

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.09.2000**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.10.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/99120520**
(33) Země priority: **EP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.08.2002**
(Věstník č. 8/2002)
(86) PCT číslo: **PCT/EP00/09553**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/29011**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1653

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 243/12

A 61 K 31/551

A 61 P 25/00

(71) Přihlašovatel:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;

(72) Původce:

Adam Geo, Schopfheim, DE;
Alanine Alexander, Riedisheim, FR;
Goetschi Erwin, Reinach, CH;
Mutel Vincent, Mulhouse, FR;
Woltering Thomas Johannes, Weil am Rhein, DE;

(74) Zástupce:

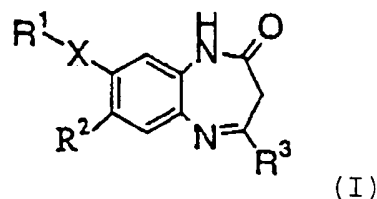
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové deriváty benzodiazepinu

(57) Anotace:

Popisují se sloučeniny obecného vzorce I, kde X je jednoduchá vazba nebo ethyndiyllová skupina a kde, pokud X je jednoduchá vazba, R¹ je atom halogenu nebo fenylová skupina, která je popřípadě substituována atomem halogenu, nižší alkylovou skupinou, nižší halogenalkylovou skupinou, nižší alkoxyskupinou, nižší halogenalkoxyskupinou nebo kyanoskupinou. V případě, že X je ethyndiyllová skupina, R¹ je fenylová skupina, popřípadě substituovaná atomem halogenu, nižší alkylovou skupinou, nižší halogenalkylovou skupinou, nižší cykloalkylovou skupinou, nižší alkoxyskupinou nebo nižší halogenalkoxyskupinou; R³ je 5- nebo 6-členná arylová nebo heteroarylová skupina, která je popřípadě substituovaná. Sloučeniny lze použít pro léčení nebo prevenci akutních a/nebo chronických neurologických poruch, jako je psychóza, schizofrenie, Alzheimerova choroba, kognitivní poruchy a poruchy paměti.



14.05.02

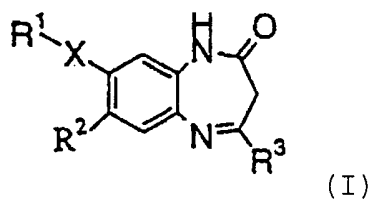
1

2002-1653

Nové deriváty benzodiazepinu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



kde

X je jednoduchá vazba nebo ethyndiylová skupina, kde v případě, že X je jednoduchá vazba, pak

R¹ je atom halogenu nebo fenylová skupina, která je popřípadě substituovaná skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, nižší alkylová skupina, nižší halogenalkylová skupina, nižší alkoxy skupina, nižší halogenalkoxy skupina nebo kyanoskupina;

a v případě, že X je ethyndiylová skupina, pak

R¹ je fenylová skupina popřípadě substituovaná skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, nižší alkylová skupina, nižší halogenalkylová skupina, nižší cykloalkylová skupina, nižší alkoxy skupina nebo nižší halogenalkoxy skupina;

R² je atom halogenu; hydroxy skupina; nižší alkylová skupina; nižší halogenalkylová skupina; nižší alkoxy skupina; hydroxymethylová skupina; hydroxyethoxy skupina; nižší alkoxy-(ethoxy)_n-skupina (n = 1 až 4); nižší alkoxymethylová skupina; kyanomethoxy skupina; morfolin-4-ylová skupina; thiomorfolin-4-ylová skupina; 1-oxothiomorfolin-4-ylová skupina; 1,1-dioxothiomorfolin-4-ylová skupina; 4-oxo-piperidin-1-ylová skupina; 4-alkoxypiperidin-1-ylová skupina; 4-hydroxypiperidin-1-ylová skupina; 4-hydroxyethoxypiperidin-1-ylová skupina; nižší

4-alkylpiperazin-1-ylová skupina; alkoxykarbonylová skupina; 2-dialkylaminoethylsulfanylová skupina; N,N-bis(nižší)alkylamino(nižší)alkylová skupina; karbamoylmethylová skupina; alkylsulfonylová skupina; nižší alkoxykarbonyl-nižší alkylová skupina; alkylkarboxy-nižší alkylová skupina; karboxy-nižší alkylová skupina; alkoxykarbonylmethylsulfanylová skupina; karboxymethylsulfanylová skupina; 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-ylová skupina; karboxy-nižší alkoxyskupina; kyano-nižší alkylová skupina; 2,3-dihydroxy-nižší alkoxyskupina, karbamoylmetoxyskupina; 2-oxo-[1,3]-dioxolan-4-yl-nižší alkoxyskupina; (2-hydroxy-nižší alkyl)-nižší alkylaminoskupina; hydroxykarbamoyl-nižší alkoxyskupina; 2,2-dimethyltetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5c]-pyrrol-5-ylová skupina; nižší alkoxykarbamoylnižší alkoxyskupina; 3R-hydroxypyrrolidin-1-ylová skupina; 3,4-dihydroxypyrrolidin-1-ylová skupina; 2-oxooxazolidin-3-ylová skupina; nižší alkylkarbamoylmetoxyskupina; nebo aminokarbamoyl-nižší alkoxyskupina;

R³ je 5- nebo 6-členná arylová skupina nebo heteroarylová skupina, které jsou popřípadě substituované skupinou ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu; kyanoskupina; nitroskupina; azidoskupina; hydroxyskupina; karboxyskupina; morfolin-4-karbonylová skupina; karbamoylová skupina; thiokarbamoylová skupina; N-hydroxykarbamoylová skupina; trimethylsilylethylylová skupina;

nebo nižší alkylová skupina; nižší alkoxyskupina; halogen-nižší alkylová skupina; 4-nižší alkylpiperazin-1-karbonylová skupina; nižší alkylkarbamoylová skupina, které jsou popřípadě substituované skupinou vybranou z množiny, kterou tvoří aminoskupina, nižší alkylaminoskupina, acylaminoskupina, oxoskupina, hydroxyskupina, nižší alkoxyskupina, nižší alkylthioskupina, nebo karboxyskupina, která je popřípadě esterifikována nebo amidována;

nebo popřípadě substituovaný pětičlenný aromatický heterocyklus, který může být popřípadě substituovaný skupinou vybranou

ze skupiny, kterou tvoří aminoskupina, nižší alkylaminoskupina, acylaminoskupina, oxoskupina, hydroxyskupina, nižší alkoxy-skupina, nižší alkylthioskupina, nebo karboxyskupina, která je popřípadě esterifikována nebo amidována, nebo nižší alkylová skupina, která je popřípadě substituovaná skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, aminoskupina, nižší alkylaminoskupina, acylaminoskupina, hydroxyskupina, nižší alkoxy-skupina, nižší alkylthioskupina, acyloxyskupina, nižší alkeno-ylová skupina, nižší alkylsulfinylová skupina, nižší alkylsul-fonylová skupina, cykloalkylsulfinylová skupina, cykloalkylsul-fonylová skupina, hydroxyiminoskupina, alkoxyiminoskupina, kar-boxyskupina, která je popřípadě esterifikována nebo amidována, nižší alkenylová skupina, oxoskupina, kyanoskupina, karbamoyl-oxyskupina, sulfamoylová skupina, která je popřípadě substitu-ovaná nižší alkylovou skupinou, nebo amidinoskupina, která je popřípadě substituovaná nižší alkylovou skupinou, $-C(NRR')=NR''$ (kde R, R' a R'' jsou atomy vodíku nebo nižší alkylové skupiny)

a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli.

Překvapivě bylo objeveno, že sloučeniny obecného vzorce I jsou antagonisty metabotropického glutamátového receptoru. Sloučeni-ny vzorce I se vyznačují hodnotnými terapeutickými vlastnostmi.

