)-2'-methylbifenyl-4-karboxylová kyselina (D44, v množství 0,29 gramu, což je 0,94 mmolu), bezvodý uhličitán draselný (0,40 gramu, 2,9 mmolu) a jodmethan (0,18 mililitru, 2,9 mmolu) promíchávány v suchém DMF (5 mililitrů) po dobu 16 hodin. Tato reakční směs byla potom zředěna ethylacetátem, promyta vodou a solankou, potom byl tento produkt usušen (síranem sodným) a odpařen, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě hnědého oleje obsahujícího zbytkové rozpouštědlo (NMR).

Výtěžek : 0,32 gramu (kvantitativní)

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,10 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,27 (m, 3H),
3,96 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,91 (s, 3H),
2,28 (s, 3H).

P ř í p r a v a 55

Postup přípravy 4-brom-N,N-dimethylbenzensulfonamidu.

Při provádění tohoto postupu byl 4-brombenzensulfonylchlorid (v množství 4,48 gramu, což je 18 mmolů) promícháván v dichlormethanu, přičemž potom byl po částech přidáván dimethylamin (40 %-ní vodný roztok, 10 mililitrů). Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 2 hodin, načež byla promyta zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, usušena (síranem sodným) a odpařena, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 4,38 gramu (94 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):
7,67 (Abq, 4H), 2,72 (s, 6H).

P ř í p r a v a 56

Postup přípravy 4'-(dimethylaminosulfonyl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Tato látka byla připraven z 4-brom-N,N-dimethylbenzensulfonamidu (D55), přičemž při její přípravě bylo použito stejného postupu jako v Přípravě 11. Tímto postupem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 85 %.

^1H NMR (200 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):
8,08 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,90 (d, 2H),
7,86 (d, 2H), 2,66 (s, 6H).

P ř í p r a v a 57

Postup přípravy 4'-(methansulfonyl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Tato sloučenina byla připravena ze 4-bromfenylmethylsulfonu, přičemž při její přípravě bylo použito stejného postupu jako v Přípravě 11. Tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 72 %.

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):
8,05 (m, 6H), 7,88 (d, 2H), 3,28 (s, 3H).

P ř í p r a v a 58

Postup přípravy N'-(4-brom-3-methylfenyl)-N,N-dimethylmočoviny.

Při provádění tohoto postupu byly promíchávány 4-brom-3-methylanilin (v množství 5,00 gramů, což je 27 mmolů), triethylamin (3,9 mililitru, 28 mmolů), 4-(dimethylamino)pyridin (0,5 gramu, což jsou 4 mmoly) a dimethylkarbamylchlorid (2,6 mililitru, 28 mmolů) v dichlormethanu (100 mililitrů) a potom byla tato reakční směs ponechána stát po dobu 2 týdnů. Takto získaný roztok byl potom promyt zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, usušen (pomocí síranu sodného) a odpařen, čímž byla získána pevná látka. Tento pevný produkt byl triturován etherem, přičemž pevný podíl byl odfiltrován a usušen a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě šedavě bílé pevné látky.

Výtěžek : 2,51 gramu (36 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,40 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H),
6,78 (bs, 1H), 3,02 (s, 6H), 2,36 (s, 3H).

P ř í p r a v a 59

Postup přípravy 4'-(N,N-dimethylkarbamoylamino)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Tato sloučenina byla připravena z N'-(4-brom-3-methylfenyl)-N,N-dimethylmočoviny (D58), přičemž bylo použito při její přípravě stejného postupu jako v Přípravě 11. Tímto způsobem byla připravena titulní sloučenina ve formě lososově zbarvené pevné látky.

Výtěžek : 90 %.

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

8,43 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,45 (m, 4H),
7,10 (d, 1H), 2,93 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).

P ř í p r a v a 60

Postup přípravy ethylesteru kyseliny N-(4-bromo-3-methylfenyl)karbamové.

Podle tohoto provedení byly 4-brom-3-methylanilin (v množství 5,00 gramů, což je 27 mmolů) a triethylamin (4,5 mililitru, což je 32 mmolů) promíchávány v dichlormethanu (200 mililitrů), načež byl přidán ethylester kyseliny chlormravenčí (3,1 mililitru, což je 32 mmolů), přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách. Získaná reakční směs byla promíchávána po dobu 2 hodin, načež byla přidána voda. Po promíchání, které bylo prováděno po dobu dalších 15 minut, byla bílá sraženina odfiltrována a filtrát byl oddělen. Organický podíl byl usušen (za použití síranu sodného) a odpařen, čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě oranžovo-hnědě zbarveného oleje.

Výtěžek : 2,57 gramu (37 %).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7,42 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H),
6,60 (b s, 1H), 4,23 (q, 2H), 2,36 (s, 3H),
1,32 (t, 3H).

P ř í p r a v a 61

Postup přípravy 4'-(ethoxykarbonylamino)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Tato výše uvedená sloučenina byla připravena z ethylesteru kyseliny N-(4-brom-3-methylfenyl)karbamové (D60), přičemž bylo použito stejného postupu jako je uvedeno v Přípravě 11. Tímto způsobem byla připravena po rekrytalizaci z ethylacetátu a petroletheru požadovaná titulní sloučenina ve formě bílého prášku.

Teplota tání : 60 - 80 °C

Výtěžek : 63 %.

^1H NMR (200 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

9,70 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,4 (m, 4H),
7,16 (d, 1H), 4,14 (q, 2H), 2,22 (s, 3H),
1,26 (t, 3H).

P ř í p r a v a 62

Postup přípravy 3-(4-brom-3-methylfenyl)-5-methyl-1,2,4-triazolu.

Při provádění tohoto postupu byly hydrazid kyseliny 4-brom-3-methylbenzoové (D30, v množství 3,06 gramu, což je 13 mmolů), hydrochlorid ethylacetimidátu (v množství 2,48 gramu, což je 20 mmolů) a triethylamin (5,6 mililitru, 40 mmolů) společně promíchávány při teplotě varu pod zpětným chladičem a pod atmosférou argonu, což bylo prováděno po dobu 24 hodin a potom byl tento produkt odpařen. Získaný zbytek byl chromatograficky zpracováván na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi dichlormethanu, ethanolu a amoniaku v poměru 300 : 8 : 1. Tímto způsobem byla připravena titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 1,95 gramu (58 %).

^1H NMR (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{d}^6\text{DMSO}$) δ (ppm):

7,63 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,22 (d, 1H),
2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

P ř í p r a v a 63

Postup přípravy 3-(4-brom-3-methylfenyl)-4,5-dimethyl-1,2,4-triazolu.

Podle tohoto postupu byl 3-(4-brom-3-methylfenyl)-5-methyl-1,2,4-triazol (D62, v množství 0,60 gramu, což je

2,4 mmolu) promícháván pod atmosférou argonu v suchém DMF (6 mililitrů), přičemž byla přidána suspenze hydridu sodného (80 %-ní disperze, v množství 0,21 gramu, což je 7,2 mmolu). Po promíchání, které bylo prováděno 30 minut, byl k tomuto produktu přidán jodmethan (0,3 mililitru, což je 4,8 mmolu). Tato reakční směs byla promíchávána po dobu 1 hodiny, načež byla zpracovávána vodou (30 mililitrů) a tímto způsobem byla získána béžově zbarvená sraženina. Tato sraženina byla odfiltrována a usušena, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě béžově zbarvené pevné látky.

Výtěžek : 0,49 gramu (77 %).

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

7,92 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 3,80 (s, 3H),
2,44 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

P ř í p r a v a 64

Postup přípravy 4'-(4,5-dimethyl-1,2,4-triazol-3-yl)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Při přípravě této výše uvedené sloučeniny bylo jako výchozí látky použito 3-(4-brom-3-methylfenyl)-4,5-dimethyl-1,2,4-triazolu (D63), přičemž bylo použito stejného postupu jako v Přípravě 11. Tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 53 %.

^1H NMR (200 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

13,0 (v b, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,93 (s, 1H),
7,87 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,30 (d, 1H),
3,84 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

P ř í p r a v a 65

Postup přípravy 2-(4-pyridyl)ethanolu.

Tato výše uvedená sloučenina byla připravena z ethylesteru kyseliny 4-pyridyloctové, přičemž bylo použito stejného postupu jako v Přípravě 1. Tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 95 %.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,43 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 3,90 (t, 2H),
3,0 (b, 1H), 2,86 (t, 2H).

P ř í p r a v a 66

Postup přípravy 1-acetyl-6-brom-2,3-dihydro-5-[2-(4-pyridyl)ethoxy]-1H-indolu.

Podle tohoto provedení byla požadovaná sloučenina připravena z 1-acetyl-6-brom-2,3-dihydro-1H-indol-5-olu (viz. *Tetrahedron*, 1973 29(8), 1115) a 2-(4-pyridyl)ethanolu (D65), přičemž bylo použito stejného postupu jako v Přípravě 8a. Tímto způsobem byla připravena titulní sloučenina ve formě žluté pevné látky.

Výtěžek : 84 %.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,54 (d, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,25 (d, 2H),
6,70 (s, 1H), 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 2H),
3,12 (m, 4H), 2,19 (s, 2H).

P ř í p r a v a 67

Postup přípravy 1-acetyl-6-brom-2,3-dihydro-5-[2-(4-pyridyl)ethoxy]-1H-indol-methiodidu

Podle tohoto provedení byly smíchány 1-acetyl-6-brom-2,3-dihydro-5-[2-(4-pyridyl)ethoxy]-1H-indol (D66) (v množství 3,15 gramu, což je 8,7 mmolu) a jodmethan (1,1

mililitru, 17,7 mmolu) v suchém DMF (30 mililitrů) a tato reakční směs byla potom ponechána stát po dobu 16 hodin. V další fázi tohoto postupu byla tato suspenze zředěna ethylacetátem (300 mililitrů), přičemž pevná látka byla oddělena a usušena, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého prášku.

Výtěžek : 2,78 gramu (63 %).

^1H NMR (200 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

8,93 (d, 2H),	8,19 (s, 1H),	8,14 (d, 2H),
7,13 (s, 1H),	4,38 (t, 2H),	4,31 (s, 3H),
4,10 (t, 2H),	3,37 (t, 2H),	3,12 (t, 2H),
2,15 (s, 3H).		

P ř í p r a v a 68

Postup přípravy 1-acetyl-6-brom-2,3-dihydro-5-[2-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)ethoxy]-1H-indolu.

Podle tohoto postupu byl 1-acetyl-6-brom-2,3-dihydro-5-[2-(4-pyridyl)ethoxy]-1H-indol-methiodid (D67) (v množství 2,78 gramu, což je 5,5 mmolu) rozpuštěn v ethanolu (40 mililitrů) a vodě (40 mililitrů), tento produkt byl ochlazen na ledu a potom byl zpracován za míchání borohydridem sodným (0,31 gramu, 8,2 mmolu), který byl přidáván po částech během intervalu 1 hodiny. Takto získaná reakční směs byla potom zalkalizována roztokem hydroxidu sodného, zředěna vodou (100 mililitrů) a extrahována chloroformem. Extrakt byl potom usušen (síranem sodným) a odpařen, čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě hnědé pevné látky.

Výtěžek : 1,95 gramu (96 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,43 (s, 1H),	6,72 (s, 1H),	5,53 (m, 1H),
4,05 (m, 4H),	3,14 (t, 2H),	2,92 (m, 2H),

2,55 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (m, 2H),
2,20 (s, 3H).

P ř í p r a v a 69

Postup přípravy 6-acetyl-1'-methyl-2,3,7,8-tetrahydro-spiro[4H-pyrano[2,3-f]indol-4,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená látka byla připravena z 1-acetyl-6-brom-2,3-dihydro-5-[2-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)ethoxy]-1H-indolu (D68), přičemž bylo použito stejného postupu jako v Přípravě 8b. Tímto způsobem bylo po intenzivním čištění získána titulní sloučenina ve formě hnědého oleje.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,96 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,40 (dt, 1H),
4,07 (t, 2H), 3,6 (m, 3H), 3,17 (t, 2H),
3,0 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,7 (m, 2H),
2,23 (s, 3H), 1,95 (m, 5H).

P ř í p r a v a 70

Postup přípravy 1'-methyl-2,3,7,8-tetrahydrospiro[4H-pyrano[2,3-f]indol-4,4'-piperidinu].

Tato sloučenina byla připravena z 6-acetyl-1'-methyl-2,3,7,8-tetrahydrospiro[4H-pyrano[2,3-f]indol-4,4'-piperidinu] (D69), přičemž bylo použito stejného postupu jako v Přípravě 8c. Tímto způsobem byla připravena titulní sloučenina ve formě hnědého oleje.

Výtěžek : 70 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

6,79 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,30 (dt, 1H),
3,55 (m, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,99 (t, 2H),
2,89 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,2 (m, 2H),

1,7-2,0 (m, 4H), 1,57 (m, 1H), 1,34 (m, 1H),
0,85 (m, 1H).

P ř í p r a v a 71

Postup přípravy hydrazidu kyseliny N'-acetyl-4-brom-3-methylbenzoové.

Podle tohoto postupu byl hydrazid kyseliny 4-brom-3-methylbenzoové (D30), v množství 7,5 gramu) suspendován v anhydridu kyseliny octové (7 mililitrů), čímž nastala exotermická reakce. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazena na teplotu místnosti a získaný produkt byl oddělen. Pevná látka byla potom promyta ethanolem a diethyletherem, čímž byla získána titulní sloučenina ve formě bílého prášku.

Výtěžek : 5,5 gramu.

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

7,89 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H),
3,36 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

P ř í p r a v a 72

Postup přípravy 2-(4-brom-3-methylfenyl)-5-methyl-1,3,4-thiadiazolu.

Podle tohoto postupu byl hydrazid kyseliny N'-acetyl-4-brom-3-methylbenzoové (D71, v množství 3 gramů) převeden na surovou titulní sloučeninu za použití postupu běžně známé z literatury (viz. *P.B. Rasmussen a kol., Bull. Soc., Chim. Fr., 1985, 62-65*).

Výtěžek : 1,6 gramu.

P ř í p r a v a 73

Postup přípravy 2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-

yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Tato titulní sloučenina byla připravena z 2-(4-brom-3-methylfenyl)-5-methyl-1,3,4-thiadiazolu (D72), přičemž při její přípravě bylo použito stejného obecného postupu jako v Přípravě 11. Tato sloučenina byla použita k provedení dalšího stupně bez čištění.

P ř í p r a v a 74

Postup přípravy N-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)propyl]-4-brom-3-methylbenzamidů.

Podle tohoto provedení byla promíchávaná suspenze obsahující 4-brom-3-methylbenzoovou kyselinu (v množství 2,15 gramu, což je 10 mmolů) v thionylchloridu (15 mililitrů) zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny, načež byla zkoncentrována ve vakuu, přičemž tímto způsobem byl získán chlorid kyseliny ve formě červeně zbarveného oleje. Tento produkt byl potom rozpuštěn v dichlormethanu (20 mililitrů) a přidán po kapkách do promíchávaného roztoku 2-(1,3-dioxolan-2-yl)propylamin (viz. *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 221) (v množství 2,34 gramu, což je 20 mmolů) a triethylaminu (2,8 mililitru, což je 20 mmolů) ve směsi dichlormethanu (150 mililitrů) a suchého THF (50 mililitrů), což bylo provedeno při teplotě 0 °C a pod atmosférou argonu. Takto získaná reakční směs byla potom ponechána ohřát na teplotu místnosti a potom byla promíchávána po dobu 18 hodin, načež byla zkoncentrována ve vakuu. Získaný zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu, promyt 1 M roztokem kyseliny chlorovodíkové, potom byl tento produkt zředěn roztokem uhličitanu draselného a vodou, usušen (za pomoci síranu sodného) a zkoncentrován ve vakuu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě

žluté pevné látky.

Výtěžek : 2,8 gramu (89 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,67 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H),
6,32 (br t, 1H), 4,06 - 3,96 (m, 4H), 3,61 (d, 2H),
2,45 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

P ř í p r a v a 75

Postup přípravy 2-(4-brom-3-methylfenyl)-5-methyloxazolu.

Při provádění postupu podle tohoto postupu byl N-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)propyl]-4-brom-3-methylbenzamid (D74, v množství 2,8 gramu, což je 8,9 mmolu) přidáván p částech během intervalu 5 minut k dobře promíchávané polyfosforečné kyselině (50 gramů) při teplotě 120 °C pod atmosférou argonu, načež byla tato reakční směs promíchávána při teplotě 160 °C po dobu 35 minut. Tato reakční směs byla potom ponechána ochladit, načež byla zpracována vodou (200 mililitrů) a dobře promíchávána za účelem rozpuštění vytvořené sklovité hmoty. Tato reakční směs byla potom extrahována ethylacetátem, přičemž získaný extrakt byl promyt roztokem 10 %-ního uhličitanu sodného a vodou, načež byl tento produkt usušen (síranem sodným) a zkoncentrován ve vakuu. Takto získaný zbytek byl zpracován chromatografickým postupem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi etheru a benzínu 60-80 v poměru 1 : 1, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě světle žluté pevné látky.

Výtěžek : 2,0 gramy (89 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,87 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H),
6,82 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

P ř í p r a v a 76

Postup přípravy 2'-methyl-4'-(5-methyloxazol-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Tato titulní sloučenina byla připravena z 2-(4-brom-3-methylfenyl)-5-methyloxazolu, přičemž při její přípravě bylo použito podobného postupu jako v Přípravě 11, a tento produkt byl získán ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 86 %.

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

8,02 (d, 2H),	7,88 (s, 1H),	7,83 (d, 1H),
7,51 (d, 2H),	7,38 (d, 1H),	7,02 (s, 1H),
2,40 (s, 3H),	2,31 (s, 3H).	

P ř í p r a v a 77

Postup přípravy (4-brom-3-methylfenyl)butan-1,3-dionu.

Podle tohoto postupu byl roztok obsahující 4-brom-3-methylacetofenon (D18) (v množství 2 gramy, což je 0,0093 molu) v suchém toluenu (28 mililitrů) zpracováván pod atmosférou argonu hydridem sodným (80 %-ní disperze v minerálním oleji) (v množství 0,28 gramu, což je 0,0093 molu) a ethylacetátem (1,37 mililitru, 0,014 molu), přičemž potom následoval přidavek jedné kapky ethanolu. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem za míchání po dobu 1 hodiny, načež byla ochlazená. V dalším postupu byla přidána solanka a takto získaná směs byla extrahována ethylacetátem, přičemž organická fáze byla usušena (za pomoci síranu sodného) a zkoncentrována ve vakuu. Získaná zbytková surová směs byla přečištěna chromatografickým postupem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito dichlormethanu a methanolu, a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina

ve formě žluté pevné látky.

Výtěžek : 623 miligramů (26 %).

^1H NMR (forma enolu) (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

16,1 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,6 (d, 1H),
7,52 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 2,45 (s, 3H),
2,2 (s, 3H).

P ř í p r a v a 78

Postup přípravy 5-(4-brom-3-methylfenyl)-3-methylisoxazolu.

Podle tohoto provedení byl roztok obsahující 1-(4-brom-3-methylfenyl)butan-1,3-dion (D77) (v množství 615 miligramů, což je 0,0024 molu) v ethanolu (15 mililitrů) zpracováván hydrochloridem hydroxylaminu (170 miligramů, 0,0024 molu) a uhličitanem draselném (336 miligramů, 0,0024 molu), přičemž takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 2,5 hodiny a potom byla udržována po dobu přes noc při teplotě místnosti. Použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a získaný zbytek byl rozdělen mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze byla usušena (síranem sodným) a zkoncentrována za použití vakua, čímž byl získán surový isoxazol, který byl potom přečištěn chromatografickým způsobem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito pentanu, 60-80 petroleteru a ethylacetátu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žluté krystalické látky.

Výtěžek : 477 miligramů (78 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,4 (d, 1H), 6,35 (s, 1H),
2,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

P ř í p r a v a 79

Postup přípravy 2'-methyl-4'-(3-methylisoxazol-5-yl)-bifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Výše uvedená titulní sloučenina byla podle tohoto provedení připravena z 5-(4-brom-3-methylfenyl)-3-methylisoxazolu (D78), přičemž bylo použito stejného postupu jako v Přípravě 11.

Výtěžek : 48 %.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,04 - 7,9 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,7 (d, 1H),
7,4 - 7,2 (m, 3H), 6,9 (s, 1H), 2,4 - 2,2 (m, 6H).

P ř í p r a v a 80

Postup přípravy 4-brom-3-methylbenzaldehydu.

Podle tohoto provedení byl roztok, který obsahoval N-methoxy-N-methyl-4-brom-3-methylbenzamid (D17) (v množství 12 gramů, což je 0,046 molu) v suchém tetrahydrofuranu (120 mililitrů) pod atmosférou argonu při teplotě -78°C zpracováván diisobutylaluminiumhydridem (1,5 M roztok v toluenu) (46 mililitrů, 0,069 molu), přičemž toto činidlo bylo přidáváno po kapkách během intervalu 15 minut. Po dalších 15 minutách byla takto získaná reakční směs přidána do 5 N roztoku kyseliny chlorovodíkové (100 mililitrů), načež byla extrahována do diethyleteru. Organická fáze byla usušena (za pomoci síranu sodného) a odpařena za sníženého tlaku, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě červeného oleje.

Výtěžek : 8,98 gramu (97 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

9,95 (s, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,55 (d, 1H),
2,48 (s, 3H).

P ř í p r a v a 81

Postup přípravy oximu 4-brom-3-methylbenzaldehydu.

Podle tohoto postupu byl 4-brom-3-methylbenzaldehyd (D80) (v množství 1 gram, což je 0,005 molu) v methanolu (20 mililitrů) zpracováván hydrochloridem hydroxylaminu (700 miligramů, 0,01 molu), přičemž takto získaná směs byla ponechána stát při teplotě místnosti po dobu přes víkend. Použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytková pevná látka byla rozdělena mezi nasycený roztok uhličitanu draselného a ethylacetát. Organická fáze byla usušena (pomocí síranu sodného), zkoncentrována ve vakuu a zbytek byl přečištěn chromatografickým postupem na silikagelu za pomoci 60-80 petroletheru a ethylacetátu, čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě světle růžového prášku.

Výtěžek : 693 miligramů (20 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

9,15 (br s, 1H),	7,8 (s, 1H),	7,67 (d, 1H),
7,59 (d, 1H),	7,32 (s, 1H),	2,43 (s, 3H).

P ř í p r a v a 82

Postup přípravy 3-(4-brom-3-methylfenyl)-5-methylisoxazolu.

Při provádění tohoto postupu byl roztok obsahující oxim 4-brom-3-methylfenylbenzaldehydu (D81) (v množství 2,68 gramu, což je 0,0125 molu) v suchém dimethylformamidu (30 mililitrů) zpracováván po dobu 15 minut N-bromsukcinimidem (636 miligramů, 0,00357 molu), přičemž tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 2,5 hodiny, načež byla ochlazená na teplotu $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom byl přidán 2-chloropropen (3,45 mililitru, 0,0405 molu) ve formě jednorázového

přídavku, načež následoval přídavek triethylaminu (1,35 mililitru, 0,0097 molu) v suchém dimethylformamidu (10 mililitrů, který byl prováděn po kapkách během intervalu 0,5 hodiny za současného udržování teploty reakční směsi na -10 °C. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny, načež byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu přes noc. Použité rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a získaný zbytek byl rozdělen mezi roztok uhličitanu draselného a chloroform. Organická fáze byla usušena (síranem sodným) a odpařena za sníženého tlaku, přičemž takto vzniklý zbytek byl vyčištěn chromatografickou metodou na silikagelu, při které jako elučního činidla bylo použito 60-80 petroletheru a ethylacetátu a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 246 miligramů (8 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,68 (s, 1H),	7,6 (d, 1H),	7,43 (d, 1H),
6,26 (s, 1H),	2,48 (s, 3H),	2,45 (s, 3H).

P ř í p r a v a 83

Postup přípravy 2'-methyl-4'-(5-methylisoxazol-3-yl)-bifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Tato výše uvedená sloučenina byla připravena za použití výchozího 3-(4-brom-3-methylfenyl)-5-methylisoxazolu (D82), přičemž se postupovalo podobným postupem jako v Přípravě 11.

Výtěžek : 57 %.

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

13,05 (br s, 1H),	8,04 (d, 2H),	7,82 (s, 1H),
7,75 (d, 1H),	7,52 (d, 2H),	7,36 (d, 1H),
6,81 (s, 1H),	2,49 (s, 3H),	2,3 (s, 3H).

P ř í p r a v a 84

Postup přípravy (4-brom-3-methylfenyl)pyrazinu.

Podle tohoto provedení byl promíchávaný roztok diisopropylaminu (v množství 2,44 mililitru, 0,018 molu) v suchém THF (40 mililitrů) pod atmosférou argonu zpracováván n-butyllithiem (1,6 M roztok) (použito 10,1 mililitru, 0,016 molu), což bylo prováděno při teplotě -60 °C. Po 15 minutách byla takto získaná výsledná reakční směs zpracována methylfenylsulfoxidem (1,68 gramu, 0,014 molu) v suchém THF (15 mililitrů). Po dalších 15 minutách byl přidán roztok N-methyl-N-methoxy-4-brom-3-methylbenzamidu (D17) (použity 3,00 gramy, 0,012 molu) v suchém THF (30 mililitrů), přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách a takto připravená reakční směs byla potom v průběhu dvou hodin ponechána ohřát na teplotu místnosti a potom byla ponechána promíchávat při teplotě místnosti po dobu 18 hodin, načež byl přidán 10 %-ní roztok uhličitanu sodného (50 mililitrů). Tato reakční směs byla potom zkoncentrována ve vakuu a zbytek byl rozdělen mezi vodu a dichlormethan. Získaná vodná vrstva byla potom extrahována dichlormethanem (jednou) a organické vrstvy byly spojeny, načež byl tento spojený podíl organických vrstev usušen (za pomoci síranu sodného) a odpařen za sníženého tlaku, čímž byl získán oranžový olej, který byl usušen ve vakuu (získáno 3,60 gramu produktu). Tento olej byl potom opětně rozpuštěn v dichlormethanu (70 mililitrů) a ochlazen na teplotu 0 °C pod atmosférou argonu. V dalším postupu byla přidána trifluorooctová kyselina (0,960 mililitru, 0,013 molu), načež následoval přídavek anhydridu kyseliny trifluorooctové (3,53 mililitru, 0,025 molu). Po 30 minutách byla tato reakční směs odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán oranžový

olej. Potom byl přidán roztok hydrogenuhličitanu sodného (použito 3,70 gramu, což je 0,044 molu) ve vodě (75 mililitrů), načež následoval přídavek ethanolu (250 mililitrů). K takto získané výsledné promíchávané suspenzi byl přidán ethylendiamin (0,840 mililitru, což je 0,013 molu). Po 18 hodinách byla takto získaná reakční směs zkoncentrována za použití vakua a vzniklý zbytek byl rozdělen mezi dichlormethan a vodu. Vodná vrstva byla potom v další fázi extrahována dichlormethanem, organické vrstvy byly spojeny a tento spojený podíl byl potom sušen (pomocí síranu sodného) a odpařen za sníženého tlaku, čímž byl získán tmavě červený olej, který byl potom usušen ve vakuu (získáno 3,65 gramu produktu). Takto připravený olej byl potom opětně rozpuštěn v ethanolu (80 mililitrů) a zpracován hydroxidem draselným (0,703 gramu, což je 0,013 molu). Tento výsledný roztok byl potom zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem. Po 24 hodinách byla takto připravená reakční směs ponechána ochladit a potom byla odpařena za sníženého tlaku, čímž byl připraven tmavě zbarvený olej, který byl rozdělen mezi dichlormethan a vodu. Organická vrstva byla potom sušena (síranem sodným) a odpařena za sníženého tlaku za vzniku tmavě zbarveného hnědého oleje, který byl potom v dalším postupu přečištěn chromatografickým postupem na silikagelu (jako elučního činidla bylo použito 20 % diethyletheru Et_2O v pentanu) a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě světle žluté pevné látky.

Výtěžek : 0,583 gramu (21 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

9,00 (s, 1H),	8,62 (d, 1H),	8,51 (d, 1H),
7,90 (s, 1H),	7,70 (s, 2H),	2,50 (s, 3H).

P ř í p r a v a 85

Postup přípravy 2'-methyl-4'-pyrazinylbifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Podle tohoto postupu byl (4-brom-3-methylfenyl)pyrazin (D84) (použit v množství 0,300 gramu, což je 1,21 mmolu) převeden na požadovanou titulní sloučeninu, která byla získána ve formě bílé pevné látky, přičemž bylo použito stejného postupu jako v Přípravě 11.

Výtěžek : 0,279 gramu (88 %).

^1H NMR (250 MHz, CD_3SOCD_3) δ (ppm):

9,30 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,62 (d, 1H),
8,12 (s, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,52 (d, 2H),
7,41 (d, 1H), 2,31 (s, 3H).

P ř í p r a v a 86

Postup přípravy methylesteru kyseliny 2'-methyl-4'-pyrazinylbifenyl-4-karboxylové.

Podle tohoto postupu se thionylchlorid (použito 0,0076 mililitru, což je 1,043 mmolu) přidal do methanolu (7 mililitrů) při teplotě 0 °C. Po 15 minutách byla přidána 2'-methyl-4'-pyrazinylbifenyl-4-karboxylová kyselina (D85, použito 0,216 gramu, což je 0,745 mmolu) k této reakční směsi a tato směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem. Po 5 hodinovém zpracovávání byla tato reakční směs ponechána ochladit a potom byla ponechána při teplotě místnosti po dobu přes noc. Takto získaná reakční směs byla potom odpařena za sníženého tlaku a zbytek byl rozdělen mezi dichlormethan (25 mililitrů) a 10 % roztok uhličitanu sodného (20 mililitrů). Vodná vrstva byla potom extrahována dichlormethanem (jedenkrát 10 mililitrů), přičemž organické vrstvy byly spojeny a takto získány

spojený podíl byl potom usušen (síranem sodným) a odpařen za sníženého tlaku a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žluto-hnědé pevné látky.

Výtěžek : 0,146 gramu (65 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

9,10 (s, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,52 (d, 1H),
8,13 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H),
7,45 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 3,98 (s, 3H),
2,38 (s, 3H).

P ř í p r a v a 87

Postup přípravy hydrochloridu methyl-4-brom-3-methylbenzimidátu.

Podle tohoto postupu byl 4-brom-3-methylbenzonitril (použito 15,0 gramů, 76,5 mmolu) rozpuštěn v suchém methanolu (3,1 mililitru, 76,5 mmolu) a suchém diethyletheru (108 mililitrů), které byly ochlazeny na 0 až 5 °C, načež byla tato reakční směs nasycena chlorovodíkem. Vzniklá reakční směs byla promíchávána po dobu 18 hodin při teplotě místnosti a pevný produkt byl oddělen filtrací a potom byl usušen ve vakuu, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílých jehličkovitých krystalků.

Výtěžek : 19,3 gramu (95 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

12,7 (s, 1H), 12,0 (s, 1H), 8,35 (d, 1H),
8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 4,55 (s, 3H),
2,50 (s, 3H).

P ř í p r a v a 88

Postup přípravy 2-(4-brom-3-methylfenyl)imidazolu.

Při provádění tohoto postupu byl hydrochlorid methyl-4-brom-3-methylbenzimidátu rozpuštěn v methanolu (30 mililitrů) a tato reakční směs byla promíchávána, přičemž během tohoto intervalu byl přidáván roztok dimethylacetalu 2-aminoacetaldehydu (použito 2,4 mililitru, což je 21,9 mmolu) v methanolu (10 mililitru), což bylo prováděno během intervalu 30 minut. Potom bylo míchání prováděno po dobu 36 hodin a reakční vzniklá směs byla odpařena ve vakuu, čímž byl získán oranžový gumovitý produkt (7 gramu surové hmoty). Tento surový hydrochlorid byl potom zpracován koncentrovanou kyselinou sírovou (12 mililitrů) při teplotě 5 °C, načež byl zahříván při teplotě 50 °C po dobu 10 minut. Takto získaný roztok byl ochlazen na ledové lázni, zředěn vodou a zalkalizován přídavkem 10 %-ního roztoku hydroxidu sodného. Tento vodný roztok byl potom extrahován chloroformem (čtyřikrát) a organické podíly byly spojeny, usušeny síranem sodným, zfiltrvány a odpařeny ve vakuu. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 1 % methanolu MeOH ve trichlormethanu CHCl_3 , a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky. Výtěžek : 1,55 gramu (44 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,70 (d, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,15 (s, 2H),
2,35 (s, 3H).

P ř í p r a v a 89

Postup přípravy 2-(4-brom-3-methylfenyl)-1-methylimidazolu.

Při provádění tohoto postupu byl 2-(4-brom-3-methylfenyl)imidazol (D88, použito 900 miligramů, což je 3,8

mmolu) rozpuštěn v suchém THF (30 mililitrů) pod atmosférou argonu, načež byla tato reakční směs zpracovávána hydridem sodným (použito 114 miligramů 80 %-ní disperze v minerálním oleji, což je 3,8 mmolu). Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 30 minut, načež byl přidán jodmethan (237 μ l, což je 3,8 mmolu) a tato reakční směs byla promíchávána po dobu 18 hodin. Potom byl tento podíl odpařen ve vakuu, přičemž získaný zbytek byl rozdělen mezi vodu a trichlormethan CHCl_3 , načež byla organická fáze usušena (pomocí síranu sodného), zfiltrována a odpařena ve vakuu. Vzniklý zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito trichlormethanu CHCl_3 , a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě čiré, bezbarvé gumovité látky.

Výtěžek : 600 miligramů (63 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 7,10 (s, 1H),
6,95 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

P ř í p r a v a 90

Postup přípravy 2'-methyl-4'-(1-methylimidazol-2-yl)-bifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Podle tohoto postupu byl 2-(4-brom-3-methylfenyl)-1-methylimidazol (D89, použito 600 miligramů, což je 2,39 mmolu) rozpuštěn v dimethoxyethanu (15 mililitrů) a vodě (15 mililitrů), přičemž tento podíl byl potom zpracováván 4-borbenzoovou kyselinou 397 miligramů, což je 2,39 mmolu), uhličitanem sodným (použito 1,01 gramu, což je 9,56 mmolu) a tetrakis(trifenylfosfin)paládiem (0) (60 miligramů), načež byla takto získaná reakční směs zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 36 hodin. Použitý

dimethoxyethan byl potom odstraněn za použití vakua, vodný zbytek byl zpracováván 10 %-ním uhličitanem sodným (použito přibližně 10 mililitrů) a promyt ethylacetátem. Získaná vodná fáze byla potom okyselena 5 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a vzniklá pevná látka byla oddělena filtrací a usušena ve vakuu, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě šedavě bílé pevné látky.

Výtěžek : 620 miligramů (89 %).

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

8,10 - 8,00 (m, 3H) 7,95 - 7,75 (m, 3H),

7,65 - 7,50 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

P ř í p r a v a 91

Postup přípravy (4-brom-3-methylbenzyliden)methylaminu.

Podle tohoto postupu bylo postupováno tak, že byl 4-brom-3-methylbenzaldehyd (D80, použito 3,7 gramu, což je 18,6 mmolu) zpracováván methylaminem v ethanolu (33 %, 100 mililitrů), načež následovalo zpracovávání 4Å molekulovým sítem a uhličitanem draselném v pevné formě (použity přibližně 4 gramy) a tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 72 hodin. Použité rozpouštědlo bylo odstraněno za použití vakua, zbytek byl suspendován v chloroformu a takto získaná pevná látka byla odstraněna filtrací. Filtrát byl odpařen ve vakuu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě červeně zbarvené kapaliny.

Výtěžek : 3,15 gramu (80 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,20 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 1H),
3,50 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

P ř í p r a v a 92

Postup přípravy 5-(4-brom-3-methylfenyl)-1-methylimidazolu.

Při přípravě výše uvedené sloučeniny bylo použito (4-brom-3-methylbenzyliden)methylaminu (D91, použito 2,15 gramu, což je 10,1 mmolu), který byl rozpuštěn v DME (30 mililitrů) a methanolu (70 mililitrů) s obsahem tosylmethylisokyanidu (3,0 gramu, což je 15,4 mmolu), přičemž takto získaný roztok byl potom zpracováván uhličitanem draselným (2,8 gramu, což je 20,3 mmolu). Celý takto získaný podíl byl potom zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 48 hodin, načež byl ochlazen a odpařen za použití vakua. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl rozdělen mezi solanku a chloroform (postup prováděn celkem třikrát), přičemž získané organické podíly byly spojeny a usušeny síranem sodným. Tento spojený podíl organických vrstev byl potom zfiltrován a odpařen ve vakuu, načež byl získaný zbytek přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu (za použití chloroformu jako elučního činidla) a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě oranžového gumovitého materiálu.

Výtěžek : 1,52 gramu (60 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,60 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (s, 1H),
7,10 - 7,00 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

P ř í p r a v a 93

Postup přípravy 2'-methyl-4'-(1-methylimidazol-5-yl)-bifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl

použit 5-(4-brom-3-methylfenyl)-1-methylimidazol (D92, použito 1,52 gramu, což je 6,1 mmolu), který byl rozpuštěn v DME (50 mililitrů) a vodě (50 mililitrů), načež byl tento podíl zpracován 4-borbenzoovou kyselinou (v množství 1,0 gram, což je 6,1 mmolu), uhličitanem sodným (použito 2,57 gramu, což je 24,2 mmolu) a tetrakis(trifenylfosfin)-paládiem (0) (100 miligramů). Takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem (48 hodin), načež byla ochlazená a DME byl odstraněn za použití vakua. Vodný zbytek byl potom zpracován 10 %-ním roztokem uhličitanu sodného (použito přibližně 30 mililitrů), načež byl zpracován ethylacetátem. Vodná fáze byla potom okyselena 5 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a pevný podíl, který byl takto vysrážen, byl oddělen odfiltrováním. Tento pevný podíl byl potom usušen ve vakuu, čímž byla získána titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 600 miligramů (34 %).

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

9,20 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,85 (s, 1H),
7,60 - 7,40 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

P ř í p r a v a 94

Postup přípravy methylesteru kyseliny 4'-(5-hydroxymethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karboxylové.