V centrální nervové soustavě (CNS) dochází k přenosu stimulů interakcí neurotransmitéru, který je odesílán neuronem, s neu-roreceptorem.

Dosavadní stav techniky

Ve velkém množství fyziologických procesů hraje kritickou roli L-glutamová kyselina, což je nejčastěji se vyskytující neuro-transmitér. Na glutamátu závislé stimulační receptory se dělí do dvou hlavních skupin. První hlavní skupinu tvoří ligandy kontrolované iontové kanály. Druhou hlavní skupinu tvoří meta-botropní glutamátové receptory (mGluR) a navíc tyto látky patří do skupiny receptorů spojených s G-proteiny.

V současnosti je známých 8 různých členů skupiny mGluR a některé z nich mají ještě subtypy. Podle strukturních parametrů, různého vlivu na syntézu sekundárních metabolitů a různé afinity k chemickým nízkomolekulárním sloučeninám, lze těchto 8 receptorů rozdělit do 3 podskupin: mGluR1 a mGluR5 patří do skupiny I, mGluR2 a mGluR3 patří do skupiny II a mGluR4, mGluR6, mGluR7 a mGluR8 patří do skupiny III.

Ligandy metabotropních glutamátových receptorů patřících do skupiny II lze použít pro léčení nebo prevenci akutních a/nebo chronických neurologických poruch, jako je psychosa, schizofrenie, Alzheimerova choroba, kognitivní poruchy a deficit paměti.

Další indikací léčitelnou v této souvislosti jsou omezené funkce mozku způsobené stavy, jako je operace bypassu nebo transplantace, špatné prokrvení mozku, poranění páteřního svazku, úrazy hlavy, hypoxie způsobená těhotenstvím, zástava srdce a hypoglykemie. Další léčitelné indikace jsou chronické a akutní bolesti, Huntingtonova chorea, amyotrofní roztroušená sklerosa (ALS), demence způsobená AIDS, oční úrazy, retinopatie, idiopatický parkinsonismus nebo parkinsonismus způsobený léky a stavy, které vedou k deficienci funkce glutamátu, jako je např. svalový spasmus, konvulze, migréna, močová inkontinence, nikotinová závislost, opiátová závislost, úzkost, zvracení, dyskinezie a deprese.

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli jako farmaceuticky aktivní látky, jejich výroba, léčiva na bázi sloučenin podle předkládaného vynálezu a jejich příprava a použití sloučenin podle předkládaného vynálezu při kontrole nebo prevenci chorob výše uvedené povahy a jejich použití při výrobě odpovídajících léčiv.

Výhodné sloučeniny vzorce I podle předkládaného vynálezu jsou ty, kde R^3 je fenylová skupina substituovaná v poloze meta kya-

noskupinou; atomem halogenu nebo imidazolylovou skupinou, která je popřípadě substituovaná nižší alkylovou skupinou nebo methylsulfanylovou skupinou; 1,2,3-triazolylová skupina; 1,2,4-triazolylová skupina; nebo isoxazolylová skupina, která je popřípadě substituovaná nižší alkylovou skupinou.

Následují příklady těchto sloučenin:

3-(8-chlor-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril;

3-[8-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril;

3-(8-chlor-4-oxo-7-fenyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril;

methylester [4-(3-kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ylsulfanyloctové kyseliny;

2-[4-(3-kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yl]-acetamid;

3-(8-methoxy-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril;

3-(8-kyanomethyl-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril;

4-(3-jodfenyl)-7-(2-methoxyethoxy)-8-fenylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on;

4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-7-(2-methoxyethoxy)-8-fenylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on;

[rs]-3-[4-oxo-8-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]benzonitril;

7-hydroxymethyl-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-8-fenylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on;

[4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yloxy)-acetonitril;

8-(4-fluorfenylethynyl)-7-hydroxymethyl-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on;

7-(2-hydroxyethoxy)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-8-fenylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on;

8-(4-fluorfenyl)-7-[4-(2-hydroxyethoxy)-piperidin-1-yl]-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on;

8-(4-fluorfenyl)-7-hydroxy-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on;

8-(2-fluorfenyl)-7-methoxy-4-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on;

8-(2-fluorfenyl)-7-hydroxy-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on;

8-(2-fluorfenyl)-7-hydroxy-4-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on;

8-(2-fluorfenyl)-7-hydroxy-4-[3-(2-methylsulfanylimidazol-1-yl)-fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on;

8-(2,5-difluorfenyl)-7-methoxy-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on;

8-(2-fluorfenyl)-7-hydroxy-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)-fenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on;

3-[7-(2,5-difluorfenyl)-8-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril;

8-(4-fluorfenylethynyl)-7-hydroxy-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on; a

8-(4-fluorfenylethynyl)-7-hydroxy-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-fenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on.

Výhodné jsou také sloučeniny vzorce I, kde R^3 je thiofenylová skupina, výhodně thiofen-2-ylová skupina, která je popřípadě substituovaná kyanoskupinou nebo atomem halogenu; nebo R^3 je pyridinylová skupina, výhodně pyridin-4-ylová skupina, která je popřípadě substituovaná v poloze 2 kyanoskupinou nebo atomem halogenu, nebo kde R^3 je thiazolylová skupina, která je popřípadě substituovaná v poloze 2 imidazolylovou skupinou nebo 4-methylimidazolylovou skupinou.

Zejména výhodné jsou následující sloučeniny:

5-[7-(2-fluorfenyl)-8-methoxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl]-thiofen-2-karbonitril;

2-[7-(2-fluorfenyl)-8-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydro-1H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl]-thiofen-3-karbonitril;

4-[7-(2-fluorfenyl)-8-methoxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl]-pyridin-2-karbonitril;

4-[7-(4-fluorfenyl)-8-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl]-pyridin-2-karbonitril;

4-[7-(2-fluorfenyl)-8-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl]-pyridin-2-karbonitril; a

8-(2-fluorfenyl)-4-[2-(4-methylimidazol-1-yl)-thiazol-4-yl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on.

Vynález zahrnuje rovněž všechny tautomerní formy uvedených sloučenin.

Term „nižší alkyl“ použitý v popisu znamená přímý nebo rozvětvený nasycený uhlovodíkový zbytek obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina,

ethylová skupina, n-propylová skupina, i-propylová skupina apod.

Termín „nižší cykloalkyl“ použitý v popisu znamená cyklický nasycený uhlovodíkový zbytek obsahující 3 až 5 atomů uhlíku, výhodně 3 atomy uhlíku, jako je cyklopropylová skupina.

Termín „nižší alkoxyskupina“ označuje nižší alkylovou skupinu definovanou výše vázanou přes atom kyslíku.

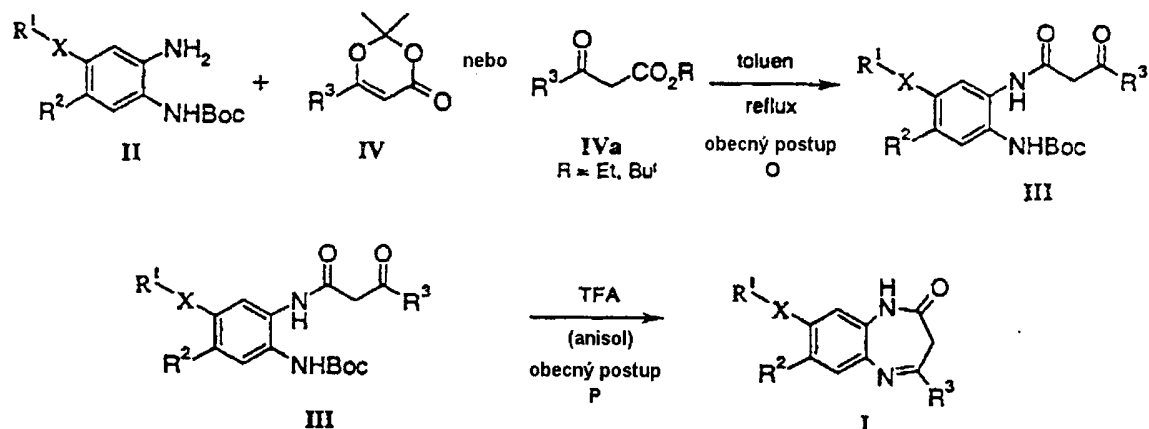
Termín „atom halogenu“ označuje atom fluoru, chloru, bromu a jodu.