Při provádění tohoto postupu byl použit 3-(4-brom-3-methylfenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-ylmethanol (viz. EP 0533268 A1) (v množství 1,0 gram, což je 3,7 mmolu), který byl uveden do reakce se 4-borbenzoovou kyselinou, přičemž bylo použito podobných reakčních podmínek jako v Přípravě 11 a tímto způsobem byla získána 4'-(5-hydroxymethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-

karboxylová kyselina. Tato kyselina byla potom rozpuštěna v methanolu (70 mililitrů), zpracována koncentrovanou kyselinou sírovou (v množství 2 mililitry) a takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Získaný roztok byl zkoncentrován ve vakuu, čímž byl získán zbytek, který byl zalkalizován 10 %-ním roztokem uhličitanu sodného a potom byl tento podíl extrahován ethylacetátem. Získaný extrakt byl potom usušen (síranem sodným) a zkoncentrován ve vakuu, čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 0,76 gramu (68 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,12 (d, 2H),	8,04 (s, 1H),	7,96 (d, 1H),
7,42 (d, 2H),	7,35 (d, 1H),	5,00 (s, 2H),
3,96 (s, 3H),	3,0 (brs, 1H),	2,33 (s, 3H).

P ř í p r a v a 95

Postup přípravy methylesteru kyseliny 4'-[5-(t-butyl-dimethylsilyloxy)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2'-methylbifenyl-4-karboxylové.

Při provádění tohoto postupu byl promíchávaný roztok obsahující methylester kyseliny 4'-(5-hydroxymethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karboxylové (D94, použito 0,51 gramu, což je 1,8 mmolu) v dichlormethanu (30 mililitrů) zpracován triethylaminem (0,50 mililitru, což je 3,6 mmolu), načež následoval přídavek roztoku t-butyldimethylsilylchloridu (0,29 gramu, 1,8 mmolu) v dichlormethanu (5 mililitrů) a 4-dimethylaminopyridinu (29 miligramů). Takto získaný roztok byl potom ponechán stát při teplotě místnosti po dobu 14 hodin, načež byl přidán další podíl t-butyldimethylsilylchloridu (0,11 gramu, což je 0,7 mmolu) a triethylaminu (0,20 mililitru) a takto vzniklá

reakční směs byla potom ponechána stát při teplotě místnosti po dobu 4 dní. Tímto způsobem vznikl roztok, který byl rychle promyt 0,5 M roztokem kyseliny chlorovodíkové, potom 10 %-ním roztokem uhličitanu sodného, načež byl usušen (síranem sodným) a zkoncentrován ve vakuu. Získaný zbytek byl potom chromatograficky zpracováván na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 10 %-ního etheru v 60-80 benzínu, a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.
Výtěžek : 0,61 gramu (78 %).

P ř í p r a v a 96

Postup přípravy 4-brom-3-methylfenylamidrazonu

Podle tohoto postupu byl hydrochlorid methyl-4-brom-3-methylbenzimidátu (D87, použito 24,6 gramu, což je 0,093 molu) rozdělen mezi ether (150 mililitrů) a vodný roztok hydroxidu sodného (5 %-ní roztok, použito 160 mililitrů). Organická vrstva byla potom promyta vodou, a usušena (síranem sodným), přičemž takto získaný podíl byl zkoncentrován za použití vakua. Tímto způsobem byl získán zbytek, ke kterému byl přidán hydrazinhydrát (použito 4,51 mililitru, což je 0,093 molu) v eteru (15 mililitrů) a ethanolu (75 mililitrů). Použité rozpouštědlo bylo potom zkoncentrováno ve vakuu a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě pevné látky.

Výtěžek : 6 gramů (28 %).

^1H NMR (250 MHz, $\text{d}^6\text{DMSO}+\text{D}_2\text{O}$) δ (ppm):

8,05 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H),
2,40 (s, 3H).

P ř í p r a v a 97

Postup přípravy 3-(4-brom-3-methylfenyl)-1,2,4-triazinu.

Při provádění tohoto postupu byl vodný roztok glyoxalu (14 mililitrů) zahřát na teplotu 80 °C a tento podíl byl potom přidán k suspenzi 4-brom-3-methylfenylamidrazonu (D96, použito 10 gramů, což je 0,044 molu) ve vodě (50 mililitrů). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 70 °C po dobu 15 minut, načež byla ochlazena a zfiltrována. Získaná pevná látka byla potom suspendována v methanolu a tento podíl byl promícháván při teplotě okolí po dobu 72 hodin. Vzniklá reakční směs byla zpracována chromatografickým způsobem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 10 %-ního ethanolu v chloroformu a tímto způsobem byla získána titulní sloučenina ve formě žluté pevné látky.

Výtěžek : 2,36 gramu (22 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

9,20 (d, 1H),	8,70 (d, 1H),	8,45 (d, 1H),
8,20 (d, 1H),	7,70 (d, 1H),	2,50 (s, 3H).

P ř í p r a v a 98

Postup přípravy 2'-methyl-4'-(1,2,4-triazin-3-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Při tomto postupu bylo jako výchozí látky použito 3-(4-brom-3-methylfenyl)-1,2,4-triazinu (D97, použit v množství 1 gram, což je 0,004 molu), který byl převeden na požadovanou titulní sloučeninu, přičemž bylo použito postupu podle Příkladu 11.

Výtěžek : 260 miligramů (22 %).

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

13,1 (br s, 1H),	9,40 (d, 1H),	8,95 (d, 1H),
8,45 (s, 1H),	8,35 (dd, 1H),	8,05 (d, 2H),
7,55 (d, 2H),	7,50 (d, 1H),	2,40 (s, 3H).

P ř í p r a v a 99

Postup přípravy 4-(2-(2-jodfenoxy)ethyl)pyridinu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl promíchávaný roztok obsahující 2-jodfenol (použito 8,8 gramu, což je 0,040 molu), trifenylyfosfin (10,5 gramu, 0,040 molu) a 2-(4-pyridyl)ethanol (D65, 5,5 gramu, což je 0,045 molu) v THF (200 mililitrů) při teplotě 0 °C a pod atmosférou argonu zpracováván roztokem diethylesteru kyseliny azodikarboxylové (použito 6,3 mililitru, což je 0,040 molu) v THF (30 mililitrů). Takto získaný roztok byl potom ponechán ohřát na teplotu místnosti a potom byl promícháván po dobu 4 hodin, načež byl zkoncentrován ve vakuu a zbytek byl zpracován 10 %-ním roztokem uhličitanu sodného (80 mililitrů) a potom byl tento podíl extrahován ethylacetátem (dva podíly po 80 mililitrech). Organické podíly byly spojeny a tento spojený podíl byl potom extrahován 1 M roztokem kyseliny chlorovodíkové (150 mililitrů), přičemž kyselý extrakt byl zalkalizován přidavkem uhličitanu draselného a extrahován ethylacetátem (dva podíly po 100 mililitrech). V dalším postupu byly extrakty spojeny a tento spojený podíl byl usušen (za pomoci síranu sodného) a zkoncentrován za použití vakua, čímž byl získán hnědě zbarvený olej, který byl potom zpracován chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 0 až 15 % ethylacetátu v eteru, a tímto shora uvedeným postupem byla získána titulní sloučenina ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek : 9,3 gramu (72 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,58 - 8,51 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,40 - 7,22 (m, 3H),
6,82 - 6,68 (m, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,15 (t, 2H).

P ř í p r a v a 100

Postup přípravy 4-(2-(2-jodfenoxy)ethyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu.

Při provádění tohoto postupu bylo použito roztoku 4-(2-(2-jodfenoxy)ethyl)pyridinu (D99, použito 8,28 gramu, což je 0,025 molu) v acetonu (220 mililitrů), který byl zpracován jodmethanem (3,7 mililitru, což je 0,059 molu) a tento podíl byl potom udržován při teplotě místnosti po dobu 24 hodin, načež byl zkoncentrován ve vakuu a tímto způsobem byla připravena kvarterní sůl ve formě žlutého oleje. Tento produkt byl potom rozpuštěn ve směsi ethanolu (50 mililitrů) a vody (50 mililitrů), načež byl takto získaný podíl ochlazen na teplotu 0 °C pod atmosférou argonu a potom bylo provedeno zpracování borohydridem sodným (použito 1,33 gramu, 0,035 molu), který byl přidáván po částech během intervalu 1 hodiny. Takto získaná reakční směs byla potom udržována při teplotě 0 °C po dobu další 1 hodiny, načež byla zpracována 10 %-ním roztokem hydroxidu sodného (50 mililitrů), zředěna vodou (120 mililitrů) a extrahována ethylacetátem (dva podíly po 200 mililitrech). Jednotlivé extrakty byly spojeny a takto získaný spojený podíl byl usušen (síranem sodným) a zkoncentrována ve vakuu, přičemž tímto způsobem byl získán oranžový olej, který byl zpracován chromatografickou metodou na silikagelu, kde jako elučního činidla bylo použito 0-10 % methanolu v chloroformu a takto byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 6,19 gramu (72 %).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7,76 (dd, 1H), 7,28 (dt, 1H), 6,79 (dd, 1H),
6,70 (dt, 1H), 5,57 (m, 1H), 4,09 (t, 2H),
3,00 - 2,90 (m, 2H), 2,65 - 2,48 (m, 4H), 2,36 (s, 3H),

2,32 - 2,20 (m, 2H).

P ř í p r a v a 101

Postup přípravy 2,3-dihydro-1'-methylspiro[4H-benzopyran-4,4'-piperidinu].

Při provádění tohoto postupu bylo jako výchozí látky použito promíchávaného roztoku 4-(2-(2-jodfenoxy)ethyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu (D100, použito 6,3 gramu, což je 0,018 molu) a AIBN (50 miligramů) v benzenu (700 mililitrů), přičemž tento roztok byl potom zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem a pod atmosférou argonu, načež byl takto získaný podíl zpracován roztokem hydridem tributylcínu (použito 9,7 mililitrů, což je 0,036 molu) v benzenu (100 mililitrů), který byl přidáván po kapkách během intervalu 1 hodiny. Takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu dalších 3 hodin po dokončení tohoto přidavku, přičemž potom byl přidán další podíl hydridu tributylcínu (3,8 mililitru, což je 0,014 molu) a AIBN (30 miligramů) a zahřívání při teplotě varu pod zpětným chladičem bylo potom prováděno po dobu další 4 hodiny. Tato reakční směs byla potom ponechána ochladit, načež byla zkoncentrována ve vakuu a získaný zbytek byl zpracován 2 M roztokem kyseliny chlorovodíkové (150 mililitrů), promyt ethylacetátem (100 mililitrů), zalkalizován uhličitánem draselným a extrahován ethylacetátem (dva podíly po 100 mililitrech). Jednotlivé extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl usušen (síranem sodným) a zkoncentrován za použití vakua, čímž byl získán žlutý olej, který byl potom zpracován chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 0 až 2 % methanolu v chloroformu a tímto shora uvedeným postupem byla

připravena požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 2,3 gramu (přibližně 86 %-ní čistota, 51 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,38 (dd, 1H), 7,08 (dt, 1H), 6,90 (dt, 1H),
6,79 (dd, 1H), 4,18 - 4,10 (m, 2H), 2,83 - 2,70 (m, 2H),
2,45 - 2,25 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,05 - 1,95 (m, 2H),
1,70 - 1,55 (m, 2H).

P ř í p r a v a 102

Postup přípravy 2,3-dihydro-1'-ethoxykarbonylspiro-
[4H-benzopyran-4,4'-piperidinu].

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl promíchávaný roztok, který obsahoval 2,3-dihydro-1'-methylspiro[4H-benzopyran-4,4'-piperidin] (D101) (v množství 1,0 gram, což je 0,0046 molu) a diisopropylethylamin (použito 1,2 mililitru, což je 0,0070 molu) v dichlorethanu (20 mililitrů) zpracováván 1-chlorethylesterem kyseliny chlormravenčí (požito 0,64 mililitru, což je 0,0060 molu) a tato reakční směs byla potom udržována při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, načež následovalo zahřívání při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 20 minut. Získaný roztok byl potom zkoncentrován ve vakuu a vzniklý zbytek byl potom zpracováván methanolem (20 mililitrů) a zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Tato reakční směs byla potom zkoncentrována ve vakuu, čímž byla získána béžově zbarvená pevná látka, která byla potom v dalším postupu rozpuštěna v dichlormethanu (50 mililitrů) a THF (10 mililitrů) a potom byl získaný produkt zpracován triethylaminem (použito 0,84 mililitru, 0,0060 molu) a ethylesterem kyseliny chlormravenčí (použito 0,44 mililitru, 0,0046 molu). Takto získaný roztok byl potom promícháván při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, načež byl

zpracován 10 %-ním roztokem uhličitanu sodného (20 mililitrů) a extrahován dichlormethanem (dva podíly po 40 mililitrech). Jednotlivé extrakty byly spojeny a získaný spojený podíl byl usušen (za pomoci síranu sodného) a zkoncentrován ve vakuu. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl zpracován chromatografickým postupem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito etheru a 60-80 benzínu v poměru 1 : 1, a tímto shora uvedeným postupem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 1,3 gramu (100 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,25 (dd, 1H), 7,10 (dt, 1H), 6,90 (dt, 1H),
6,80 (dd, 1H), 4,25 - 4,00 (m, 6H), 2,98 (br t, 2H),
2,10 - 1,92 (m, 4H), 1,70 - 1,53 (m, 2H), 1,28 (t, 3H).

P ř í p r a v a 103

Postup přípravy 2,3-dihydro-1'-ethoxykarbonyl-6- a 8-nitro-spiro[4H-benzopyran-4,4'-piperidinu].

Při provádění postupu podle tohoto provedení bylo použito promíchávaného roztoku, který obsahoval 2,3-dihydro-1'-ethoxykarbonylspiro[4H-benzopyran-4,4'-piperidin] (D102) (použit v množství 1,3 gramu, což je 0,0046 molu) v anhydridu kyseliny octové (30 mililitrů), který byl při teplotě 0 °C a pod atmosférou argonu zpracováván hemipentahydrátem dusičnanu měďnatého (použit v množství 1,16 gramu, což je 0,0050 molu), přičemž tato látka byla přidávána po částech během intervalu 15 minut. Takto získaná reakční směs byla potom udržována při teplotě 0 °C po dobu celkem 1,5 hodiny, načež byla ponechána ohřát na teplotu místnosti, což probíhalo během 0,5 hodiny. Tato reakční směs byla potom nalita do směsi vody a ledu (300

mililitrů) a zalkalizována opatrným přidavkem uhličitanu draselného, načež byla extrahována ethylacetátem (dva podíly po 100 mililitrech). Jednotlivé extrakty byly spojeny a získaný spojený podíl byl usušen (pomocí síranu sodného) a zkoncentrován ve vakuu, čímž byl získán oranžový olej (v množství 1,5 gramu, což je výtěžek 100 %), a tato látka představovala směs 6- a 8-nitro isomerů v přibližném poměru 1 : 1. Takto získaný produkt byl potom použit pro další postup bez čištění.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,24 (d, 1H 6-isomer),	8,00 (dd, 1H 6-isomer),
7,64 (dd, 1H 8-isomer),	7,52 (dd, 1H 8-isomer),
6,98 (t, 1H 8-isomer),	6,90 (d, 1H 6-isomer),
4,35 - 4,05 (m, 6H),	3,00 (br t, 2H),
2,25 - 1,95 (m, 4H),	1,75 - 1,60 (m, 2H),
1,35 - 1,22 (m, 3H).	

P ř í p r a v a 104

Postup přípravy 6-amino-2,3-dihydro-1'-ethoxykarbonyl-spiro[4H-benzopyran-4,4'-piperidinu].

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující 2,3-dihydro-1'-ethoxykarbonyl-6- a 8-nitro- spiro[4H-benzopyran-4,4'-piperidin] (D103) (použit v množství 1,5 gramu, což je 0,0046 molu) v ethanolu (100 mililitrů), přičemž tento roztok byl hydrogenován za pomoci 10 %-ního Pd-C (300 miligramů) při atmosférické teplotě a tlaku a hydrogenace byla prováděna tak dlouho, dokud neustalo spotřebovávání vodíku. Použitý katalyzátor byl potom odstraněn filtrací za pomoci křemeliny a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Takto získaná směs 6- a 8- isomerů byla oddělena chromatografickým postupem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito etheru a tímto

způsobem byla získána 6-amino sloučenina jako složka s nižší hodnotou rf.

Výtěžek : 420 miligramů (32 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

6,66 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H),
4,25 - 4,00 (m, 4H), 4,17 (q, 2H), 3,45 (br s, 2H),
2,98 (br t, 2H), 2,08 - 1,88 (m, 4H),
1,70 - 1,55 (m, 2H), 1,30 (t, 3H).

P ř í p r a v a 105

Postup přípravy 6-amino-2,3-dihydro-1'-methylspiro[4H-benzopyran-4,4'-piperidinu].

Při přípravě výše uvedená látka byla promíchávaná suspenze lithiualuminiumhydridu (použito 76 miligramů, což je 0,0020 molu) v THF (15 mililitrů) při teplotě 0 °C a pod atmosférou argonu zpracovávána roztokem obsahujícím 6-amino-2,3-dihydro-1'-ethoxykarbonyl-spiro[4H-benzopyran-4,4'-piperidin] (D104) (použito 300 miligramů, což je 0,0010 molu) v THF (5 mililitrů). Tato reakční směs byla potom ponechána ohřát na teplotu místnosti a potom byla promíchávána po dobu 1,5 hodiny a zpracovávána dalším podílem lithiualuminiumhydridu (38 miligramů, což je 0,0010 molu), který byl suspendován v THF (5 mililitrů). Takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 0,75 hodiny, načež byla ochlazená na ledové lázni a zpracovávána vodou (0,10 mililitru), 10 % roztokem hydroxidu sodného (0,10 mililitru) a vodou (0,30 mililitru). Výsledná reakční směs byla zfiltrována přes křemelinu a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 200 miligramů (84 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

6,73 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H),
4,10 - 4,00 (m, 2H), 3,3 (br s, 2H),
2,85 - 2,70 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,30 - 1,90 (m, 6H),
1,75 - 1,53 (m, 2H).

Příprava 106

Postup přípravy 2,3-dihydro-1'-methylspiro[4H-pyrano-
[2,3-g]chinolin-4,4'-piperidinu].

Při provádění tohoto postupu byla použita promíchávaná suspenze 6-amino-2,3-dihydro-1'-methylspiro[4H-benzopyran-4,4'-piperidinu] (D105) (použit v množství 330 miligramů, což je 0,0014 molu) v glykolu (1 mililitru), která byla při teplotě místnosti zpracovávána katalytickým množstvím jódu (7 miligramů) a koncentrované kyseliny sírové (0,5 mililitru). V tomto okamžiku nastala exotermická reakce, která byla dobře kontrolována a nevyžadovala žádné chlazení. Takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 175 °C po dobu 2 hodin, načež byla ponechána ochladit na teplotu 100 °C a potom byla přidána voda (20 mililitrů). Tato směs byla potom zalkalizována pomocí 5 M roztoku hydroxidu sodného, načež byla extrahována ethylacetátem (tři podíly po 100 mililitrech). Jednotlivé extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (za pomoci síranu sodného) a zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 25-30 % methanolu v dichlormethanu, a tímto shora uvedeným postupem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 150 miligramů (39 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,73 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (d, 1H),
7,28 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,26 (dd, 2H),
2,83 (br dd, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35 - 2,15 (m, 6H),
1,79 (br d, 2H).

P ř í p r a v a 107

Postup přípravy 2,3,6,7,8,9-hexahydro-1'-methylspiro-[4H-pyrano[2,3-g]chinolin-4,4'-piperidinu].