Termín „5- nebo 6-členná arylová skupina nebo heteroarylová skupina“ označuje skupiny vybrané ze skupiny, kterou tvoří fenyllová skupina, thiofenylová skupina, pyridin a částečně hydrogenovaný pyridin.

Výraz „pětičlenný aromatický heterocyklus“ označuje furan, thiazol, imidazol, pyrazol, 1,3-thiazol, 1,3-oxazol, 1,2-oxazol, 1,2-thiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-thiadiazol, 1,2,3-thiadiazol a tetrazol.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli lze připravit následujícími postupy:

Schéma A



Podle schématu A lze sloučeniny obecného vzorce I, kde jsou skupiny X, R^1 , R^2 a R^3 definovány výše, připravit ze sloučeniny obecného vzorce II sekvencí acylace-deprotektce-cyklizace:

Například reakce sloučeniny obecného vzorce II s dioxinonem IV, ve kterém je skupina R^3 definována výše, v inertním rozpouštědle, jako je toluen nebo xylen, při zvýšené teplotě, výhodně mezi 80 °C a 160 °C, poskytne sloučeninu obecného vzorce III.

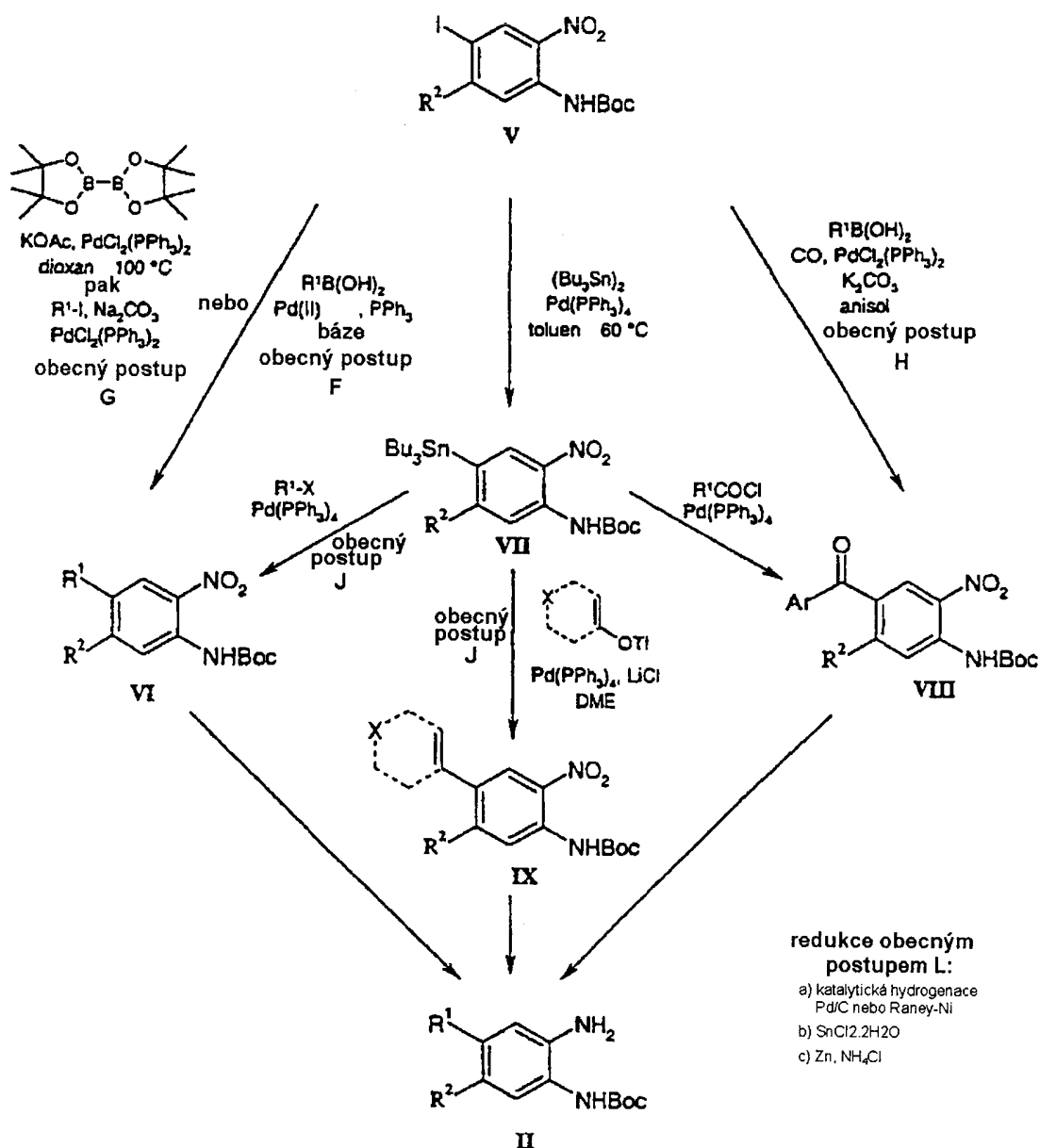
Alternativně lze sloučeniny obecného vzorce III také připravit například reakcí sloučeniny obecného vzorce II s β -ketoesterem obecného vzorce IVa, ve kterém je skupina R^3 definována výše, za použití stejných podmínek, které jsou popsány u reakce s dioxinony.

Následné odštěpení BOC chránicí skupiny ze sloučeniny obecného vzorce III a následná cyklizace odchráněné sloučeniny poskytne požadovanou sloučeninu obecného vzorce 1. Místo skupiny BOC lze použít libovolnou jinou vhodnou chránicí skupinu aminoskupiny, jako je například skupina Fmoc nebo benzyloxykarbonylová skupina (Z).

Deprotekci a cyklizaci lze provést reakcí sloučeniny obecného vzorce III například s Brönstedovou kyselinou, jako je trifluoroctová kyselina, v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan (DCM). Reakce se vhodně provádí při teplotách mezi 0 °C a

50 °C. Také může být výhodné použít jako lapač karbokationtů anisol nebo 1,3-dimethoxybenzen.

Schéma B

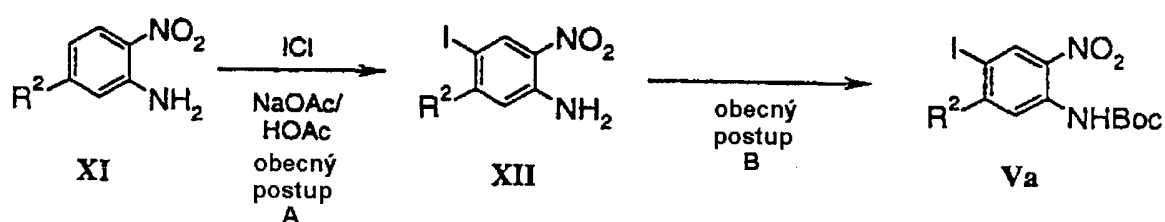


Podle schématu B lze sloučeniny obecného vzorce II, kde je skupina R^1 definovány výše u sloučeniny, kde je X jednoduchá vazba a skupina W je definována výše, připravit různými postupy v závislosti na povaze skupiny R^1 z jodovaných sloučenin obecného vzorce V, kde je skupina R^2 popsána výše. Jak ukazuje schéma B, klíčové kroky jsou Suzukiho a Stilleho reakce za pří-

tomnosti nebo nepřítomnosti oxidu uhelnatého. Detailní podmínky pro přípravu jednotlivých sloučenin obecného vzorce II lze nalézt v experimentální části.