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl použit roztok 2,3-dihydro-1'-methylspiro[4H-pyrano-[2,3-g]chinolin-4,4'-piperidinu] (D106) (použito 150 miligramů, což je 0,0006 molu) v ethanolu (50 mililitrů) a ledové kyselině octové (2 mililitry), přičemž tento roztok byl hydrogenován za pomoci oxidu platičitého PtO₂ (použito 35 miligramů) při 345 kPa po dobu 2 dní. Použitý katalyzátor byl potom odstraněn filtrací přes křemelinu a získaný filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Takto vzniklý zbytek byl přečištěn chromatografickým postupem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 30 %-ního MeOH v dichlormethanu s roztokem 1 % amoniaku, a tímto shora uvedeným postupem byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 150 miligramů (99 %).

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ (ppm):

6,59 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,05 (dd, 2H),
3,45-3,15 (m, 6H), 2,91 (s, 3H), 2,69 (t, 2H),
2,37 (td, 2H), 2,05 (dd, 2H), 2,00 - 1,79 (m, 4H).

P ř í p r a v a 108

Postup přípravy 1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-methanolu.

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití výchozího 4-pyridylkarbinolu a jodethanu, přičemž bylo použito podobného postupu jako je uveden pro 1-methylovou analogickou sloučeninu v publikaci : *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 545.

Výtěžek : 92 %.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

5,63 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,14 (br s, 1H),
2,97 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,50 (q, 2H),
2,18 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).

P ř í p r a v a 109

Postup přípravy 1'-ethyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo-[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití výchozího 1-acetyl-6-brom-2,3-dihydro-1H-indol-5-olu (viz. publikace *Tetrahedron*, 1973, 29, (8)) a 1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-methanolu (D108), načež následoval postup podle Přípravy 8 (alternativní příprava) stupně (a), (b) a (c). Tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě jemného šedého prášku.

Celkový výtěžek : 45 %.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

6,61 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,32 (s, 2H),
3,53 (t, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,45 (q, 2H),
1,98 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,12 (t, 3H).

P ř í p r a v a 110

Postup přípravy 2-(4-bromfenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazolu.

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena

za použití hydrazidu 4-brombenzoové kyseliny a triethylorthoacetátu, přičemž bylo použito podobného postupu jako v Přípravě 35, čímž byla získána požadovaná sloučenina ve formě jemných bílých krystalků.

Výtěžek : 77 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,92 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 2,63 (s, 3H).

P ř í p r a v a 111

Postup přípravy 4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití promíchávaného roztoku 2-(4-bromfenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazolu (D110) a 4-bořbenzoové kyseliny, přičemž bylo použito obdobného postupu jako v Přípravě 11 a požadovaná titulní sloučenina byla získána ve formě bílé krystalické látky.

Výtěžek : 68 %.

^1H NMR (250 MHz, $d^6\text{DMSO}$) δ (ppm):

8,10 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 7,98 (d, 2H),
7,89 (d, 2H), 2,62 (s, 3H).

P ř í p r a v a 112

Postup přípravy 4'-(5-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Tato výše uvedená požadovaná titulní sloučenina byla připravena za použití výchozího 3-(4-brom-3-methylfenyl)-5-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazolu (viz. EP 0533268 A1), přičemž při její přípravě bylo použito obdobného postupu jako v Přípravě 11 a tato titulní sloučenina byla získána ve formě šedavo bílé pevné látky.

Výtěžek : 49 %.

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

13,06 (br s, 1H), 8,10 - 7,98 (m, 3H), 7,94 (dd, 1H),
7,55 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 4,87 (s, 2H),
3,45 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

P ř í p r a v a 113

Postup přípravy 4'-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Tato výše uvedená sloučenina byla připravena postupem, při kterém se vycházelo z 2-(4-brom-3-methylfenyl)-4,5-dihydrooxazolu (mezinárodní patentová přihláška WO 94/15920 A1) a použito bylo postupu podle Přípravy 11. Tímto způsobem byla titulní sloučenina připravena ve formě bílého prášku.

Výtěžek : 85 %.

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

8,02 (d, 2H), 7,7 - 7,9 (m, 2H), 7,52 (d, 2H),
7,36 (d, 1H), 4,49 (t, 2H), 4,01 (t, 2H),
2,29 (s, 3H).

P ř í p r a v a 114

Postup přípravy methylesteru kyseliny 4'-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové.

Při tomto postupu bylo jako výchozí látky použito 4'-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny (D113) (v množství 0,92 gramu, což je 3,3 mmolu), která byla promíchávána pod atmosférou argonu v suchém DMF (20 mililitrů), načež byl přidán hydrid sodný (80 % suspenze v minerálním oleji, použito 0,15 gramu, což je 5,0 mmolů). Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 30 minut,

načež byla zpracována jodmethanem (0,22 mililitru, což je 3,5 mmolu). Po dalších 15 minutách byla tato reakční směs zředěna ethylacetátem (200 mililitrů), promyta vodou a solankou, potom byla usušena (za pomoci síranu sodného) a odpařena. Získaný surový produkt byl potom přečištěn chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 0-2 % methanolu v dichlormethanu. Tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,15 gramu (15 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,10 (d, 2H); 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, 1H),
7,41 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 4,47 (t, 2H),
4,08 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

P ř í p r a v a 115

Postup přípravy 4'-amino-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Při přípravě této výše uvedené sloučeniny bylo jako výchozí látky použito 4-brom-3-methylanilinu, přičemž bylo použito postupu podle Přípravy 11. Tímto shora uvedeným způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě nafialovělé pevné látky.

Výtěžek : 91 %.

^1H NMR (250 MHz, $d^6\text{DMSO}$) δ (ppm):

7,93 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 6,93 (d, 1H),
6,50 (m, 2H), 2,16 (s, 3H).

P ř í p r a v a 116

Postup přípravy 4'-(2-chloracetamido)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny.

Při této přípravě se postupovalo tak, že byly 4'-amino-2'-methylobifenyl-4-karboxylová kyselina (D115) (použito 2,45 gramu, což je 10,8 mmolu) a triethylamin společně promíchávány v dichlormethanu (50 mililitrů), načež byl přidán chloracetylchlorid (použito 1,05 mililitru, což je 13,2 mmolu), přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 3 hodin, načež byla přidána voda (20 mililitrů). Po intenzivním promíchávání, které bylo prováděno po dobu 15 minut, a zalkalizování roztokem uhličitanu draselného byla tato směs rozdělena. Vodný podíl byl promyt dichlormethanem a okyselen koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Tímto způsobem se vysrážela pevná látka, která byla zfiltrována a usušena, čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě šedého prášku.

Výtěžek : 1,33 gramu (40 %).

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

13,0 (vb),	10,38 (s, 1H),	8,00 (d, 2H),
7,55 (m, 2H),	7,46 (d, 2H),	7,21 (d, 1H),
4,27 (s, 2H),	2,23 (s, 3H).	

P ř í p r a v a 117

Postup přípravy 5-(4-brom-3-methylfenyl)-2-furaldehydu.

Při provádění tohoto postupu bylo použito podobné metody jako v publikaci : *Davis a Loughed, J. Het. Chem* 1976, 4(1), 153-154. Podle tohoto postupu byl 4-brom-3-methylanilin (použito 20 gramů, což je 0,107 molu) převeden na titulní sloučeninu, která byla získána ve formě oranžového prášku.

Výtěžek : 2,93 gramu (10 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

9,64 (s, 1H),	7,7 (s, 1H),	7,6 (d, 1H),
---------------	--------------	--------------

7,48 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 6,82 (d, 1H),
2,45 (s, 3H).

P ř í p r a v a 118

Postup přípravy 5-(4-brom-3-methylfenyl)-2-methylfuranu.

K přípravě výše uvedené sloučeniny bylo použito obdobné metody jako je postup známý z literatury : *Oleinik a kol, Khim-Farm. Th., 1971 5(7) 19-22*, přičemž při tomto postupu byl 5-(4-brom-3-methylfenyl)-2-furaldehyd (D117) (použito 1,5 gramu, což je 5,66 mmolu) převeden na požadovanou titulní sloučeninu, která byla získána ve formě žlutého prášku.

Výtěžek : 1,12 gramu (79 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,55 - 7,41 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 6,5 (d, 1H),
6,06 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

P ř í p r a v a 119

Postup přípravy 2'-methyl-4'-(5-methylfuran-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny.

K přípravě výše uvedené sloučeniny bylo použito jako výchozích látek 5-(4-brom-3-methylfenyl)-2-methylfuranu (D118) (použito 600 miligramů, což je 2,39 mmolu) a 4-bromborbenzoové kyseliny (397 miligramů, což je 2,39 mmolu), které byly za použití stejného postupu jako v Přípravě 11 převedeny na požadovanou titulní sloučeninu, která byla získána ve formě světle žluté pevné látky.

Výtěžek : 207 miligramů (30 %).

^1H NMR (200 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

13,0 (br s, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,65 - 7,44 (m, 4H),
7,25 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,2 (d, 1H).

2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

P ř í k l a d 1

Postup přípravy 1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl promíchávaný roztok obsahující 2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karboxylovou kyselinu (EP 0533268 A1) (použito 36 miligramů, což je 0,12 mmolu) v thionylchloridu (3 mililitry) zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem pod atmosférou argonu po dobu 20 minut, načež byl získaný produkt zkoncentrován ve vakuu, čímž byl získán chlorid kyseliny ve formě žluté pevné látky. Tato látka byla potom rozpuštěna v dichlormethanu (2 mililitry), načež byl tento podíl přidán k promíchávanému roztoku obsahujícímu 1'-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol]-3,4'-piperidin (D8, použito 30 miligramů, což je 0,12 mmolu) a triethylamin (0,06 mililitru, což je 0,43 mmolu) v dichlormethanu (2 mililitry) a tato reakční směs byla udržována při teplotě místnosti po dobu 3 dní. Získaná směs byla promyta vodným roztokem uhličitanu draselného a solankou, načež byla usušena (síranem sodným) a zkoncentrována ve vakuu. Takto získaný zbytek byl zpracován chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 0 až 11 % methanolu v dichlormethanu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě gumovitého produktu (výtěžek 19 miligramů, což je 30 %). Tato látka byla potom převedena na svoji oxalátovou sůl (teplota tání : 232 °C) a hydrochloridovou sůl (teplota tání : >250 °C).
¹H NMR (oxalátová sůl) (400 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm):

7,95 - 7,85 (m, 3H), 7,62 (d, 2H), 7,47 (d, 2H),
7,39 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,44 (s, 2H),
4,01 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,90 (m),
2,66 (m), 2,64 (s, 3H), 2,31 (s, 3H),
2,02 (m, 2H), 1,84 (m, 2H).

P ř í k l a d 2

Postup přípravy 2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidinu].

Podle tohoto příkladu byla výše uvedená titulní sloučenina připravena za použití 2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methylspiro[furo[2,3-f]chinolin-3,4'-piperidinu] (D10), přičemž bylo použito stejného postupu jako v příkladu 1 a produkt byl získán s 87 %-ním výtěžkem. Oxalátová sůl byla vysrážena z acetonu přidávkou etheru, přičemž tato sůl byla získána ve formě bílého prášku.

¹H NMR (oxalátová sůl) (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm):

7,9 (m, 2H), 7,3 (m, 5H), 6,68 (s, 1H),
6,5 (b, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,80 (m, 2H),
3,12 (m, 2H), 2,9 - 2,6 (m, 12H), 2,29 (s, 3H),
1,97 (t, 2H), 1,60 (m, 4H).

P ř í k l a d 3

Postup přípravy 5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Podle tohoto příkladu byl promíchávaný roztok, který obsahoval 1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin] (E1, použito 350

miligramů, což je 0,67 mmolu) v 1,2-dichlorethanu (15 mililitrů), pod atmosférou argonu zpracováván diisopropylethylaminem (0,14 mililitru, což je 0,80 mmolu) a 1-chlorethylchlormravenčanem (0,09 mililitru, což je 0,80 mmolu). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 52 hodin, načež následovalo zpracování po dobu 1 hodiny při teplotě varu pod zpětným chladičem. Potom byl přidán další podíl diisopropylethylaminu (0,10 mililitru, což je 0,57 mmolu) a 1-chlorethylchlormravenčan (0,06 mililitru, což je 0,53 mmolu) a tato reakční směs byla potom udržována při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu další 1 hodiny. Získaný roztok byl potom zkoncentrován za použití vakua a zbytkový podíl byl zpracován methanolem (20 mililitrů) a potom byl zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Takto vzniklý roztok byl potom zkoncentrován ve vakuu a zbytek byl zpracován koncentrovaným roztokem uhličitanu draselného (25 mililitrů) a chloroformem (25 mililitrů), načež byl tento podíl dobře protřepán a chloroformový roztok byl oddělen, usušen (za pomoci síranu sodného) a zkoncentrován ve vakuu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě béžově zbarvené pevné látky (výtěžek : 340 miligramů, 100 %). Hydrochloridová sůl byla připravena ze směsi acetonu a etheru, přičemž byla získána jako bílá pevná látka.

Teplota tání : 203 - 210 °C.

^1H NMR (volná báze) (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,12 (br s, 1H - malá integrace) 8,00 (s, 1H),
7,95 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,43 (d, 2H),
7,35 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,45 (br s, 2H),
4,30 - 3,95 (br m, 4H), 3,40 - 3,15 (br, 2H),
3,08 (t, 2H), 2,90 - 2,72 (br, 2H), 2,68 (s, 3H),
2,35 (s, 3H), 2,15 - 1,95 (br, 2H),

1,90 - 1,70 (br, 3H).

P ř í k l a d 4

Postup přípravy 1'-ethyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro-[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo použito roztoku 5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (E3) (použito 100 miligramů, což je 0,20 mmolu) v ledové kyselině octové (2 mililitry), který byl při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu opatrným způsobem zpracováván borohydridem sodným ve formě pelet (50 miligramů, což je 1,3 mmolu) a tato reakční směs byla promíchávána po dobu 24 hodin. Potom byly přidány další pelety borohydridu sodného (50 miligramů, 1,3 mmolu) a takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu dalších 72 hodin. Získaná reakční směs byla potom zpracována vodou (20 mililitrů), zalkalizována 10 %-ním roztokem hydroxidu sodného (20 mililitrů) a extrahována dichlormethanem. Získaný extrakt byl usušen (síranem sodným), zkoncentrován ve vakuu a zbytek byl zpracován chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 3 %-ního methanolu MeOH v trichlormethanu CHCl_3 . Krystalizací tohoto produktu z ethylacetátu a 60-80 benzínu byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 55 miligramů (52 %).

Teplota tání : 202 - 204 °C.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,17 (br s, 1H - malá integrace) 8,00 (s, 1H),
7,95 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,42 (d, 2H),

7,36 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,40 (br s, 2H),
4,10 (br s, 2H), 3,07 (t, 2H),
3,10 - 2,80 (br m, 2H), 2,68 (s, 3H),
2,55 - 2,30 (br m, 2H), 2,35 (s, 3H),
2,25 - 1,50 (br m, 6H), 1,10 (br t, 3H).

P ř í k l a d 5

Postup přípravy 1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Výše uvedená sloučenina byla připravena za použití výchozího 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D8) a 2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D11), přičemž při její přípravě bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1 (výtěžek 23 %). Tato sloučenina byla převedena na svoji oxalátovou sůl tak, že byla vysrážena z acetonu a etheru tento produkt byl získán ve formě bílé pevné látky (teplota tání : 232 - 235 °C), a hydrochloridovou sůl (teplota tání : > 250 °C).

¹H NMR (oxalátová sůl) (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm):

7,98 - 7,80 (m, 3H), 7,72 - 7,65 (m, 2H),
7,58 - 7,49 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 4,51 (s, 2H),
4,11 - 4,04 (m, 4H), 3,09 - 3,01 (m, 2H),
2,85 - 2,78 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,61 - 2,55 (m, 2H),
2,50 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

P ř í k l a d 6

Postup přípravy 5-(4'-(5-dimethylamino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Výše uvedená sloučenina byla připravena za použití výchozího 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidinu] (D8) a 4'-(5-dimethylamino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny (D14), přičemž bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1 (výtěžek produktu 18 %). Tato sloučenina byla potom převedena na oxalátovou sůl, která byla vysrážena ze směsi acetonu a etheru a tento produkt byl získán ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (volná báze) (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,15 (br s, 1H), 7,96 - 7,84 (m, 2H), 7,62 (d, 2H),
7,42 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 6,69 (s, 1H),
4,40 (br s, 2H), 4,20 - 4,00 (br m, 2H), 3,24 (s, 6H),
3,08 (t, 2H), 2,97 - 2,77 (br m, 2H), 2,34 (s, 6H),
2,18 - 1,59 (br m, 6H).

P ř í k l a d 7

Postup přípravy 1'-methyl-5-[4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Výše uvedená sloučenina byla připravena za použití výchozího 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidinu] (D8) a 4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D15), přičemž se postupovalo obdobným způsobem jako v příkladu 1 (výtěžek produktu 57 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,17 (d, 3H), 7,79 - 7,62 (m, 6H), 6,67 (s, 1H),
4,40 (br s, 2H), 4,15 - 4,00 (br m, 2H), 3,08 (t, 2H),
3,00 - 2,80 (br m, 2H), 2,70 (s, 3H),
2,48 - 1,45 (br m, 9H).

P ř í k l a d 8

Postup přípravy 2,3-dihydro-1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla promíchávaná suspenze obsahující 2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karboxylovou kyselinu (EP 0533268 A1) (použito 315 miligramů, což je 1,1 mmolu) v thionylchloridu (10 mililitrů) zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem pod atmosférou argonu po dobu 0,5 hodiny, načež byl získaný produkt zkoncentrován ve vakuu, čímž byl získán chlorid kyseliny ve formě žluté pevné látky. Promíchávaný roztok obsahující 2,3-dihydro-1'-methylspiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin] (D7, použito 260 miligramů, což je 1,1 mmolu) v suchém tetrahydrofuranu (10 mililitrů) při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu byl zpracováván t-butoxidem draselným (125 miligramů, což je 1,1 mmolu) a potom byl tento produkt promícháván po dobu 0,25 hodiny, načež byl zpracován roztokem výše uvedeného chloridu kyseliny (1,1 mmolu) v suchém THF (5 mililitrů). Takto získaná reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, načež byla zkoncentrována ve vakuu a vzniklý zbytek byl zpracován 10 %-ním roztokem uhličitanu sodného a potom byl extrahován ethylacetátem. Extrakt byl potom usušen (síranem sodným) a zkoncentrován ve vakuu, přičemž takto získaný zbytek byl chromatograficky zpracován na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 3 %-ního methanolu MeOH ve trichlorethanu CHCl₃. Získaný světle žlutý olej byl potom dále přečištěn preparativní chromatografickou metodou v tenké vrstvě (TLC-metoda) na silikagelovém platu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 10 %-ního methanolu MeOH ve

trichlormethanu CHCl_3 , čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina (výtěžek 80 miligramů, neboli 14 %), která byla potom vykrystalována z etheru.

Teplota tání : 196 - 198 °C.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,33 (s, 1H),	8,03 (s, 1H),	7,98 (d, 1H),
7,80 (d, 2H),	7,50 (d, 2H),	7,38 (d, 1H),
7,29 (d, 1H),	6,96 (s, 1H),	6,54 (d, 1H),
4,46 (s, 2H),	3,00 - 2,87 (m, 2H),	2,70 (s, 3H),
2,38 (s, 3H),	2,36 (s, 3H),	2,25 - 1,97 (m, 4H),
1,90-1,78 (m, 2H).		

P ř í k l a d 9

Postup přípravy 5-[4'-kyano-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Podle tohoto příkladu byla promíchávaná suspenze obsahující 4'-kyano-2'-methylbifenyl-4-karboxylovou kyselinu (D16) (použito 0,3 gramu, což je 1,3 mmolu) v dichlormethanu (10 mililitrů) při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu zpracovávána oxalylchloridem (0,12 mililitru, což je 1,43 mmolu), přičemž potom následoval přídavek DMF (1 kapka). Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 2 hodin, načež byla zkoncentrována ve vakuu a tímto způsobem vznikl zbytek, což byl chlorid kyseliny ve formě světle žluté pevné látky. Tento produkt byl potom rozpuštěn v THF (8 mililitrů) a přidán k promíchávanému roztoku obsahujícímu 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin] (D8) (použito 0,3 gramu, což je 1,3 mmolu) a triethylamin (0,35 mililitru, což je 2,6 mmolu) v suchém tetrahydrofuranu (10 mililitrů), což bylo provedeno při teplotě 5 °C a pod atmosférou argonu. Tato reakční směs byla potom ponechána

ohřát na teplotu místnosti a potom byla zkoncentrována ve vakuu. Získaný zbytek byl potom vložen do 10 %-ního roztoku uhličitanu sodného (20 mililitrů) a tento podíl byl extrahován ethylacetátem EtOAc (dva podíly po 30 mililitrech). Spojené extrakty byly potom usušeny (síranem sodným) a zkoncentrovány ve vakuu, přičemž získaný zbytek byl zpracován chromatografickým způsobem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 1 %-ního methanolu v dichlormethanu, a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,2 gramu (34 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,14 (br s, 1H - malá integrace), 7,68 - 7,52 (m, 4H),
7,39 - 7,32 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 4,40 (br s, 2H),
4,18 - 3,99 (br m, 2H), 3,08 (t, 2H),
2,94 - 2,79 (br m, 2H), 2,31 (s, 6H),
2,12 - 1,71 (br m, 6H).

P ř í k l a d 10

Postup přípravy 5-(4'-acetyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Výše uvedená sloučenina byla připravena za použití výchozího 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidinu] (D8) a 4'-acetyl-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny (D19), přičemž se postupovalo obdobným způsobem jako v příkladu 1.

Výtěžek : 35 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,13 (br s, 1H - malá integrace), 7,92 - 7,80 (m, 2H),
7,62 (d, 2H), 7,42 - 7,28 (m, 3H), 6,68 (s, 1H),
4,40 (s, 2H), 4,20 - 4,00 (m, 2H), 3,08 (t, 2H),

2,97 - 2,80 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,45 - 1,54 (m, 12H).

P ř í k l a d 11

Postup přípravy 5-(4'-(1-(methoxyamino)ethyl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl hydrochlorid methoxylaminu (použito 0,06 gramu, což je 0,7 mmolu) přidán k promíchávanému roztoku obsahujícímu t-butoxid draselný (0,06 gramu, což je 0,5 mmolu) v methanolu (10 mililitrů) pod atmosférou argonu. Po 20 minutách, kdy byla tato reakční směs udržována při teplotě místnosti, byl tento roztok zpracován roztokem obsahujícím 5-(4'-acetyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin] (E10) (použito 0,16 gramu, což je 0,3 mmolu) v methanolu (10 mililitrů) a tato reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 18 hodin, načež byla zahřívána po dobu 1 hodiny při teplotě varu pod zpětným chladičem. Tento roztok byl potom ponechán ochladit, načež byl zpracován 10 %-ním roztokem uhličitanu sodného (40 mililitrů) a extrahován ethylacetátem. Extrakt byl potom usušen (síranem sodným) a zkoncentrován ve vakuu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žluté pevné látky.

Výtěžek : 0,16 gramu (94 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,12 (br s, 1H - malá integrace), 7,62 - 7,48 (m, 4H),
7,40 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,69 (s, 1H),
4,40 (s, 2H), 4,18 - 4,04 (m, 2H), 4,03 (s, 3H),
3,07 (t, 2H), 2,94 - 2,89 (m, 2H), 2,31 (s, 6H),
2,13 - 1,52 (m, 6H).

P ř í k l a d 12

Postup přípravy 5-(4'-acetamidomethyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo-[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Výše uvedená sloučenina byla připravena za použití promíchávaného roztoku obsahujícího výchozí 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin] (D8) (použito 85 miligramů, což je 0,35 mmolu) v toluenu (10 mililitrů), který byl při teplotě místnosti a pod atmosférou argonu zpracováván 2 M roztokem trimethylaluminia v hexanu (0,74 mililitru, což je 1,5 mmolu). Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 0,75 hodiny, načež byla zpracována roztokem methylesteru kyseliny 4'-acetamidomethyl-2'-methylbifenyl-4-karboxylové (D21) (použito 120 miligramů, což je 0,40 mmolu) v toluenu (5 mililitrů) a tato reakční směs byla zahřívána při teplotě 90 °C po dobu 2 hodin. Získaný roztok byl potom ponechán ochladit, načež byl nalit opatrným způsobem do promíchávané suspenze silikagelu (10 gramů) v dichlormethanu (30 mililitrů) a potom byla tato reakční směs dále promíchávána tak dlouho dokud neustalo uvolňování plynu. Silikagelová suspenze byla potom naplněna do chromatografické kolony a tato kolona byla eluována 0 až 10 %-ním methanolem MeOH v dichlormethanu CH₂Cl₂, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina (výtěžek : 85 miligramů, 48 %). Tato látka byla potom převedena na oxalátovou sůl, která potom vykristalovala z acetonu.

¹H NMR (volná báze) (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8,13 (br s, 1H - malá integrace), 7,58 (d, 2H),
7,35 (d, 2H), 7,25 - 7,13 (m, 3H), 6,67 (s, 1H),
5,95 (br t, 1H), 4,46 (d, 2H), 4,38 (br s, 2H),
4,20 - 4,00 (br, 2H), 3,05 (t, 2H),

2,95 - 2,75 (br, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H),
2,20 - 1,50 (br m, 6H), 2,05 (s, 3H).

P ř í k l a d 13

Postup přípravy 3,5,6,7,8,9-hexahydro-1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[2H-furo[2,3-h]benzazepin-3,4'-piperidinu].

Tato požadovaná titulní sloučenina byla podle tohoto postupu připravena z výchozího 3,5,6,7,8,9-hexahydro-1'-methylspiro[2H-furo[2,3-h]benzazepin-3,4'-piperidinu] (D28), přičemž bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1. Oxalátová sůl byla vysrážena z acetonu přidavkem etheru, přičemž produkt byl získán ve formě bílé pevné látky.

¹H NMR (oxalátová sůl) (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm):

7,9 (m, 2H), 7,4 - 7,2 (m, 5H), 6,72 (s, 1H),
6,61 (b, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,42 a 4,28 (ABq, 2H),
3,31 (m, 1H), 3,1 - 2,7 (m, 6H), 2,69 (s, 3H),
2,67 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,3 - 1,7 (m, 5H),
1,5 - 1,2 (m, 3H).

P ř í k l a d 14

Postup přípravy 1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Výše uvedená sloučenina byla připravena za použití výchozího 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D8) a 2'-methyl-4'-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D29), přičemž bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1. Získaná sloučenina byla převedena na svoji oxalátovou sůl, která byla získána ve formě žluté pevné látky.

Výtěžek : 3 %.

^1H NMR volná báze (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,15 (br s, 1H - malá integrace), 8,06 (s, 1H),
8,00 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,48 - 7,33 (m, 3H),
6,66 (s, 1H), 4,40 (br s, 2H), 4,10 (br, 2H),
3,06 (t, 2H), 2,85 (br, 2H), 2,50 (s, 3H),
2,36 (s, 3H), 2,30 (br s, 3H), 2,15 - 1,70 (m, 6H).

P ř í k l a d 15

Postup přípravy 1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo-[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Podle tohoto příkladu byla jako výchozí látka použita promíchávaná suspenze obsahující 5-(4'-hydrazinokarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin] (E25) (použito 150 miligramů, což je 0,3 mmolu) v triethylorthomravenčanu (10 mililitrů), která byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Takto získaná reakční směs byla ochlazená, zkoncentrována ve vakuu a chromatograficky zpracována na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito methanolu a chloroformu a tímto shora uvedeným způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pěny (výtěžek 24 miligramů, což je 16 %). Tato látka byla potom převedena na svoji oxalátovou sůl, která byla získána ve formě bílé pevné látky (teplota tání : 242 - 244 °C) a hydrochloridovou sůl (teplota tání : 298 - 302 °C).

^1H NMR (volná báze) (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,5 (s, 1H), 8,25 - 7,92 (m, 3H), 7,70 - 7,57 (m, 2H),
7,50 - 7,35 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 4,38 (br s, 2H),
4,20 - 4,00 (br m, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,97 - 2,70 (m, 2H),

2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,20 - 1,50 (m, 6H).

P ř í k l a d 16

Postup přípravy 5-[4'-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla podle tohoto postupu získána ve formě bílé pevné látky (výtěžek 54 %), přičemž jako výchozí látky bylo použito 4'-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny (D32) a 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D8), a postupovalo se stejným způsobem jako v příkladu 1. Získaná sloučenina byla potom převedena na oxalátovou sůl.

¹H NMR (oxalátová sůl) (400 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm):

7,95 (m, 2H),	7,90 (d, 1H),	7,66 (m, 2H),
7,51 (m, 3H),	6,78 (s, 1H),	4,50 (s, 2H),
4,05 (t, 2H),	3,40 (b, 2H),	3,00 (m, 6H),
2,77 (s, 3H),	2,38 (s, 3H),	2,10 (b, 2H),
1,87 (b, 2H),	1,34 (t, 3H),	

P ř í k l a d 17

Postup přípravy 5-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena z výchozího 1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (E5), přičemž bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 3 (výtěžek 100 %). Tato sloučenina byla potom převedena na svoji

oxalátovou sůl, která se vysrážela z acetonu a etheru a byla získána ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (oxalátová sůl) (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,00 - 7,85 (m, 3H), 7,65 (d, 2H), 7,55 - 7,42 (m, 3H),
6,78 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,05 (t, 2H),
3,03 (t, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,37 (s, 3H),
zbývající signály nebyly ze spektra rozeznatelné.

P ř í k l a d 18

Postup přípravy 2,3-dihydro-1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena z výchozího 2,3-dihydro-1'-methylspiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D7) a 2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D11), přičemž bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 8 (výtěžek 22 %). Tato sloučenina byla potom převedena na svoji oxalátovou sůl, která vykristalovala z acetonu a methanolu, přičemž tato sůl byla získána ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 234 - 237 °C.

^1H NMR (volná báze) (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,33 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (d, 1H),
7,81 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,40 (d, 1H),
7,28 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,55 (d, 1H),
4,46 (s, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 2H), 2,65 (s, 3H),
2,39 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,25 - 1,95 (m, 4H),
1,90 - 1,75 (m, 2H).

P ř í k l a d 19

Postup přípravy 5-(2,2'-dimethyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-

tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu]

Výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití výchozího 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D8) a 2,2'-dimethyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D34), přičemž bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1 (výtěžek 53 %). Tato sloučenina byla potom převedena na svoji oxalátovou sůl a tato látka byla vykrytalována ze směsi acetonu a methanolu, přičemž byla získána ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 222 - 224 °C.

¹H NMR (volná báze) (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8,13 (br s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H),
7,48 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,35 - 7,20 (m, 1H),
7,16 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,38 (br s, 2H),
4,10 (br, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,85 (br, 2H),
2,64 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,20 - 1,70 (m, 6H),
2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

P ř í k l a d 20

Postup přípravy 5-(2,3'-dimethyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu]

Výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití výchozího 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D8) a 2,3'-dimethyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D36), přičemž k přípravě této sloučeniny bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1 (výtěžek 31 %). Tato sloučenina byla potom převedena na svoji oxalátovou sůl, přičemž produkt byl vykrytalován ze směsi acetonu

a methanolu a byl získán ve formě světle žluté pevné látky.

Teplota tání : 193 - 195 °C

^1H NMR (volná báze) (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,14 (br s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,48 (s, 1H),
7,42 (d, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 3H), 6,67 (s, 1H),
4,40 (br s, 2H), 4,08 (br s, 2H), 3,06 (t, 2H),
2,87 (br, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,65 (s, 3H),
2,32 (s, 6H), 2,20 - 1,90 (m, 4H),
1,85 - 1,60 (m, 2H).

P ř í k l a d 21

Postup přípravy 1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(4-methylthiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu]

Tato výše uvedená sloučenina byla připravena za použití 2'-methyl-4'-(4-methylthiazol-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D40) a 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D8) jako výchozích sloučenin, přičemž k její přípravě bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1. Oxalátová sůl byla získána vykrystalováním z acetonu ve formě žlutohnědého prášku.

^1H NMR (oxalátová sůl) (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

7,8 - 8,0 (m, 3H), 7,67 (d, 2H), 7,52 (d, 2H),
7,40 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,78 (s, 1H),
4,51 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,40 (m, 2H),
3,04 (t, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,77 (s, 3H),
2,44 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,1 (m, 2H),
1,9 (m, 2H).

P ř í k l a d 22

Postup přípravy 5-(4'-methoxykarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo-[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo-[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D8) a 4'-methoxykarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny (D41) jako výchozích sloučenin, přičemž k přípravě této sloučeniny bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1.

Výtěžek : 76 %.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,12 (br s, 1H - malá integrace), 7,99 (s, 1H),
7,91 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,39 (d, 2H),
7,31 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,40 (s, 2H),
4,10 (br, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,08 (t, 2H),
2,90 (br s, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,20 - 1,65 (m, 6H).

P ř í k l a d 23

Postup přípravy 5-(5'-methoxykarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo-[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo-[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D8) a 5'-methoxykarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny (D42) jako výchozích sloučenin, přičemž k přípravě této sloučeniny bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1.

Výtěžek : 51 %.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,12 (br s, 1H - malá integrace), 7,98 - 7,89 (m, 2H),

7,62 (d, 2H), 7,41 - 7,28 (m, 3H),
6,63 (s, 1H), 4,38 (br s, 2H), 4,09 (br s, 2H),
3,90 (s, 3H), 3,09 (t, 2H), 2,90 (br s, 2H),
2,32 (s, 6H), 2,20 - 1,62 (m, 6H).

P ř í k l a d 24

Postup přípravy 5-[4'-(methansulfonamino)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo-[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky (výtěžek 38 %), přičemž jako výchozí sloučeniny bylo použito 4'-(methansulfonamino)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny (D44) a postupovalo se obdobným způsobem jako v příkladu 1, načež byla tato sloučenina převedena na svoji oxalátovou sůl.

¹H NMR (oxalátová sůl) (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm):

9,82 (b, 1H), 7,96 (b, 1H), 7,65 (d, 2H),
7,45 (d, 2H), 7,20 (m, 3H), 6,78 (s, 1H),
4,50 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,39 (m, 2H),
3,05 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,40 - 2,00 (b, 2H),
2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,89 (m, 2H).

P ř í k l a d 25

Postup přípravy 5-(4'-hydrazinokarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo-[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Podle tohoto provedení byl použit roztok 5-(4'-methoxykarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (E22, použito 0,75 gramu, což je 1,5 mmolu) v methanolu (25 mililitrů), který byl zpracováván

monohydrátem hydrazinu (1,05 mililitru), načež byl tento podíl zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. Získaná reakční směs byla potom ponechána ochladit a potom byla nalita do vody (50 mililitrů), přičemž pevná látka, která tímto vykristalovala, byla zfiltrována a usušena (výtěžek 0,61 gramu, což je 81 %). Potom byly 50 miligramové podíly přečištěny preparativní chromatografickou metodou v tenké vrstvě (TLC-metoda) na silikagelu za použití 20 %-ního methanolu v chloroformu jako elučního činidla, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 130 - 135 °C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm):

8,11 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H),
7,62 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,31 (d, 1H),
6,70 (s, 1H), 4,40 (br s, 2H), 4,12 (br t, 2H),
3,10 (t, 2H), 2,94 (br, 2H), 2,38 (br s, 3H),
2,33 (s, 3H), 2,30 - 2,00 (m, 4H), 1,90 - 1,70 (m, 2H).

P ř í k l a d 26

Postup přípravy 1'-ethyl-5-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Při provádění tohoto postupu bylo použito promíchávané suspenze obsahující 2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karboxylovou kyselinu (D11, použito 0,53 gramu, což je 1,8 mmolu) ve thionylchloridu (8 mililitrů), která byla zahřívána při teplotě asi 45 °C po dobu 30 minut, načež byla zkoncentrována ve vakuu. Tímto způsobem byla získána žlutá pevná látka, která byla rozpuštěna v THF (10 mililitrů) a dichlormethanu (5 mililitrů) a tento podíl byl potom přidán k promíchávanému roztoku 1'-ethyl-2,3,6,7-

tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D109) (použito 0,46 gramu, což je 1,8 mmolu) a triethylaminu (0,50 mililitru, což je 3,6 mmolu) v THF (15 mililitrů) při teplotě 5 °C a pod atmosférou argonu. Tento roztok byl potom míchán při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, načež byl zkoncentrován ve vakuu. Tímto způsobem byl získán zbytek, který byl zpracován 10 %-ním roztokem uhličitanu sodného a tento podíl byl potom extrahován ethylacetátem. Získaný extrakt byl usušen (síranem sodným), zkoncentrován za použití vakua a zbytek byl zpracován chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 3 %-ního methanolu v chloroformu a takto získaný žlutý olej byl potom veden krátkou kolonou naplněnou bazickou aluminou, přičemž jako elučního činidla bylo použito ethylacetátu a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě béžové pěny (výtěžek 0,62 gramu, což je 68 %). Tento produkt byl potom převeden na svoji hydrochloridovou sůl (teplota tání : 269 - 273 °C) a mesylátovou sůl (teplota tání : 275 - 279 °C).

¹H NMR (volná báze) (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8,18 (br s, 1H - malá integrace), 7,98 (d, 1H),
7,91 (dd, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,42 (d, 2H),
7,37 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,40 (br s, 2H),
4,10 (br m, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,05 - 2,90 (br m, 2H),
2,65 (s, 3H), 2,55 - 2,35 (br m, 2H), 2,36 (s, 3H),
2,20 - 1,50 (m, 6H), 1,13 (br t, 3H).

P ř í k l a d 27

Postup přípravy 1'-methyl-5-(2'-methyl-5'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro-[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena

za použití 2'-methyl-5'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D45) a 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D8), přičemž k přípravě tohoto produktu bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1 a produkt byl získán ve formě hnědého oleje (výtěžek 10 %). Tento produkt byl převeden na svoji oxalátovou sůl, která byla získána ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (oxalátová sůl) (400 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

7,98 (br s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (s, 1H),
7,68 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,54 (d, 2H),
6,77 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,07 (br t, 2H),
3,50 - 3,35 (br, 2H), 3,10 - 2,95 (m, 4H),
2,78 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,35 (s, 3H),
2,20 - 2,00 (m, 2H), 1,97 - 1,84 (m, 2H).