Sloučeniny obecného vzorce V, kde je skupina R^2 popsána výše, lze připravit různými postupy v závislosti na jednotlivých zbytcích R^2 :

Schéma C



obecný postup B, metoda a: difosgen, EtOAc, 77 °C; pak t-BuOH
 obecný postup B, metoda b: Boc_2O , Cs_2CO_3 , 2-butanon, 52 °C
 obecný postup B, metoda c: i) Boc_2O , DMAP, THF; ii) TFA, DCM, 0 °C

Jak uvádí schéma C, lze sloučeniny obecného vzorce Va, kde R^2 je nižší alkylová skupina, atom halogenu nebo alkoxykarbonylová skupina, připravit ze známých sloučenin obecného vzorce XI jodací a následným chráněním syntetických meziproduktů obecného vzorce XII.

Jodaci lze provést například za použití chloridu jodného v octové kyselině v přítomnosti octanu sodného. Reakci lze například provést při teplotách v rozmezí od 20 °C do 80 °C.

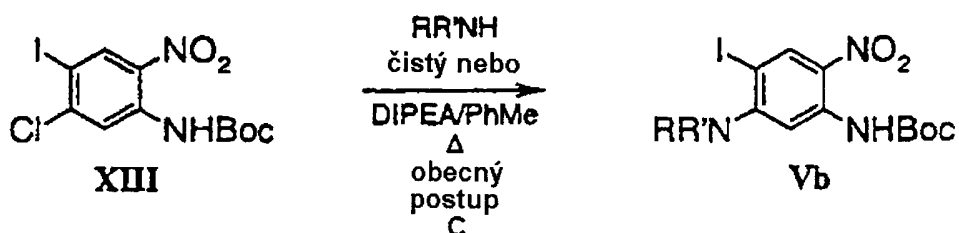
Chránění aminoskupiny lze provést například reakcí sloučeniny obecného vzorce XII s di-t-butylkarbonátem v přítomnosti báze, jako je uhličitán cesný. Reakci lze provést v polárních rozpouštědlech, jako je aceton nebo butanon apod. při teplotách v rozmezí 20 °C až 60 °C.

Jak ukazuje schéma D, lze sloučeniny obecného vzorce Vb a Vc, kde je skupina R^2 připojena přes atom síry nebo dusíku (R^2 je například morfolin-4-ylová skupina; thiomorfolino-4-ylová skupina; dialkylaminoskupina; karboxymethylsulfanylová skupina

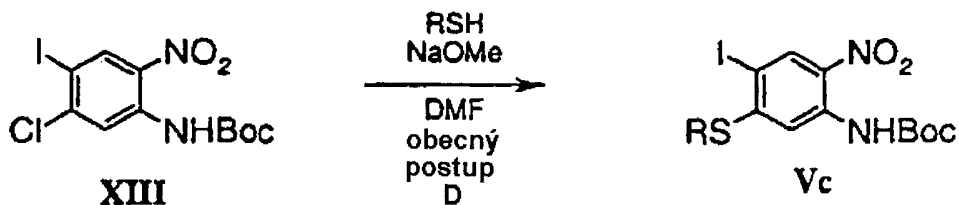
apod.), připravit z meziprojektu XIII nukleofilní substitucí s odpovídajícím aminem nebo merkaptanem v přítomnosti vhodné báze.

Schéma D

Dusíkaté nukleofily



Sírné nukleofily

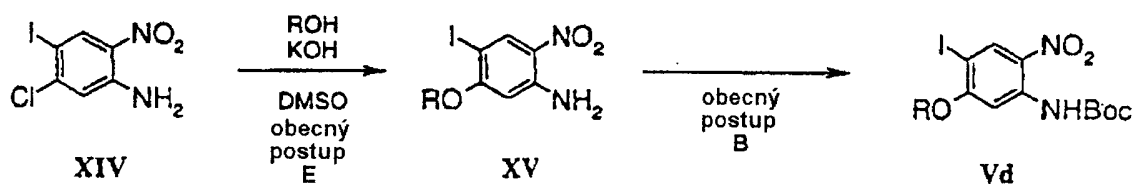


Reakce se vhodně provádí polárním aprotickým rozpouštědlem, jako je dimethylformamid, N-methylpyrrolidon nebo dimethylsulfoxid apod. Bázi může být stericky bráněný amin, jako je Hünigova báze, alkoxid, jako je methoxid a t-butoxid sodný, nebo hydrid, jako je hydrid sodný. Reakci lze C v závislosti na konkrétní syntetizované sloučenině provést při teplotě v rozmezí 20 °C až 110 °.

Sloučeniny obecného vzorce Vd, kde je skupina R^2 připojena přes atom kyslíku (R^2 je například nižší alkoxykupina, nižší halogenalkoxykupina, nižší cykloalkoxykupina, nižší alkoxy-nižší alkoxykupina apod.), lze připravit například podle schématu E:

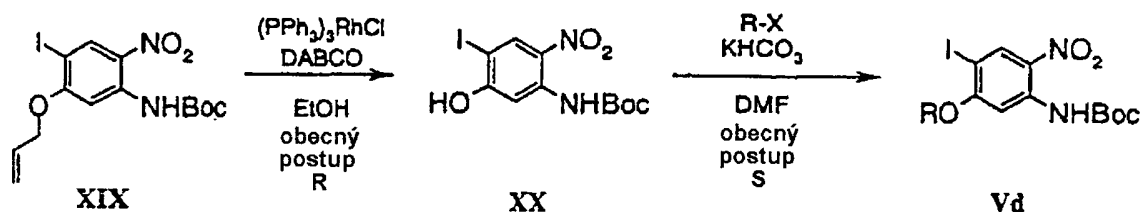
Schéma E

Kyslíkaté nukleofily



obecný postup B, metoda a: difosgen, EtOAc, 77 °C; pak t-BuOH
 obecný postup B, metoda b: Boc₂O, Cs₂CO₃, 2-butanon, 52 °C
 obecný postup B, metoda c: i) Boc₂O, DMAP, THF; ii) TFA, DCM, 0 °C

Alkylace na kyslíku



nukleofilní aromatickou substitucí pomocí odpovídajícího alkoholu v přítomnosti vhodné báze a následným chráněním aminoskupiny. Použit lze Brönstedovy báze, jako je hydroxid draselný apod. Reakce se vhodně provádí v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, N-methylpyrrolidon nebo dimethylsulfoxid apod. při teplotě v rozmezí 20 °C až 100 °C.

Chránění aminoskupiny lze provést například reakcí sloučeniny obecného vzorce XV s di-t-butoxykarbonátem v přítomnosti báze, jako je uhličitán cesný. Reakci lze provést v polárním rozpouštědle, jako je aceton nebo butanon apod., při teplotě mezi 20 °C a 60 °C.

Při dalším způsobu uvedeného chránění se aminoskupina sloučeniny obecného vzorce XV nejdříve převede v přítomnosti vhodné báze reakcí s fosgenem nebo jeho ekvivalentem na isokyanát, který pak reaguje s t-butylalkoholem za získání požadované sloučeniny obecného vzorce Vd.

Dalším vhodným způsobem tohoto chránění je převedení aminoskupiny sloučeniny obecného vzorce XV reakcí s přebytkem di-t-butoxykarbonátu v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu

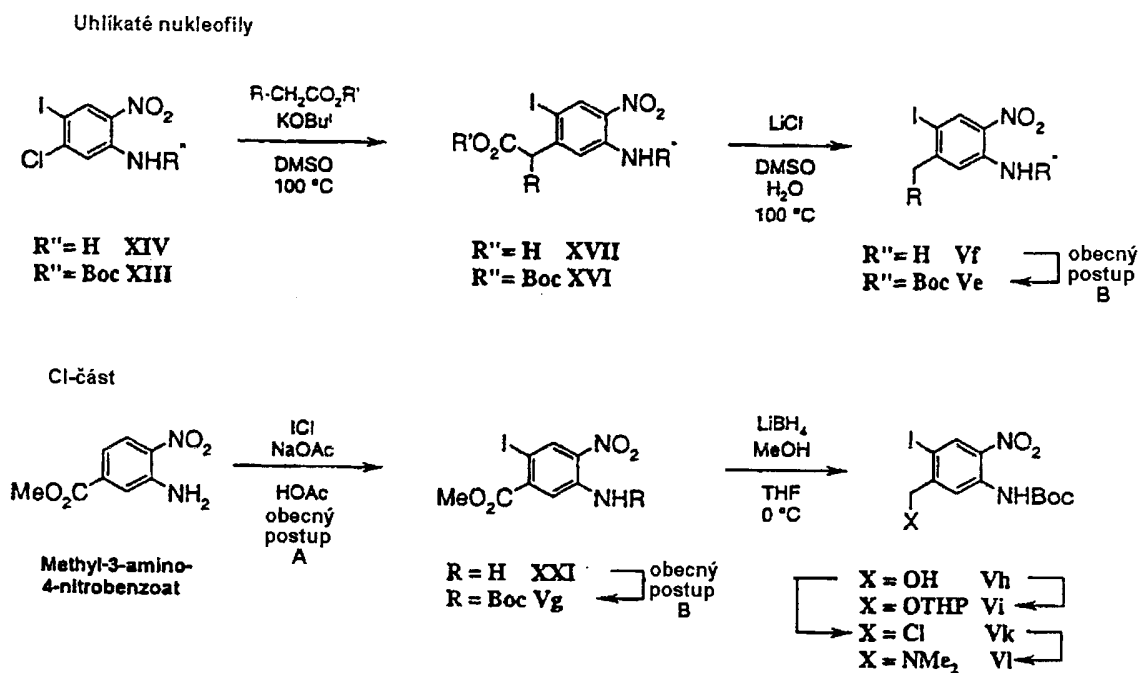
(DMAP) na odpovídající di-Boc-sloučeninu, která pak reaguje s 2 ekvivalenty trifluoroctové kyseliny v dichlormethanu za získání požadované sloučeniny obecného vzorce Vd.

Tento sled kroků lze obráceně aplikovat na sloučeniny obecného vzorce Vb a Vc (syntetické schéma D), jak uvádí syntetické schéma E, tj. nejdřív se provede nukleofilní aromatická substituce na klíčovém meziprojektu XIV a pak chránění aminoskupiny,

Dalším způsobem přípravy sloučenin obecného vzorce Vd je použití O-allylové sloučeniny XIX a provedení sekvence deallylace-alkylace, jak uvádí schéma E. Deallylace se vhodně provádí izomerizací katalyzovanou přechodným kovem například v přítomnosti rhodných solí, jako je například Wilkinsonův katalyzátor $[(PPh_3)_3RhCl]$, nebo palladnatých solí, jako je $[(PPh_3)_2PdCl_2]$, a následnou hydrolýzou výsledného vinyletheru vodnou kyselinou. Příklad tohoto postupu lze nalézt v publikaci J. Org. Chem. 1973, 38, 3224. Alkylaci fenolu XX na požadovanou sloučeninu obecného vzorce Vd lze provést elektrofilním činidlem obecného vzorce R-X, kde R je nižší alkylová skupina, nižší alkenylová skupina, alkylacetát nebo benzylová skupina, a X je odstupující skupina, například jodid, bromid, methansulfonát nebo tolylsulfonát, ve vhodném rozpouštědle v přítomnosti báze. Reakce se vhodně provádí v polárním aprotickém rozpouštědle, například chlorovaném rozpouštědle, jako je dichlormethan, chloroform nebo dichlorethan, nebo amid, například dimethylformamid, dimethylacetamid a N-methylpyrrolidon, nebo sulfoxid, například dimethylsulfoxid. Báze může být vybrána ze skupiny, kterou tvoří stericky bráněné aminy, jako je Hünigova báze, alkoxidy, jako je methoxid a t-butoxid sodný, hydridy, jako je hydrid sodný, hydroxidy, jako je hydroxid draselný, uhličitany, jako je uhličitán draselný, nebo hydrogenuhličitany, jako je hydrogenuhličitán draselný. Reakce se provádí při teplotách v rozmezí $-20\text{ }^{\circ}C$ až $80\text{ }^{\circ}C$ v závislosti na jednotlivých syntetizovaných sloučeninách. Při syntéze O-t-butylsloučenin obecného vzorce Vd, může reagovat XX s DMF-di-t-butylacetalem v toluenu

nebo benzenu při 80 °C, jak popisuje publikace Synthesis 1983, 135.

Schéma F



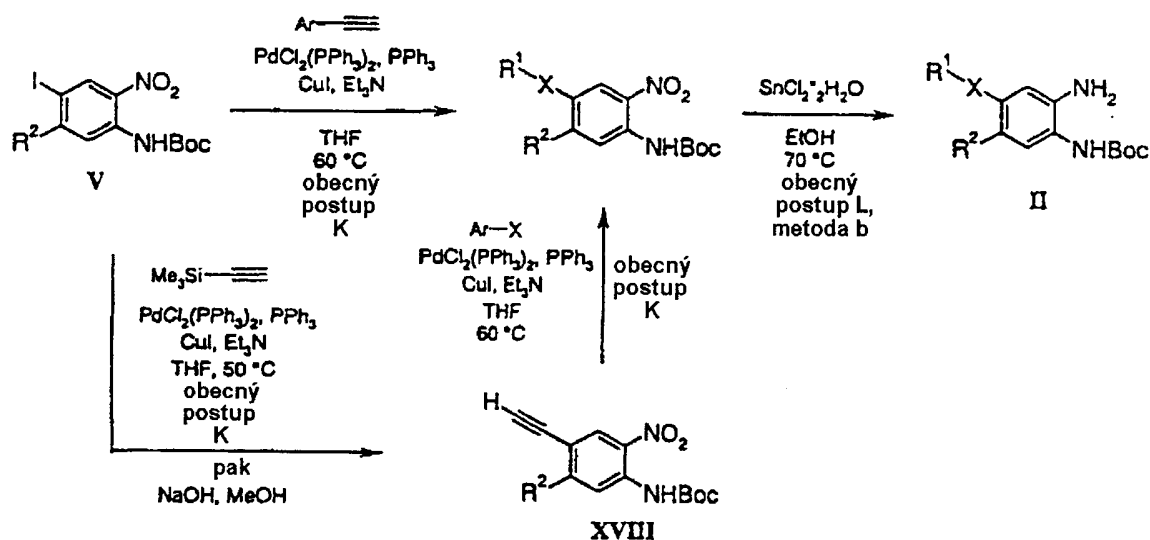
Podle syntetického schématu F lze ze sloučenin XIII nebo XIV připravit sloučeniny obecného vzorce Ve a Vf, kde je skupina R^2 připojena přes atom uhlíku (R^2 je například nižší alkyloxy-karbonylmethylová skupina; kyanomethylová skupina apod.) například reakcí s esetrem nebo poloesterem malonové kyseliny v přítomnosti báze a následným odstraněním jednoho z alkylkarboxylátů dekarboxylací. Přesné reakční podmínky se u jednotlivých sloučenin liší a jsou popsány v příkladech.

Klíčové meziprodukty XIII a XIV lze připravit, jak již bylo popsáno, podle schématu C.