P ř í k l a d 28

Postup přípravy 5-(4'-karboxamido-2'-methylbifenyl-4'-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidinu]

Podle tohoto příkladu byla k přípravě výše uvedené sloučenina použita suspenze 5-[4'-kyano-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidinu] (E9) (použito 130 miligramů, což je 0,28 mmolu) v methanolu (5 mililitrů), která byla zpracovávána 30 %-ním peroxidem vodíku (0,1 mililitrů) a 20 %-ním roztokem hydroxidu sodného (0,08 mililitru) a tato reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny. Potom byl přidán disiřičitan sodný (60 miligramů) a tato reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu, přičemž takto získaný zbytek byl rozdělen mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze byla potom usušena (za pomoci

síranu sodného) a zkoncentrována ve vakuu, přičemž výsledná pevná látka byla zpracována chromatografickým postupem na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito methanolu a chloroformu a tímto postupem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 50 miligramů (37 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,75 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60 (d, 2H),
7,4 - 7,35 (m, 2H), 7,3 (d, 1H), 6,64 (s, 1H),
5,8 (br s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,1 (t, 2H),
3,05 (t, 2H), 2,88 - 2,74 (m, 2H),
2,36 - 2,26 (m, 6H), 2,11 - 2,0 (m, 2H),
1,78 - 1,65 (m, 4H).

(nebyl pozorován žádný aromatický proton).

P ř í k l a d 29

Postup přípravy 5-(4'-acetamido-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití 4'-acetamid-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny (D47) a 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D8) jako výchozích látek a k přípravě tohoto produktu bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1, přičemž byl použit oxalylchlorid místo thionylchloridu, a požadovaná titulní sloučenina byla získána ve formě žlutého oleje (výtěžek 43 %). Tento produkt byl potom převeden na svoji oxalátovou sůl, která vykrystalovala z acetonu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR oxalátová sůl (400 MHz, $d^6\text{DMSO}$) δ (ppm):

10,00 (s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,62 (d, 2H),
7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,19 (d, 1H),

6,77 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,05 (t, 2H),
3,40 (br, 2H), 3,08 - 2,93 (m, 4H), 2,75 (br s, 3H),
2,25 (s, 3H), 2,17 - 2,00 (m, 2H), 2,06 (s, 3H),
1,94 - 1,80 (m, 2H).

P ř í k l a d 30

Postup přípravy 2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití 2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D11) a 2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methylspiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidinu] (D10) jako výchozích látek, přičemž k přípravě tohoto produktu bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1 a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky (výtěžek : 62 %). Tato sloučenina byla převedena na svoji oxalátovou sůl, která byla získána ve formě bílé pevné látky (teplota tání: 187 - 188 °C) a hydrochloridové soli (teplota tání: 176 - 180 °C).

¹H NMR (volná báze) (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7,94 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,4 - 7,3 (m, 2H),
7,28 - 7,14 (m, 3H), 6,6 (s, 1H), 6,35 (br s, 1H),
4,26 (s, 2H), 3,94 (t, 2H), 2,78 (t, 2H),
2,71 - 2,55 (m, 5H), 2,3 (s, 3H), 2,25 (s, 3H),
2,14 - 1,75 (m, 4H), 1,61 - 1,41 (m, 4H).

P ř í k l a d 31

Postup přípravy 2,3,5,6,7,8-hexahydro-5-(4'-methan-sulfonamino-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methylspiro[furo-[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití 4'-(methansulfonamino)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny (D44) a 2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methylspiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidinu] (D10) jako výchozích látek, přičemž k přípravě tohoto produktu bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1 a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě bílé pevné látky (výtěžek : 46 %). Tato sloučenina byla převedena na svoji oxalátovou sůl, která byla získána ve formě bílé pevné látky (teplota tání: 165 - 170 °C).

^1H NMR (volná báze) (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):
7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,2 - 7,0 (m, 5H), 6,6 (s, 1H),
6,37 (br s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,92 (t, 2H),
3,03 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 2,7 - 2,55 (m, 2H),
2,25 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,12 - 1,78 (m, 4H),
1,57 - 1,41 (m, 4H).
(nebyl pozorován žádný aromatický proton).

P ř í k l a d 32

Postup přípravy 1'-methyl-5-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[thiofeno[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Pro přípravu výše uvedené titulní sloučeniny byl použit 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[thiofen[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin] (D53) (použito 0,029 gramu, což je 0,112 mmolu), přičemž tato sloučenina byla převedena na požadovanou titulní sloučeninu za použití obdobného postupu jako je uvedeno v příkladu 1 a tato titulní sloučenina byla získána ve formě světle žlutého oleje.

Výtěžek : 0,055 gramu (93 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,00 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 7,40 (m, 3H),
7,05 (s, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,30 (s, 2H),
3,08 (t, 2H), 2,85 (br s, 2H), 2,30 (s, 3H),
2,35 (s, 6H), 2,20 (br s, 4H), 1,85 (br s, 2H).

P ř í k l a d 33

Postup přípravy 1,2,3,5,6,7-hexahydro-1'-methyl-1-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[indeno[5,6-b]pyrrol-7,4'-piperidinu].

Podle tohoto provedení byl 1,2,3,5,6,7-hexahydro-1'-methylspiro[indeno[5,6-b]pyrrol-7,4'-piperidin] připraven z 1-acetyl-2,3,-dihydro-1H-indol-5-karboxaldehydu, přičemž bylo použito obdobného postupu jako je uvedeno pro sloučeninu 11 v publikaci *Arch. Pharm. (Weinheim)* 1991, 323, 35 a tato sloučenina byla potom převedena na požadovanou titulní sloučeninu za použití obdobného postupu jako v příkladu 1.

P ř í k l a d 34

Postup přípravy 5-[4'-((N-methansulfonyl-N-methyl)amino)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydro-spiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená sloučenina byla připravena za použití methylesteru kyseliny 4'-[(N-methansulfonyl-N-methyl)amino]-2'-methylbifenyl-4-karboxylové (D54) jako výchozí látky, přičemž bylo použito obdobného postupu jako je uveden v příkladu 12. Tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pěny, která byla potom převedena na svoji oxalátovou sůl ve formě světle šedého prášku.

¹H NMR (oxalátová sůl) (250 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm):

7,97 (bs, 1H),	7,67 (d, 2H),	7,48 (d, 2H),
7,40 (s, 1H),	7,32 (m, 2H),	6,79 (s, 1H),
4,52 (s, 2H),	4,07 (t, 2H),	3,39 (m, 2H),
3,28 (s, 3H),	3,0 (m, 7H),	2,77 (s, 3H),
2,30 (s, 3H),	2,1 (m, 2H),	1,9 (m, 2H).

P ř í k l a d 35

Postup přípravy 5-[4'-(dimethylaminosulfonyl)bifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena za použití 4'-(dimethylaminosulfonyl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D56) jako výchozí látky, přičemž k její přípravě bylo použito stejného postupu jako v příkladu 1. Tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina (výtěžek 88 %) ve formě žlutavé pěny, která byla potom triturována v acetonu za vzniku bílého prášku.

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

8,0 (m, 3H),	7,86 (m, 4H),	7,7 (m, 2H),
6,72 (s, 1H),	4,86 (s, 2H),	4,02 (t, 2H),
3,00 (t, 2H),	2,74 (b, 2H),	2,64 (s, 6H),
2,19 (s, 3H),	1,9 (m, 4H),	1,65 (m, 2H).

P ř í k l a d 36

Postup přípravy 5-[4'-(methansulfonyl)bifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena za použití 4'-(methansulfonyl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D57) jako výchozí látky, přičemž k její přípravě bylo použito stejného postupu jako v příkladu 1. Tímto způsobem

byla připravena požadovaná titulní sloučenina (výtěžek 73 %) ve formě žlutavé pěny, která byla potom triturována v acetonu/etheru za vzniku bílého prášku.

^1H NMR (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

8,02 (m, 5H),	7,87 (d, 2H),	7,72 (d, 2H),
6,71 (s, 1H),	4,37 (s, 2H),	4,03 (t, 2H),
3,28 (s, 3H),	3,01 (t, 2H),	2,75 (m, 2H),
2,20 (s, 3H),	1,9 (m, 4H),	1,65 (m, 2H).

P ř í k l a d 37

Postup přípravy 5-[4'-(N,N-dimethylkarbamoylamino)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu]

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena za použití 4'-(N,N-dimethylkarbamoylamino)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny (D59) jako výchozí látky, přičemž k její přípravě bylo použito stejného postupu jako v příkladu 9, ovšem za použití dichlormethanu jako rozpouštědla. Tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina (výtěžek 35 %) ve formě sklovité látky, která byla potom převedena na svoji oxalátovou sůl, která byla získána ve formě krémové pevné látky.

^1H NMR (oxalátová sůl) (250 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

8,32 (s, 1H),	7,95 (b s, 1H),	7,61 (d, 2H),
7,45 (m, 4H),	7,12 (d, 1H),	6,77 (s, 1H),
4,46 (s, 2H),	4,05 (t, 2H),	3,3 (b, 2H),
3,1 - 2,9 (m, 4H),	2,93 (s, 6H),	2,69 (s, 3H),
2,23 (s, 3H),	2,05 (m, 2H),	1,85 (m, 2H).

P ř í k l a d 38

Postup přípravy 5-[4'-(ethoxykarbonylamino)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro-

[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu]

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena za použití 4'-(ethoxykarbonylamino)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny (D61) jako výchozí látky, přičemž k její přípravě bylo použito stejného postupu jako v příkladu 9. Tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina (výtěžek 75 %) ve formě světle žlutého pěnového materiálu, přičemž tato látka byla potom převedena na svoji hydrochloridovou sůl, která byla získána ve formě bílého prášku.

^1H NMR (HCl sůl) (200 MHz, d^6DMSO) δ (ppm):

10,5 (b, 1H),	9,70 (s, 1H),	8,94 (b s, 1H),
7,62 (d, 2H),	7,43 (m, 4H),	7,18 (d, 1H),
6,78 (s, 1H),	4,51 (s, 2H),	4,14 (q, 2H),
4,07 (t, 2H),	3,4 (m, 2H),	3,1 (m, 4H),
2,78 (s, 3H),	2,24 (s, 3H),	2,2 (m, 2H),
1,9 (m, 2H),	1,26 (t, 3H),	

P ř í k l a d 39

Postup přípravy 5-[4'-(4,5-dimethyl-1,2,4-triazol-3-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydro-spiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu]

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena za použití 4'-(4,5-dimethyl-1,2,4-triazol-3-yl)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny (D64) jako výchozí látky, přičemž k její přípravě bylo použito stejného postupu jako v příkladu 9. Tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 27 %.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,13 (b, 1H),	8,00 (s, 1H),	7,93 (d, 1H),
---------------	---------------	---------------

7,61 (d, 2H),	7,42 (d, 2H),	7,29 (d, 1H),
6,66 (s, 1H),	4,38 (s, 2H),	4,11 (b, 2H),
3,87 (s, 3H),	3,07 (t, 2H),	2,85 (m, 2H),
2,52 (s, 3H),	2,36 (s, 3H),	2,32 (s, 3H),
2,05 (m, 4H),	1,85 (m, 2H),	

P ř í k l a d 40

Postup přípravy 1'-methyl-6-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,7,8-tetrahydrospiro-[4H-pyrano[2,3-f]indol-4,4'-piperidinu]

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena za použití 1'-methyl-2,3,7,8-tetrahydrospiro[4H-pyrano-[2,3-f]indol-4,4'-piperidinu] (D70) jako výchozí látky, přičemž k její přípravě bylo použito stejného postupu jako v příkladu 5. Tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina (výtěžek 27 %), která byla převedena na svoji oxalátovou sůl a tento produkt byl získán ve formě bílé pevné látky.

¹H NMR (oxalátová sůl) (400 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm):

7,96 (m, 2H),	7,89 (d, 1H),	7,69 (d, 2H),
7,54 (d, 2H),	7,48 (d, 1H),	6,94 (s, 1H),
4,32 (m, 1H),	4,07 (t, 2H),	3,65 (m, 2H),
3,38 (m, 2H),	3,06 (t, 2H),	3,0-3,2 (m, 2H),
2,85 (s, 3H),	2,61 (s, 3H),	2,38 (s, 3H),
1,92 (m, 2H),	1,5 - 1,75 (m, 3H),	

P ř í k l a d 41

Postup přípravy 1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu]

Podle tohoto příkladu bylo použito surové

2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D73, použito 500 miligramů) a 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D8) jako výchozích látek, přičemž požadovaná titulní sloučenina byla získána za použití obecného provedení postupu podle příkladu 1. Preparativní HPLC (vysokoúčinná kapalinová chromatografie) byla připravena čistá sloučenina.

Výtěžek : 10 miligramů.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm):

8,02 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, 1H),
7,69 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,41 (d, 1H),
6,76 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,18 (t, 2H),
3,62 - 3,51 (m, 2H), 3,21 - 3,05 (m, 4H),
2,94 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,38 (s, 3H),
2,29 - 2,00 (m, 4H).

P ř í k l a d 42

Postup přípravy 5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-1'-n-propyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byly 1-brompropan (použito 0,07 mililitru, což je 0,80 mmolu) a uhličitan sodný (226 miligramů, což je 2,13 mmolu) přidány k promíchávanému roztoku 5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (E3) (použito 270 miligramů, což je 0,53 mmolu) v ethanolu (10 mililitrů). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 31 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom zkoncentrována ve vakuu a zbytek byl zpracován vodou (15 mililitrů) a extrahován chloroformem.

Organický extrakt byl usušen (síranem sodným), zkoncentrován ve vakuu za vzniku zbytku, který byl potom zpracován chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 0-6 % methanolu v chloroformu, čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě žluté gumovité látky (výtěžek 194 miligramů, 67 %). Tato sloučenina byla potom převedena na svoji hydrochloridovou sůl a vykrystalována z etheru.

Teplota tání : 263 - 266 °C.

¹H NMR (volná báze) (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8,15 (br s, 1H - nízká integrace), 7,99 (s, 1H),
7,91 (dd, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,42 (d, 2H),
7,37 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,40 (br s, 2H),
4,10 (br s, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,94 (br s, 2H),
2,66 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (br t, 2H),
2,22 - 1,38 (br m, 8H), 0,92 (t, 3H).

P ř í k l a d 43

Postup přípravy 1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyloxazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo použito 2'-methyl-4'-(5-methyloxazol-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D76) a 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D8) jako výchozích látek, přičemž požadovaná titulní sloučenina byla získána za použití obdobného postupu jako podle příkladu 1 (výtěžek 58 %). Takto získaná sloučenina byla potom převedena na svoji oxalátovou sůl, přičemž byla vykrystalována z acetonu a methanolu a získána byla ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 230 - 233 °C.

^1H NMR (volná báze) (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,14 (br s, 1H - nízká integrace), 7,95 (s, 1H),
7,87 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,41 (d, 2H),
7,32 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,66 (s, 1H),
4,37 (br s, 2H), 4,10 (br m, 2H), 3,06 (t, 2H),
2,85 (br s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,35 (s, 3H),
2,31 (br s, 3H), 2,20 - 1,50 (m, 6H).

P ř í k l a d 44

Postup přípravy 1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(3-methyl-isoxazol-5-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro-[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu]

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidinu] (D8) a 2'-methyl-4'-(3-methylisoxazol-5-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D79) jako výchozích látek, přičemž bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1.

Výtěžek : 58 %.

Teplota tání : 224 - 225 °C

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,15 (br s, 1H), 7,72 - 7,55 (m, 4H),
7,45 - 7,24 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,4 (s, 1H),
4,38 (s, 2H), 4,20 - 4,0 (m, 2H), 3,07 (t, 2H),
2,95 - 2,71 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 6H),
2,2 - 1,5 (m, 6H).

P ř í k l a d 45

Postup přípravy 1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-isoxazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro-[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu]

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidinu] (D8) a 2'-methyl-4'-(5-methylisoxazol-3-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D83) jako výchozích látek, přičemž bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1.

Výtěžek : 75 %.

Teplota tání : 197 - 199 °C

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8,15 (br s, 1H), 7,78 - 7,55 (m, 4H),
7,45 - 7,2 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,32 (s, 1H),
4,39 (s, 2H), 4,2 - 4,0 (m, 2H), 3,07 (t, 2H),
2,95 - 2,7 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,3 (s, 6H),
2,2 - 1,55 (m, 6H).

P ř í k l a d 46

Postup přípravy 2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(4'-(5-dimethylamino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidinu]

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití 4'-(5-dimethylamino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny (D14) a 2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methylspiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidinu] (D10) jako výchozích látek, přičemž bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1 (výtěžek : 26 %). Tato sloučenina byla potom převedena na svoji hydrochloridovou sůl.

Teplota tání : 118 - 120 °C.

¹H NMR (volná báze) (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7,9 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,4 - 7,11 (m, 5H),
6,6 (s, 1H), 6,35 (br s, 1H), 4,25 (s, 2H),
3,94 (t, 2H), 3,2 (s, 6H), 2,77 (t, 2H),

2,7 - 2,56 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H),
2,12 - 1,69 (m, 4H), 1,55 - 1,41 (m, 4H).

P ř í k l a d 47

Postup přípravy 2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(4'-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-spiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidinu]

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití 4'-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny (D32) a 2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methylspiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidinu] (D10) jako výchozích látek, přičemž bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1 (výtěžek : 19 %). Tato sloučenina byla potom převedena na svoji hydrochloridovou sůl, která byla získána ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 241 - 243 °C.

¹H NMR (volná báze) (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7,94 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,4 - 7,11 (m, 5H),
6,59 (s, 1H), 6,36 (br s, 1H), 4,26 (s, 2H),
3,95 (t, 2H), 2,98 (q, 2H), 2,78 (t, 2H),
2,71 - 2,58 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,25 (s, 3H),
2,14 - 1,61 (m, 4H), 1,58 - 1,35 (m, 7H).

P ř í k l a d 48

Postup přípravy 2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(4'-methoxykarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidinu]

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití 2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methylspiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidinu] (D10) a 4'-methoxykarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny

(D41) jako výchozích látek, přičemž bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1.

Výtěžek : 46 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,93 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,35 (d, 2H),
7,24 - 7,1 (m, 3H), 6,6 (s, 1H), 6,35 (b s, 1H),
4,26 (s, 2H), 4,0 - 3,85 (m, 5H), 2,79 (t, 2H),
2,7 - 2,55 (m, 2H), 2,3 - 2,2 (m, 6H),
2,15 - 1,99 (m, 2H), 1,97 - 1,65 (m, 2H),
1,58 - 1,4 (m, 4H).

P ř í k l a d 49

Postup přípravy 2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(4'-hydrazinokarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)spiro[furo-[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití 2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(4'-methoxykarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)spiro[furo-[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidinu] (E48) a monohydrátu hydrazinu, přičemž k přípravě této sloučeniny bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 25.

Výtěžek : 90 %.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7,7 - 7,5 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,25 - 7,1 (m, 3H),
6,6 (s, 1H), 6,35 (br s, 1H), 4,25 (s, 2H),
4,1 (br s, 2H), 3,95 (t, 2H), 2,78 (t, 2H),
2,7 - 2,52 (m, 2H), 2,3 - 2,19 (m, 6H),
2,14 - 1,7 (m, 4H), 1,57 - 1,4 (m, 4H).

P ř í k l a d 50

Postup přípravy 2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-

spiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidinu]

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo použito suspenze 2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(4'-hydrazinokarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidinu] (E49) (použito 794 miligramů) v triethylorthomravenčanu (25 mililitrů), která byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu přes noc. Tato reakční směs byla potom zkoncentrována ve vakuu a získaný zbytek byl zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem v xylenu (40 mililitrů) po dobu přes noc za účelem dokončení cyklizace. Xylen byl potom odpařen za sníženého tlaku by získaný zbytek byl přečištěn chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito chloroformu a methanolu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina (výtěžek 470 miligramů, což je 58 %). Hydrochloridová sůl byla vysrážena z acetonu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (volná báze) (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,49 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,92 (d, 1H),
7,38 (d, 2H), 7,3 - 7,15 (m, 3H), 6,6 (s, 1H),
6,38 (br s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,95 (t, 2H),
2,79 (t, 2H), 2,72 - 2,58 (m, 2H), 2,3 (s, 3H),
2,26 (s, 3H), 2,15 - 1,41 (m, 8H).

P ř í k l a d 51

Postup přípravy 1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-pyrazinylbifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu]

Podle tohoto postupu byla použita jako výchozí látka 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin] (D8) (použito 0,098 gramu, což je 0,403 mmolu),

který byl rozpuštěn v toluenu (5 mililitrů) načež byl tento podíl zpracován trimethylalumiinem (2,0 M roztok v hexanu (použito 0,810 mililitru, což je 1,612 mmolu), což bylo prováděno za míchání a pod atmosférou argonu. Po 0,25 hodiny byl přidán roztok methylesteru kyseliny 2'-methyl-4'-pyrazinylbifenyl-4-karboxylové (D86) (použito 0,136 gramu, což je 0,447 mmolu) v toluenu (5 mililitrů). Takto získaná reakční směs byla potom zahřáta na teplotu 80 °C. Po 2 hodinách byla tato reakční směs ponechána ochladit, načež byla promíchávána při teplotě místnosti. Takto získaná reakční směs byla potom nalita do suspenze silikagelu (9385, přibližně 20 mililitrů) v dichlormethanu (30 mililitrů). Poté co ustal vývoj plynu byla tato suspenze zfiltrována a filtrační koláč byl promyt 20 %-ním roztokem methanolu MeOH v dichlormethanu CH₂Cl₂ (přibližně 200 mililitrů). Získaný filtrát byl potom odpařen za sníženého tlaku, čímž byl získán hnědý olej, který byl přečištěn chromatografickou metodou na silikagelu (9385, jako eluční činidlo byl použit 10 %-ní methanol MeOH v dichlormethanu CH₂Cl₂) a požadovaná titulní sloučenina byla připravena ve formě krémově zbarvené pevné látky.

Výtěžek : 0,091 gramu (44 %).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

9,08 (s, 1H),	8,68 (t, 1H),	8,52 (d, 1H),
8,14 (br s, 1H),	8,00 (s, 1H),	7,90 (dd, 1H),
7,62 (d, 2H),	7,42 (d, 2H),	7,38 (d, 1H),
6,70 (s, 1H),	4,40 (br s, 2H),	4,10 (br s, 2H),
3,10 (t, 2H),	2,90 (br s, 2H),	2,40 (s, 3H),
2,38 (s, 3H),	2,20 (br s, 2H),	1,85 (br s, 4H).

P ř í k l a d 52

Postup přípravy 1'-methyl-5-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)bifenyl-4-karbonyl]-1-oxo-2,3,6,7-tetra-

hydrospiro[thiofeno[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu]

Podle tohoto příkladu bylo použito roztoku 1'-methyl-5-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro-[thiofeno[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (E32) (použito 0,100 gramu, což je 0,187 mmolu) v methanolu (10 mililitrů), který byl zpracován roztokem jodistanu sodného (0,200 gramu, což je 0,935 mmolu) ve vodě (1 mililitr) za míchání. po 20 hodinách byla přidána voda (10 mililitrů) a přítomný methanol byl odstraněn odpařováním za sníženého tlaku, přičemž tímto shora uvedeným způsobem byla získána bílá suspenze. Tato suspenze byla potom extrahována dichlormethanem (tři podíly po 25 mililitrech). Organické vrstvy byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (za pomoci síranu sodného) a odpařen za sníženého tlaku, přičemž byl získán bezbarvý olej, který byl potom přečištěn preparativní chromatografickou metodou v tenké vrstvě (tlc-metoda) za vzniku požadované titulní sloučeniny ve formě bílé pěny (výtěžek : 0,055 gramu, což je 53 %), která byla potom v dalším postupu převedena na svoji hydrochloridovou sůl.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) (volná báze):

8,03 (s, 1H),	7,95 (d, 1H),	7,65 (s, 1H),
7,60 (d, 2H),	7,40 (m, 4H),	4,21 (t, 2H),
3,25 (Abq, 2H),	3,18 (m, 2H),	2,95 (m, 2H),
2,70 (s, 3H),	2,40 (s, 3H),	2,35 (s, 3H),
2,15 (br m, 6H),		

P ř í k l a d 53

Postup přípravy 1'-methyl-5-[2'-methyl-4'-(1-methylimidazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro-[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Podle tohoto provedení bylo použito jako výchozí látky 2'-methyl-4'-(1-methylimidazol-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D90) (použito 310 miligramů, což je 1,06 mmolu), která byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem v thionylchloridu (10 mililitrů) po dobu 30 minut, načež byla tato reakční směs ochlazena, odpařena ve vakuu a takto získaný oranžový zbytek byl opětně rozpuštěn v suchém THF (10 mililitrů). V dalším postupu byly přidány 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin] (D8) (použito 260 miligramů, což je 1,06 mmolu) a triethylamin (0,15 mililitru, což je 1,06 mmolu) a takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 72 hodin. Tato reakční směs byla potom odpařena za použití vakua, přičemž získaný zbytek byl rozdělen mezi vodu a trichlormethan CHCl_3 (prováděno čtyřikrát), načež byly organické extrakty spojeny a tento spojený podíl byl usušen za pomoci síranu sodného, zfiltrován a odpařen ve vakuu. Získaný zbytek byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 2 % methanolu MeOH v trichlormethanu CHCl_3 a výsledkem byla požadovaná titulní sloučenina, která byla získána ve formě světle žluté gumovité látky (výtěžek 224 miligramu, což je 41 %), která byla potom převedena na svoji hydrochloridovou sůl.

^1H -NMR (volná báze) (200 MHz, CDCl_3) δ :

7,60 - 7,30 (m, 9H), 7,15 (s, 1H), 6,65 (s, 1H),
4,35 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,80 (s, 3H),
3,10 (t, 3H), 2,90 (s, 2H), 2,35 (s, 6H),
2,15 - 2,00 (m, 4H), 1,90 - 1,70 (m, 2H).

P ř í k l a d 54

Postup přípravy 1'-methyl-5-[2'-methyl-4'-(1-methylimidazol-5-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu]

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo použito 2'-methyl-4'-(1-methylimidazol-5-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D93) (použito 300 miligramů, což je 1,0 mmol) jako výchozí látky, která byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem v thionylchloridu (15 mililitrů) po dobu 1 hodiny, načež byl získaný produkt ochlazen a odpařen ve vakuu. Zbytek byl opětne rozpuštěn v suchém THF (10 mililitrů) a potom byl tento podíl zpracován 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinem] (D8) (použito 250 miligramů, což je 1,0 mmol) a triethylaminem (143 ul, což je 1,0 mmol), načež byla tato reakční směs promíchávána po dobu 18 hodin. Získaná reakční směs byla potom odpařena ve vakuu, načež byla rozdělena mezi vodu a trichlormethan CHCl_3 (třikrát) a organické extrakty byly spojeny. V dalším postupu byl tento spojený podíl organických podílů sušen za pomoci síranu sodného a odpařen ve vakuu za vzniku oranžového gumovitého materiálu. Tento gumovitý materiál byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu (jako elučního činidla bylo použito 3 %-ního methanolu v trichlormethanu CHCl_3), přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě světle žlutého gumovitého materiálu (výtěžek 200 miligramů, což je 38 %), který byl potom převeden na hydrochloridovou sůl.

^1H NMR (volná báze) (200 MHz, CDCl_3) δ :

7,65 - 7,50 (m, 3H), 7,40 (d, 2H),
7,35 - 7,20 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 6,65 (s, 1H),
4,35 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,75 (s, 3H),

3,05 (t, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,40 - 2,25 (m, 6H),
2,15 - 1,95 (m, 4H), 1,75 (s, 2H).

P ř í k l a d 55

Postup přípravy 5-[4'-(5-hydroxymethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Podle tohoto příkladu byl použit promíchávaný roztok 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D8) (použito 0,34 gramu, což je 1,4 mmolu) v toluenu (10 mililitrů), který byl pod atmosférou argonu zpracován 2 M roztokem trimethylaluminia v toluenu (0,7 mililitru, což je 1,4 mmolu) a takto získaný podíl byl potom udržován při teplotě místnosti po dobu 20 minut. V následující fázi byl použit roztok methylesteru kyseliny 4'-[5-(t-butyl-dimethylsilyloxy)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2'-methylbifenyl-4-karboxylové (D95) (použito 0,61 gramu, což je 1,4 mmolu) v toluenu (10 mililitrů), který byl přidán k výše uvedené reakční směsi a získaná směs byla promíchávána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Získaný roztok byl potom ponechán ochladit a potom byl nalit do promíchávané suspenze silikagelu (10 gramů) v dichlormethanu (30 mililitrů). Tento materiál byl potom umístěn do kolony a eluován 10 %-ním methanolem v chloroformu. Zkoncentrovaný eluant (0,8 gramu) byl rozpuštěn v THF (50 mililitrů) a zpracován tetraethylamoniumfluoridem (100 miligramů), načež byla tato reakční směs promíchávána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, načež byla zkoncentrována ve vakuu. Takto získaný zbytek byl zpracován 10 %-ním roztokem uhličitanu sodného a tento podíl byl potom extrahován dichlormethanem. Získaný extrakt byl potom usušen (síranem sodným), zkoncentrován ve

vakuu a zbytek byl zpracován chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 0-5 % methanolu v chloroformu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě světle žlutého oleje (výtěžek 0,28 gramu, což je 30 %). Tento produkt byl potom převeden na svoji hydrochloridovou sůl.

Teplota tání : 273 - 278 °C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8,13 (br s, 1H - malá integrace), 8,02 (s, 1H),
7,96 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 2H),
7,32 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,96 (s, 2H),
4,40 (br s, 2H), 4,10 (br m, 2H), 3,07 (t, 2H),
3,0 - 2,7 (br m, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,4 - 1,6 (m, 7H).

P ř í k l a d 56

Postup přípravy 1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)-1'-oxo-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Při přípravě této výše uvedené sloučeniny bylo použito promíchávaného roztoku 1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (E1) (použito 300 miligramů, což je 0,57 mmolu) v chloroformu (20 mililitrů) o teplotě -20 °C a pod atmosférou argonu, který byl zpracován usušeným roztokem (sušen za pomoci síranu sodného) 3-chlorperoxybenzoové kyseliny (207 miligramů 50-60 %-ní obchodní čistoty) v chloroformu (5 mililitrů). Tato reakční směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti, což bylo prováděno po dobu 20 minut, načež byla tento podíl promyt 10 %-ním roztokem uhličitanu sodného, usušen (síranem sodným) a zkoncentrován ve vakuu, přičemž byla získána béžově

zbarvená pevná látka. Tato látka byla zpracována chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 0-20 % methanolu v chloroformu a takto získaný produkt byl vykrystalován z acetonu, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 120 miligramů (39 %).

Teplota tání : 223 - 229 °C.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,25 (br s, 1H - malá integrace), 8,00 (d, 1H),
7,96 (dd, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,42 (d, 2H),
7,37 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,45 (s, 2H),
4,12 (t, 2H), 3,48 - 3,18 (m, 4H),
3,31 (s, 3H), 3,14 - 2,90 (m, 2H),
3,07 (t, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,35 (s, 3H),
1,80 - 1,63 (m, 2H).

P ř í k l a d 57

Postup přípravy 1'-methyl-5-[2'-methyl-4'-(1,2,4-triazin-3-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo-[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená titulní sloučenina (která byla získána ve výtěžku 100 miligramů, což je 22 %) byla připravena za použití 2'-methyl-4'-(1,2,4-triazin-3-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D98) (použita v množství 0,25 gramu, což je 0,800 mmolu) jako výchozí sloučeniny, přičemž bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1. Tato sloučenina byla převedena na svoji hydrochloridovou sůl.

^1H NMR (250 MHz, CD_3OD) δ (ppm):

9,30 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,50 (s, 1H),
8,45 (d, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,75 (d, 2H),

7,60 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 6,80 (s, 1H),
4,60 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,65 - 3,55 (m, 2H),
3,28 - 3,10 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H),
2,40 - 2,20 (m, 2H), 2,15 - 2,00 (m, 2H).

P ř í k l a d 58

Postup přípravy 2,3,6,7,8,9-hexahydro-1'-methyl-6-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[4H-pyrano[2,3-g]chinolin-4,4'-piperidinu]

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo použito roztoku 2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D11) (použito 184 miligramů, což je 0,0006 mmolu) v thionylchloridu (5 mililitrů), který byl pod atmosférou argonu zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 20 minut. Takto získaná reakční směs byla potom ponechána ochladit, načež byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku oranžového zbytku, který byl potom rozpuštěn v dichlormethanu (5 mililitrů) a tento podíl byl zpracován 2,3,6,7,8,9-hexahydro-1'-methylspiro[4H-pyrano[2,3-g]chinolin-4,4'-piperidinem] (D107) (použito 150 miligramů, což je 0,0006 molu) v dichlormethanu (5 mililitrů) a triethylaminem (100 ul, 0,0007 molu). Takto získaný roztok byl potom promícháván při teplotě místnosti po dobu 15 hodin, načež byl zkoncentrován ve vakuu. Získaný zbytek byl přečištěn chromatografickým postupem na silikagelu, kde jako elučního činidla bylo použito 8 %-ního methanolu v dichlormethanu a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 105 miligramů (31 %).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7,93 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,40 (d, 2H),

7,27 - 7,20 (m, 3H), 6,62 (br s, 2H), 4,02 (dd, 2H),
3,95 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,63 (s, 3H),
2,56 (br d, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H),
2,18 - 2,00 (m, 4H), 1,85 (dd, 2H), 1,48 (br d, 2H),
1,28 (br d, 2H).

P ř í k l a d 59

Postup přípravy 1'-ethyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-1'-oxo-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití 1'-ethyl-5-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro-[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (E26) jako výchozí sloučeniny, přičemž bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 56, a tímto postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě šedavě bílé pevné látky.

Výtěžek : 16 %.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

8,22 (br s, 1H - malá integrace), 7,98 (s, 1H),
7,91 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,48 - 7,30 (m, 3H),
6,69 (s, 1H), 4,48 (br s, 2H), 4,11 (br m, 2H),
3,57 - 2,76 (m, 10H), 2,66 (s, 3H), 2,36 (s, 3H),
1,72 (br d, 2H), 1,49 (br t, 3H).

P ř í k l a d 60

Postup přípravy 1'-ethyl-5-[4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití 2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-

yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D11) a 1'-ethyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D109) jako výchozích látek, přičemž k této přípravě bylo použito stejného postupu jako v příkladu 1, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žluté gumovité látky (výtěžek 31 %). Tato sloučenina byla převedena na svoji hydrochloridovou sůl, která byla připravena ve formě šedavě bílé pevné látky.

Teplota tání : 145 - 149 °C.

¹H NMR (HCl sůl) (400 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm):

8,09 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,95 (br s, 1H),
7,88 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 6,77 (s, 1H),
4,52 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,50 (br d, 2H),
3,12 (m, 2H), 3,10 - 2,93 (m, 4H), 2,61 (s, 3H),
2,25 (br m, 2H), 1,90 (br d, 2H), 1,29 (t, 3H).

P ř í k l a d 61

Postup přípravy 1'-ethyl-5-(4'-hydrazinokarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Při přípravě této výše uvedené sloučeniny bylo použito promíchávaného roztoku obsahujícího 1'-ethyl-5-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin] (E26) (použito 2,5 gramu, což je 4,7 mmolu) v methanolu (600 mililitrů), který byl zpracován 1 M roztokem chlorovodíku v etheru (30 mililitrů, 30 mmolů) a tento podíl byl potom udržován při teplotě místnosti po dobu 20 hodin, načež byl zkoncentrován ve vakuu. Získaný zbytek byl zpracován 10 %-ním roztokem uhličitanu sodného (200 mililitrů) a chloroformem (500 mililitrů), získaná reakční směs byla dobře promíchávána po dobu 20 minut, načež byla

chloroformová vrstva oddělena, usušena a tento podíl byl zkoncentrován ve vakuu. Takto získaný zbytek byl vykryštalován z ethylacetátu a tímto postupem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě béžově zbarvené pevné látky.

Výtěžek : 0,94 gramu (39 %).

Teplota tání : 222 - 225 °C.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,17 (br s, 1H - malá integrace), 7,71 (s, 1H),
7,67 - 7,55 (m, 3H), 7,50 (br s, 1H),
7,38 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,67 (s, 1H),
4,50 (br s, 2H), 4,3 - 3,9 (br s, 4H), 3,09 (t, 2H),
2,98 (br s, 2H), 2,50 - 2,38 (m, 2H),
2,34 (s, 3H), 2,22 - 1,41 (m, 6H),
1,13 (br t, 3H).

P ř í k l a d 62

Postup přípravy 5-[4'-(acetylhydrazinokarbonyl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-ethyl-2,3,6,7-tetrahydro-spiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo použito promíchávaného roztoku obsahujícího 1'-ethyl-5-(4'-hydrazinokarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin] (E61) (použit 1,00 gram, což je 1,96 mmolu) v chloroformu (30 mililitrů), ke kterému byl pomalu přidán anhydrid kyseliny octové (5,76 mililitru, což je 0,06 mmolu). Takto vzniklý roztok byl promícháván při teplotě místnosti po dobu přibližně 1 hodiny, načež byl zkoncentrován ve vakuu. V dalším postupu byl použit toluen k azeotropickému odstranění přebytkového anhydridu kyseliny octové. Zbytek byl rozpuštěn v chloroformu, načež byl promyt 10 %-ním

roztokem uhličitanu sodného a organická fáze byla usušena (síranem sodným) a zkoncentrována ve vakuu. Vzniklý zbytek, kterým byla pevná látka béžového zabarvení, byl zpracován chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 0-12 % methanolu v chloroformu a tímto shora uvedeným způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žluté pevné látky.

Výtěžek : 0,87 gramu (80 %).

Teplota tání : 154 - 157 °C.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

9,02 (br s, 1H), 8,17 (br s, 1H - malá integrace),
7,76 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,61 (d, 2H),
7,37 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 6,67 (s, 1H),
4,40 (br s, 2H), 4,09 (br m, 2H), 3,06 (t, 2H),
2,98 (br m, 2H), 2,44 (br m, 2H), 2,31 (s, 3H),
2,15 (s, 3H), 2,10 - 1,50 (m, 6H), 1,13 (br t, 3H).