U sloučenin obecného vzorce Vb to Vl, které nesou jednouhlíkatou skupinu, začíná syntéza ze známého methyl-3-amino-4-nitrobenzoátu. Standardní jodace popsaná v syntetickém schématu C vede k jodidu XXI, který pak lze chránit Boc-skupinou. Redukci methylesteru, lze například provést reakcí s lithiumborohydri-

dem, natriumborohydridem nebo diisobutylaluminiumhydridem v aprotickém rozpouštědle, jako je například THF, ether nebo toluen. Při tom může být vhodná přítomnost alkoholu, jako je methanol, ethanol nebo isopropanol. Redukce se vhodně provádí při teplotách v rozmezí $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Další funkcionalizace výsledného benzylalkoholu Vh, jako je například konverze na chlorid (Vk), se provádí standardními postupy, které jsou odborníkům známy. Přesné reakční podmínky se liší podle povahy jednotlivých sloučenin a jsou popsány v příkladech.

Schéma G



Podle schématu G lze z jod-sloučeniny V různými postupy připravit sloučeniny obecného vzorce II, kde je skupina R^1 popsány výše u sloučenin, kde X je ethyndiylová skupina. V závislosti na povaze skupiny R^1 a skupiny R^2 , lze, jak uvádí schéma G, provést tuto transformaci například

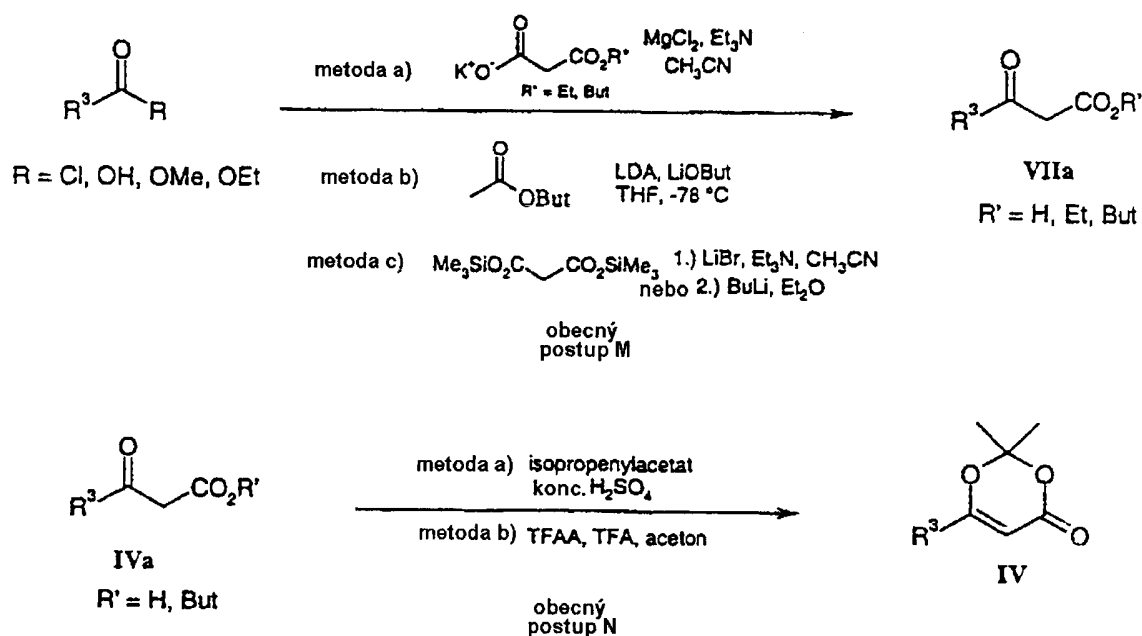
a) přímým připojením R^1 -alkyndiylového substituentu ke sloučenině obecného vzorce V reakcí Sonogashirova typu a následnou redukcí nitroskupiny, nebo

b) dvěmi postupnými reakcemi Sonogashirova typu, kdy se nejdříve připojí trimethylsilylacetylen ke sloučenině obecného vzorce V za získání (po deprotekcí hydroxidem sodným v methanolu) me-

ziproduktu XVIII, který pak lze převést druhou reakcí Sonogashirova typu s vhodným činidlem R^1-I , R^1-Br nebo $R^1-OSO_2CF_3$ a redukcí nitroskupiny na požadovanou sloučeninu obecného vzorce II.

Přesné podmínky pro jednotlivé sloučeniny lze nalézt v experimentální části.

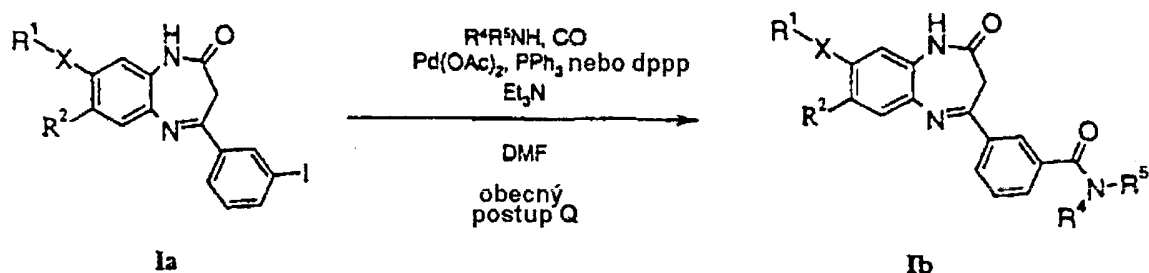
Schéma H



Podle schématu H lze postupy, které jsou odborníkům známe, z odpovídajících derivátů karboxylových kyselin R^3-COR , což jsou volné kyseliny, methyl- nebo ethylestery a chloridy kyselin, připravit dioxinony a β -ketoesterové stavební bloky obecného vzorce IV a IVa. Přesné podmínky pro jednotlivé sloučeniny lze nalézt v experimentální části.

Dalším syntetickým způsobem přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 a X jsou definovány výše a R^3 je karbamid obecného vzorce $C(O)NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 jsou atomy vodíku, nižší alkylové skupiny, nebo spolu dohromady skupiny R^4 a R^5 tvoří morfolinový zbytek nebo N-methylpiperazin, je schéma I:

Schéma I



Přesné podmínky pro jednotlivé sloučeniny lze nalézt experimentální části.

Farmaceuticky přijatelné soli lze při zvážení povahy sloučenin, které mají být převedeny na sůl, snadno připravit známými postupy. Pro přípravu farmaceuticky přijatelných solí základních sloučenin vzorce I jsou vhodné anorganické nebo organické kyseliny, jako je například chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina, sírová kyselina, dusičná kyselina, fosforečná kyselina nebo citrónová kyselina, mravenčí kyselina, fumarová kyselina, maleinová kyselina, octová kyselina, jantarová kyselina, vinná kyselina, methansulfonová kyselina, p-toluensulfonová kyselina apod.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli jsou antagonisty metabotropních glutamátových receptorů a lze je použít pro léčení nebo prevenci akutních a/nebo chronických neurologických poruch, jako je psychosa, schizofrenie, Alzheimerova choroba, kognitivní poruchy a deficitní paměť. Další léčitelné indikace jsou narušené mozkové funkce po operaci bypassu nebo transplantaci, špatné prokrvení mozku, úrazy míchy a hlavy, hypoxie při těhotenství, zástava srdce a hypoglykemie. Další léčitelné indikace jsou akutní a chronická bolest, Huntingtonova chorea, ALS, demence způsobená AIDS, oční úrazy, retinopatie, idiopatický parkinsonismus nebo parkinsonismus způsobený léčivými a stavy, které vedou ke glutamát-deficitním funkcím, jako je například svalový spasmus, konvulze, migréna,

močová inkontinence, nikotinová závislost, psychosy, opiátová závislost, úzkost, zvracení, dyskinezie a deprese.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli lze použít jako léčiva například ve formě farmaceutických prostředků. Farmaceutické prostředky lze podávat perorálně například ve formě tablet, potahovaných tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových tobolek, roztoků, emulzí nebo suspenzí. Podání lze ale také uskutečnit rektálně například ve formě čípků nebo parenterálně například ve formě roztoků pro injekce.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli lze proto zpracovat s farmaceuticky inertními anorganickými nebo organickými nosiči používanými pro přípravu farmaceutických prostředků. Jako nosiče pro tablety, potahované tablety, dražé a tvrdé želatinové tobolky lze například použít laktosu, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, mastek, stearovou kyselinu nebo její soli apod. Vhodné nosiče pro měkké želatinové tobolky jsou například rostlinné oleje, vosky, tuky, polotuhé a kapalné polyoly apod.; v závislosti na povaze aktivní složky ale obvykle nejsou v případě měkkých želatinových tobolek žádné nosiče potřebné. Vhodné nosiče pro přípravu roztoků a sirupů jsou například voda, polyoly, sacharosa, invertní cukr, glukosa apod. Do vodných injekčních roztoků ve vodě rozpustných solí sloučenin vzorce I lze použít přísady, jako jsou alkoholy, polyoly, glycerol, rostlinné oleje apod., ale zpravidla tyto látky nejsou nezbytné. Vhodné nosiče pro čípky jsou například přírodní nebo ztužené oleje, vosky, tuky, polotuhé nebo kapalné polyoly apod.

Dále mohou farmaceutické prostředky obsahovat konzervační látky, solubilizátory, stabilizátory, zvlhčovačla, emulgátory, sladidla, barviva, příchuti, soli pro úpravu osmotického tlaku, pufry, maskovací látky nebo antioxidanty a také další terapeuticky hodnotné sloučeniny.

Jak je uvedeno výše, jsou předmětem předkládaného vynálezu také léčiva obsahující sloučeniny vzorce I nebo jejich farmaceuticky

přijatelné soli a terapeuticky inertní přísady a způsob přípravy těchto léčiv, který zahrnuje formování jedné nebo několika sloučenin vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí a v případě potřeby jedné nebo několika dalších terapeuticky hodnotných sloučeniny spolu s jedním nebo několika terapeuticky inertními nosiči do lékové dávkové formy.

Dávkování uvedených prostředků se může značně lišit a samozřejmě se upravuje podle jednotlivých požadavků každého jednotlivého případu. Obecně je ale účinná dávka pro perorální nebo parenterální podávání u všech popsanych indikací v rozmezí 0,01 až 20 mg/kg/den, vhodně 0,1 až 10 mg/kg/den. Denní dávka pro dospělého člověka s hmotností 70 kg je proto 0,7 až 1400 mg/den, vhodně 7 až 700 mg/den.

Předkládaný vynález se také týká použití sloučenin vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných pro přípravu léčiv zejména pro ovlivňování nebo prevenci výše uvedených akutních a/nebo chronických neurologických poruch.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou antagonisty receptorů skupiny II mGlu. Uvedené sloučeniny vykazují podle níže popsaných testů aktivitu při koncentraci 50 μM nebo nižší, typicky při koncentraci 3 μM a ideálně při koncentraci 0,5 μM nebo nižší. Níže uvedená tabulka popisuje některé specifické hodnoty pK_i výhodných sloučenin.

Sloučenina	K_i mGlu2 (μM)
3-(8-Chlor-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril	0,028
3-18-(4-Methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-ylbenzonitril	0,305
3-(8-Chlor-4-oxo-7-fenyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril	0,120
Methylester [4-(3-kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ylsulfanyl]-octové kyseliny	0,051
2-[4-(3-Kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yl]-acetamid	0,037
3-(8-Methoxy-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril	0,046

3-(8-Kyanomethyl-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril	0,016
4-(3-Jodfenyl)-7-(2-methoxyethoxy)-8-fenylethynyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,021
4-(3-Imidazol-1-ylfenyl)-7-(2-methoxyethoxy)-8-fenylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,012
[RS]-3-[4-Oxo-8-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril	0,035
7-Hydroxymethyl-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-8-fenylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,018
[4-(3-Imidazol-1-ylfenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yloxy]-acetonitril	0,009
8-(4-Fluorfenylethynyl)-7-hydroxymethyl-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,009
7-(2-Hydroxyethoxy)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-8-fenylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,032
8-(4-Fluorfenyl)-7-[4-(2-hydroxyethoxy)-piperidin-1-yl]-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,100
8-(4-Fluorfenyl)-7-hydroxy-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,007
8-(2-Fluorfenyl)-7-methoxy-4-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,138
5-[7-(2-Fluorfenyl)-8-methoxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-ylthiofen-2-karbonitril	0,168
4-[7-(2-Fluorfenyl)-8-methoxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-ylpyridin-2-karbonitril	0,033
8-(2-Fluorfenyl)-7-hydroxy-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,028
8-(2-Fluorfenyl)-7-hydroxy-4-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,108
8-(2-Fluorfenyl)-7-hydroxy-4-[3-(2-methylsulfanyl-imidazol-1-yl)-fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,021
8-(2,5-Difluorfenyl)-7-methoxy-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,012
8-(2-Fluorfenyl)-7-hydroxy-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)-fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,015
3-[7-(2,5-Difluorfenyl)-8-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril	0,006
8-(4-Fluorfenylethynyl)-7-hydroxy-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,013
8-(4-Fluorfenylethynyl)-7-hydroxy-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on	0,010

Vazba [³H]-LY354740 na mGlu2 transfikované CHO buněčné membrány

Transfekce a kultivace buněk

Od prof. S. Nakanishi (Kyoto, Japan) získaná cDNA kódující kry-
sí mGlu2 receptorový protein v pBluescript II se subklonuje do
eukaryotického expresního vektoru pcDNA I-amp od firmy Invitro-
gen (NV Leek, Holandsko). Tato vektorová konstrukce (pcD1mGR2)
se kotransfikuje s psvNeo plasmid kódujícím genem pro neomyci-
novou odolnost do CHO buněk pomocí modifikované metody fosfo-
rečnanu vápenatého popsané autory Chenem a Okayamou (1988).
Buňky se udržují v modifikovaném médiu Dulbecco Eagle s reduko-
vaným L-glutaminem (konečná koncentrace 2 mM) a 10% dialyzova-
ným telecím plodovým sérem od firmy Gibco BRL (Basilej, Švývar-
sko). Pak se provede výběr v přítomnosti G-418 (konečná konc-
trance 1000 µg/ml). Klony se idntifikují reverzní transkripcí
celkem 5 µg RNA a pak PCR za použití mGlu2 receptorovoého spe-
cifického primeru 5'-atcactgcttgggtttctggcactg-3' a
5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3' v 60 mM Tris HCl (pH 10),
15 mM (NH₄)₂SO₄, 2 mM MgCl₂, 25 jednotek/ml Taq polymerasa s
30 cykly zahřívání na 60 °C po dobu 1 minuty, extence při 72 °C
po dobu 30 sekund a °denaturace po dobu 1 minuty při 95 °C.

Příprava membrány

Buňky kultivované výše uvedeným postupem se zpracují a třikrát
se promyjí chladným PBS a zmrazí se při -80 °C. Granule se pak
suspendují v chladném 20 mM HEPES-NaOH pufru obsahujícím 10 mM
EDTA (pH 7,4) a homogenizují se pomocí polytronu (Kinematica,
AG, Littau, Švýcarsko) po dobu 10 sekund při 10 000 ot/min. Po
odstředění při 4 °C po dobu 30 minut se granule jednou promyjí
stejným pufram a jednou chladným 20 mM HEPES-NaOH pufram obsa-
hujícím 0,1 mM EDTA (pH 7,4). Obsah proteinu se stanoví za pou-
žití Piercovy metody (Socochim, Lausanne, Švýcarsko) za použití
albuminu hovězího sérajako standardu.