P ř í k l a d 63

Postup přípravy 5-[4'-(5-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Tato titulní sloučenina byla připravena za použití 4'-(5-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny (D112) a 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D8) jako výchozích sloučenin, přičemž k přípravě této sloučeniny bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 1. Tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě světle žluté pevné látky (výtěžek 62 %), která byla potom převedena na svoji hydrochloridovou sůl, která byla získána ve formě šedavě bílé pevné látky.

Teplota tání : 247 - 251 °C.

^1H NMR (volná báze) (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,15 (s, 1H - malá integrace), 8,06 (s, 1H),
8,00 (dd, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,42 (d, 2H),
7,36 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,79 (s, 2H),
4,41 (br s, 2H), 4,10 (br m, 2H), 3,59 (s, 3H),
3,08 (t, 2H), 2,88 (br s, 2H), 2,38 (s, 3H),
2,32 (br s, 3H), 2,10 - 1,54 (m, 6H).

P ř í k l a d 64

Postup přípravy 5-[4'-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena za použití methylesteru kyseliny 4'-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové (D114) a 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D8) jako výchozích sloučenin, přičemž k přípravě této sloučeniny bylo použito obdobného postupu jako v příkladu 12. Tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě světle žluté pevné látky.

Výtěžek : 35 %

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,15 (b, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, 1H),
7,60 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,28 (d, 1H),
6,66 (s, 1H), 4,46 (t, 2H), 4,38 (s, 2H),
4,09 (t, 2H), 4,0 - 4,2 (b, 2H), 3,06 (t, 2H),
2,87 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 1,9 - 2,3 (m, 4H),
1,6 - 1,9 (m, 2H).

P ř í k l a d 65

Postup přípravy 5-[4'-(2-(N,N-dimethylamino)acetamido)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetra-

hydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Podle tohoto provedení bylo použito 4'-(2-chloracetamido)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny (D116) (použito 0,34 gramu) jako výchozí látky, která byla zpracovávána stejným způsobem jako v příkladu 29, přičemž byl získán 5-(4'-(2-chloracetamido)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin] (0,20 gramu, což je výtěžek 33 %) ve formě světle žlutého prášku, ovšem tento produkt měl pouze malou čistotu (stanoveno metodou HPLC, vysokoúčinná chromatografická metoda). Tato látka byla rozpuštěna v ethanolu (25 mililitrů) a dichlormethanu (10 mililitrů), načež byl přidán dimethylamin (5,6 M roztok v ethanolu, 2 mililitry). Získaná suspenze byla promíchávána až do dosažení homogenního stavu a potom byla ponechána stát po dobu 6 dní. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno a zbytek byl přečištěn chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 0-20 % methanolu v dichlormethanu. Získaný surový produkt byl potom rozpuštěn v 10 %-ním methanolu v dichlormethanu, tento podíl byl promyt zředěným roztokem uhličitanu draselného a usušen (síranem sodným), načež byl odpařen a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bezbarvého oleje (výtěžek 0,06 gramu, což je 30 %). Tato látka byla potom převedena na svoji hydrochloridovou sůl, která byla získána ve formě světle krémově zbarveného prášku.

^1H NMR (volná báze) (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

9,07 (s, 1H),	8,08 (b s, 1H),	7,51 (d, 2H),
7,45 (m, 2H),	7,30 (d, 2H),	7,15 (d, 1H),
6,59 (s, 1H),	4,30 (s, 2H),	4,02 (b, 2H),
3,03 (s, 2H),	2,99 (t, 2H),	2,79 (m, 2H),

2,32 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H),
1,9 - 2,1 (m, 4H), 1,1 - 1,3 (m, 2H).

P ř í k l a d 66

Postup přípravy 5-[4'-(ethoxykarbonylamino)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-ethyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu]

Tato výše uvedená sloučenina byla připravena za použití 4'-(ethoxykarbonylamino)-2'-methylbifenyl-4-karboxylové kyseliny (D61) a 1'-ethyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D109) jako výchozích látek, přičemž k přípravě této sloučeniny bylo použito postupu podle příkladu 29. Tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina (výtěžek 61 %) ve formě slámově zbarvené pěny, která byla potom převedena na svoji hydrochloridovou sůl.

¹H NMR (HCl sůl) (200 MHz, d⁶DMSO) δ (ppm):

10,16 (b, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,93 (s, 1H),
7,61 (d, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,16 (d, 1H),
6,76 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,13 (q, 2H),
4,04 (t, 2H), 3,5 (m, 2H), 2,9 - 3,2 (m, 6H),
2,23 (s, 3H), 2,1 - 2,3 (m, 2H), 1,88 (d, 2H),
1,27 (t, 3H), 1,25 (t, 3H).

P ř í k l a d 67

Postup přípravy 5-[4'-(acetylhydrazinokarbonyl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Tato výše uvedená titulní sloučenina byla připravena z výchozího 5-(4'-hydrazinokarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo-

[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (E25), přičemž při její přípravě bylo použito podobného postupu jako v příkladu 62 a tato látka byla získána ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek : 27 %.

Teplota tání HCl soli : 235 - 238 °C.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

9,5 (br s), 8,13 (br s, 1H), 7,77 (s, 1H),
7,70 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,34 (d, 2H),
7,23 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,40 (br s, 2H),
4,08 (br m, 2H), 3,06 (t, 2H), 3,0 - 2,8 (br, 2H),
2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H),
2,2 - 1,5 (m, 6H).

P ř í k l a d 68

Postup přípravy 5-(4'-(5-methylfuran-2-yl)-2'-methyl-bifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu].

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo použito 2'-methyl-4'-(5-methylfuran-2-yl)bifenyl-4-karboxylové kyseliny (D119) (použito 160 miligramů, což je 0,55 mmolu) a 1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidinu] (D8) (použito 134 miligramů, což je 0,55 mmolu) jako výchozích sloučenin, které byly převedeny na požadovanou titulní sloučeninu za použití metody uvedené v příkladu 29 a produkt byl získán ve formě šedavě bílé pěny.

Výtěžek : 176 miligramů (62 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8,12 (br s, 1H), 7,65 - 7,45 (m, 4H), 7,4 (d, 2H),
7,29 - 7,19 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,58 (d, 1H),
6,08 (d, 1H), 4,39 (br s, 2H), 4,21 - 4,0 (m, 2H),
3,05 (t, 2H), 2,93 - 2,75 (m, 2H), 2,38 (s, 3H),

2,3 (s, 6H), 2,11 - 1,9 (m, 4H), 1,84 - 1,6 (m, 2H).

Farmakologické testy

Test na vazby 5-HT 1D alfa a 5HT- 1D beta.

Podle tohoto testu byly CHO buňky exprimující 5-HT 1D alfa receptory ($0,563 \times 10^6$ buněk/mililitr) homogenizovány v Tris pufru a potom byly uchovávány v alikvotních podílech po 1 mililitru. CHO buňky exprimující 5-HT 1D beta receptory (4×10^7 buněk/mililitr) homogenizovány v Tris pufru a potom byly uchovávány v alikvotních podílech po 1,5 mililitru.

Potom byla buněčná suspenze 0,4 mililitru inkubována [^3H]-5-HT (4 nM) v Tris Mg HCl pufru (pH 7,7) a testovaném léčivu při teplotě 37 °C po dobu 45 minut. Každé testované léčivo bylo testováno při 10 koncentracích (0,01 mM až do konečné koncentrace 0,3 nM), přičemž nespecifické vazby byly určeny za použití 0,01 mM 5-HT. Celkový testovací objem byl 0,5 mililitru. Inkubace byla zastavena rychlou filtrací za použití filtrů Packard Filtermate (filtry předem nasáknuté 0,3 % roztokem polyethyleniminu), přičemž radioaktivita byla měřena metodou Topcount scintillation counting.

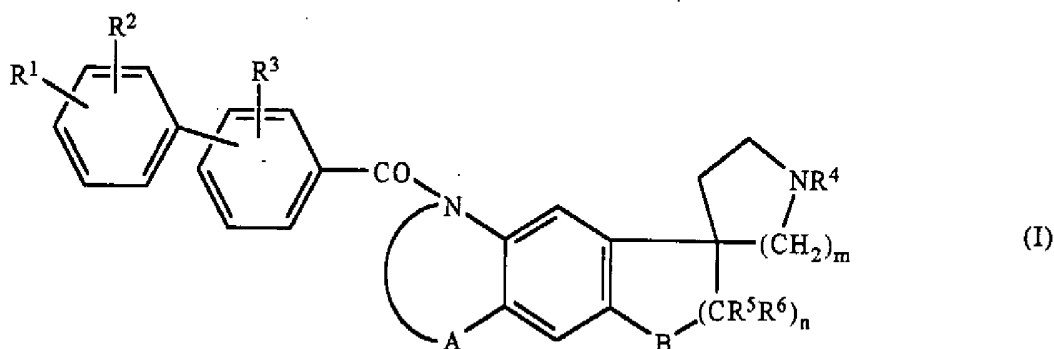
Hodnoty pK_i byly vypočítány z hodnoty IC_{50} zjištěných z iterativní křivky nejmenších čtverců fittingového programu.

V případě 5-HT 1D beta receptorů byly u sloučenin podle příkladů 1, 4, 5, 6, 8, 18, 23, 26, 40, 45, 51, 54, 55, 57 a 66 zjištěny hodnoty $pK_i > 8,0$.

č.j.	0 4 9 5 0 5
došl	0 1. VII. 97
URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	Příl.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I :



ve kterém znamená :

R^1 atom vodíku, halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, CO-alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxy skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyalkoxy skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyalkoxy skupinu obsahující v každé alkoxy-části 1 až 6 atomů uhlíku, acylovou skupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu, SR^9 , SOR^9 , SO_2R^9 , $SO_2NR^{10}R^{11}$, CO_2R^{10} , $NR^{10}SO_2R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $CO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}(CH_2)_pCO_2R^{11}$, $(CH_2)_pNR^{10}R^{11}$, $(CH_2)_pCONR^{10}R^{11}$, $(CH_2)_pNR^{10}COR^{11}$, $(CH_2)_pCO_2$ -alkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, $CO_2(CH_2)_pOR^{10}$, $CONHNR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}CO_2R^{11}$, $NR^{10}CO(CH_2)_pNR^{10}R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $CR^{10}=NOR^{11}$, $CNR^{10}=NOR^{11}$,

ve kterých R^9 , R^{10} a R^{11} představují nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů

uhlíku, a

p je 1 až 4,

nebo R^1 znamená případně substituovaný pětičlenný až sedmičlenný heterocyklický kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující kyslík, dusík nebo síru,

R^2 a R^3 nezávisle představují atom vodíku, halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkenylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, alkoxy skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkyl-O-alkylovou skupinu obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, acylovou skupinu, arylovou skupinu, acyloxy skupinu, hydroxy skupinu, nitro skupinu, trifluormethylovou skupinu, kyanoskupinu, CO_2R^{10} , $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$,

ve kterých R^{10} a R^{11} znamenají nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R^4 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R^5 a R^6 znamenají nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

A znamená skupinu $(CR^{13}R^{14})_q$,

ve které

q znamená 2, 3 nebo 4, a

R^{13} a R^{14} znamenají nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo A znamená skupinu $(CR^{13}R^{14})_{r-D}$,

ve které :

r znamená 0, 1, 2 nebo 3, a

D znamená kyslík, síru nebo skupinu $CR^{13}=CR^{14}$,

B znamená atom kyslíku, $CR^{15}R^{16}$ nebo NR^{17} ,

kde R^{15} , R^{16} a R^{17} znamenají nezávisle atom vodíku
nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
nebo B znamená $S(O)_b$,
kde b je 0, 1 nebo 2,
 m je 1, 2 nebo 3, a
 n je 1, 2 nebo 3,
nebo sůl nebo N-oxid odvozený od této sloučeniny.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které R^1 znamená
CO-alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku
v alkylové části, $CR^{10}=NOR^{11}$, $(CH_2)_pNR^{10}COR^{11}$, CO_2R^{10} ,
 $NR^{10}SO_2R^{11}$, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $CONHNR^{10}R^{11}$,
 $NR^{10}CO_2R^{11}$, $NR^{10}CONR^{10}R^{11}$, $CONHNR^{10}R^{11}$ nebo SO_2R^9 , nebo R^1
znamená případně substituovanou oxadiazolovou skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, ve které R^2
znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

4. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 3, ve
které m je 2.

5. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 4, ve
které R^4 znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo
ethylovou skupinu.

6. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 5, ve
které n je 1.

7. Sloučenina podle nároku 1, kterou je :
1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-
bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-
indol-3,4'-piperidin],
2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-

1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]-
chinolin-3,4'-piperidin],
5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-
karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-
piperidin],
1'-ethyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-
bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-
indol-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-
bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-
indol-3,4'-piperidin],
5-(4'-(5-dimethylamino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-methyl-
bifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro-
[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-[4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-
karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-
piperidin],
2,3-dihydro-1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-
oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-f]indol-
3,4'-piperidin],
5-[4'-kyano-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-
tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-(4'-acetyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-
2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-(4'-(1-(methoxyamino)ethyl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-
1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-
piperidin],
5-(4'-acetamidomethyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-
methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-
piperidin],
3,5,6,7,8,9-hexahydro-1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-
1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[2H-furo-
[2,3-h]benzazepin-3,4'-piperidin],

1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],

1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

5-[4'-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],

5-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

2,3-dihydro-1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl]spiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

5-(2,2'-dimethyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo(2,3-f)-indol-3,4'-piperidin],

5-(2,3'-dimethyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],

1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(4-methylthiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

5-(4'-methoxykarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

5-(5'-methoxykarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

5-[4'-(methansulfonamino)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

5-(4'-hydrazinkarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

1'-ethyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],

1'-methyl-5-(2'-methyl-5'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],

5-(4'-karboxamido-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

5-(4'-acetamido-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin),
2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]-chinolin-3,4'-piperidin],

2,3,5,6,7,8-hexahydro-5-(4'-methansulfonamino-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-1'-methylspiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidin],

1'-methyl-5-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[thiofeno[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

1,2,3,5,6,7-hexahydro-1'-methyl-1-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[indeno[5,6-b]pyrrole-7,4'-piperidin],

5-[4'-(N-methansulfonyl-N-methylamino)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],

5-[4'-(dimethylaminosulfonyl)bifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

5-[4'-(methansulfonyl)bifenyl-4-karbonyl)-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

5-[4'-(N,N-dimethylkarbamoylamino)-2'-methylbifenyl-4-

karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],

5-[4'-(ethoxykarbonylamino)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

5-[4'-(4,5-dimethyl-1,2,4-triazol-3-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],

1'-methyl-6-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-bifenyl-4-karbonyl]-2,3,7,8-tetrahydrospiro[4H-pyrano[2,3-f]indol-4,4'-piperidin],

1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],

5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-1'-n-propyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],

1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyloxazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(3-methylisoxazol-5-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methylisoxazol-3-yl)bifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],

2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(4'-(5-dimethylamino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidin],

2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(4'-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidin],

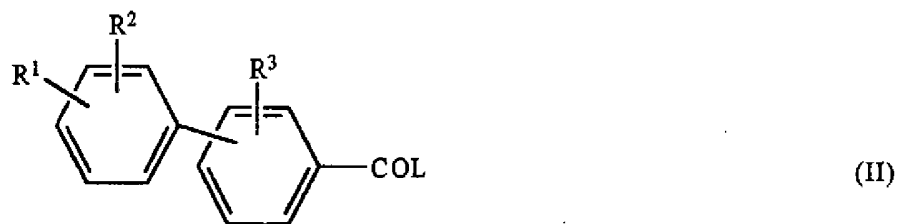
2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(4'-methoxykarbonyl-2'-

methylbifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidin],
2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(4'-hydrazinokarbonyl-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]chinolin-3,4'-piperidin],
2,3,5,6,7,8-hexahydro-1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[furo[2,3-g]-chinolin-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-pyrazinylbifenyl-4-karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)bifenyl-4-karbonyl]-1-oxo-2,3,6,7-tetrahydrospiro-[thiofeno[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1'-ethyl-5-[2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-indol-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-[2'-methyl-4'-(1-methylimidazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-[2'-methyl-4'-(1-methylimidazol-5-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-(5-hydroxymethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro-[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-bifenyl-4-karbonyl)-1'-oxo-2,3,6,7-tetrahydrospiro-[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1'-methyl-5-[2'-methyl-4'-(1,2,4-triazin-3-yl)bifenyl-4-karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
2,3,6,7,8,9-hexahydro-1'-methyl-6-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-karbonyl)spiro[4H-pyrano-

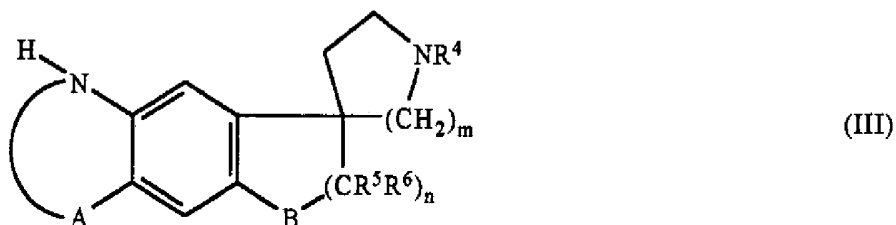
[2,3-g]chinolin-4,4'-piperidin],
1'-ethyl-5-(2'-methyl-4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-
bifenyl-4-karbonyl)-1'-oxo-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo-
[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
1'-ethyl-5-[4'-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bifenyl-4-
karbonyl]-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-
piperidin],
1'-ethyl-5-(4'-hydrazinokarbonyl-2'-methylbifenyl-4-
karbonyl)-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-
piperidin],
5-[4'-(acetylhydrazinkarbonyl)-2'-methylbifenyl-4-
karbonyl]-1'-ethyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-
indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-(5-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2'-methyl-
bifenyl-4-karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro-
[furo[2,3-f]indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2'-methylbifenyl-4-
karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-
indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-(2-(N,N-dimethylamino)acetamido)-2'-methylbifenyl-4-
karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-
indol-3,4'-piperidin],
5-[4'-(ethoxykarbonylamino)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl]-
1'-ethyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-
piperidin],
5-[4'-(acetylhydrazinkarbonyl)-2'-methylbifenyl-4-
karbonyl]-1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]-
indol-3,4'-piperidin],
5-(4'-(5-methylfuran-2-yl)-2'-methylbifenyl-4-karbonyl)-
1'-methyl-2,3,6,7-tetrahydrospiro[furo[2,3-f]indol-3,4'-
piperidin],
a farmaceuticky přijatelné soli a N-oxidy odvozené od těchto
sloučenin.

8. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, vyznačující se tím, že tento postup zahrnuje :

(a) reakci sloučeniny obecného vzorce II :



ve kterém mají R^1 , R^2 a R^3 stejný význam jako bylo uvedeno v souvislosti se sloučeninou obecného vzorce I, a L znamená odštěpitelnou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce III :



ve kterém R^4 , R^5 , R^6 , A, B, $\underline{m}$ a $\underline{n}$ mají stejný význam jako bylo uvedeno v souvislosti se sloučeninou obecného vzorce I, přičemž potom následuje v libovolném pořadí :

- * převedení sloučeniny obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I,
- * příprava farmaceuticky přijatelné soli nebo N-oxidu.

9. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 7 pro použití v terapii.

10. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 7 ve spojení s farmaceuticky přijatelnou nosičovou látkou nebo excipientem.

Zastupuje :

Dr. Pavel Zelený