Vazba [³H]-LY354740

Po rozehrátí se membrány suspendují v chladném 50 mM Tris-HCl
pufru obsahujícím 2 mM MgCl₂ a 2 mM CaCl₂, (pH 7; vazebný

pufre). Finální koncentrace membrán při testu je 25 μg proteinu/ml. Inhibiční pokusy se provádí s membránami inkubovanými s 10 nM [^3H]-LY354740 při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny v přítomnosti různých koncentrací testovaných sloučenin. Po inkubaci se membrány filtrují na filtru ze skleněných vláken Whatmann GF/C a pětikrát se promyjí chladným vazebným pufrem. Nespecifická vazba se měří v přítomnosti 10 μM DCG IV. Po transferu filtrů do plastových víalek obsahujících 10 ml scintilační tekutiny Ultima-gold (Packard, Curych, Švýcarsko) se měří radioaktivita kapalinovou scintilací přístrojem Tri-Carb 2500 TR (Packard, Curych, Švýcarsko).

Analýza dat

Inhibiční křivky se aproximují čtyřparametrovou logaritmickou rovnicí za získání hodnot IC_{50} a Hillových koeficientů.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady se týkají přípravy t-butylesteru (4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (syntetické schéma C):

Obecný postup A

Příprava 4-jod-2-nitroanilinů jodací 2-nitroanilinů [podle publikace Wilson, J. Gerald; Hunt, Frederick C., *Aust. J. Chem.* 1983, 36,2317-25]

K míchanému roztoku 2-nitroanilinu (1,0 mol) v octové kyselině (500 ml) obsahující bezvodý NaOAc (93-103 g, 1,125-1,25 mol) se během 60 minut přidá chlorid jodný (59-66 ml, 1,125-1-25 mol) v octové kyselině (300 ml). Reakční směs se zahřívá na uvedenou teplotu, dokud tenkovrstvá chromatografie (tlc) neprokáže kompletní konverzi výchozí látky. Směs se pak míchá ještě 30 min při 23 °C, pak se pomalu zředí vodou (1000 ml), což způsobí srážení krystalického produktu. Míchání pak pokračuje ještě 1 hodinu, produkt se odstraní filtrací, promytím se zbaví octové kyseliny a vysuší se ve vakuu při 60 °C.

Příklad A1

5-Chlor-4-jod-2-nitrofenylamin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-chlor-2-nitroanilinu jodací chloridem jodným v HOAc/NaOAc obecným postupem A (80 °C), získá se ve formě oranžové pevné látky.

hmotnostní spektrum (EI) 298 (M^+) a 300 [$(M+2)^+$];
teplota tání 202-203 °C (rozklad).

Příklad A2

4-Jod-5-methyl-2-nitrofenylamin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-methyl-2-nitroanilinu jodací chloridem jodným v HOAc/NaOAc obecným postupem A (80 °C), získá se ve formě červené pevné látky.

hmotnostní spektrum (EI) 278 (M^+);
teplota tání 154 °C (rozklad).

Příklad A3

Methylester 5-amino-2-jod-4-nitrobenzoové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methylesteru 3-amino-4-nitrobenzoové kyseliny (22,25 g, CAS-NO. [99512-09-1]), který se připraví ve dvou krocích následujícím postupem: 3-hydroxy-4-nitrobenzoová kyselina (30 g, 164 mmol) a NH_4Cl (21,91 g, 410 mmol) v 25% vodném NH_3 (180 ml) se 7 hodin zahřívá v ocelovém autoklávu na 160 °C, vnitřní tlak 2,3 MPa (23 bar) a pak se ochladí na 23 °C a odpaří se do sucha. Zbytek se převede do vody (200 ml), pH se upraví na 1 pomocí koncentrované H_2SO_4 , přidá se nasycený roztok chloridu sodného a směs se extrahuje EtOAc (6 x 750 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtrují a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, získá se dostatečně čistá 3-amino-4-nitrobenzoová kyselina (22,26 g, 75 %) ve formě oranžové pevné látky. Tato látka se

suspenduje v MeOH (500 ml), přidá se koncentrovaná H_2SO_4 (3 ml) a směs se 2,5 dne zahřívá na $65\text{ }^\circ\text{C}$. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, pevný zbytek se převede do EtOAc, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla poskytne dostatečně čistý methylester 3-amino-4-nitrobenzoové kyseliny (22,25 g, 93 %) ve formě oranžové pevné látky. Jodací této látky chloridem jodným v HOAc/NaOAc obecným postupem A ($35\text{ }^\circ\text{C}$) se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě oranžové pevné látky (29,38 g, 80 %).

hmotnostní spektrum (EI) 322 (M^+);
teplota tání $168\text{ }^\circ\text{C}$ (rozklad).

Obecný postup B

Příprava t-butylesteru (2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny z 2-nitroanilinu

Metoda a: k roztoku difosgenu (4,1 ml, 34,1 mmol) v EtOAc (40 ml) se při $0\text{ }^\circ\text{C}$ přidá roztok 4-jod-2-nitroanilin (45,5 mmol) v EtOAc (200-500 ml) a směs se zahřívá 18 hodin k varu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a hnědý pevný zbytek se převrství horkým hexanem (200 ml). Pevná látka se oddělí filtrací a filtrát se zahustí za sníženého tlaku za získání čistého 4-jod-2-nitrofenylisokyanátu ve formě žluté pevné látky. Tento materiál se 2,5 hodiny zahřívá k varu v přítomnosti přebytku t-BuOH v CH_2Cl_2 . Odstraněním rozpouštědla se získá oranžová pevná látka, která se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/EtOAc za získání t-butylesteru (4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny ve formě žluté pevné látky.

Metoda b: ke směsi 4-jod-2-nitroanilin (142 mmol) a uhličitanu cesného (55,5 g, 170 mmol) v 2-butanonu (740 ml) se po kapkách přidá roztok Boc_2O (37,8 g, 173 mmol) ve 2-butanonu (170 ml) a výsledná směs se míchá 26 hodin při $52\text{ }^\circ\text{C}$. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, ke zbytku se přidá směs H_2O (240 ml) a MeOH

(240 ml) a pak následuje extrakce hexanem (3 x 500 ml). Spojené hexanové vrstvy se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (200 ml) a spojené vodné vrstvy se extrahují hexanem (300 ml). Spojené hexanové vrstvy vysuší bezvodým síranem hořečnatým, sušidlo se odstraní filtrací a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za získání oranžové pevné látky, která se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/EtOAc za získání t-butylesteru (4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny ve formě žluté pevné látky.

Metoda c: k roztoku 4-jod-2-nitroanilinu (550 mmol) a DMAP (1,22 g, 10 mmol) v THF (1000 ml) se při 23 °C po kapkách přidá během 70 min roztok Boc_2O (246 g, 1128 mmol) v THF (500 ml) a míchání pokračuje při 23 °C dalších 75 min. Směs se odpaří do sucha a vysuší se ve vysokém vakuu za získání tmavě hnědé pevné látky (253,59 g). Tento materiál se rozpustí v dichlormethanu (1100 ml), roztok se ochladí na 0 °C a po kapkách se přidá trifluorooctová kyselina (84 ml, 1100 mmol). Směs se míchá 2 hodiny při 0 °C, pak se nalije do ledového nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, extrahuje se dichlormethnem, promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, získá se tmavě hnědá pevná látka (199,71 g), která se zakotví na silikagel a chromatograficky se čistí za eluce směsí hexan/EtOAc za získání t-butylesteru (4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny ve formě žluté pevné látky.

Příklad B1

t-Butylester (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví isokyanát

Nejdříve se z 5-chlor-4-jod-2-nitrofenylaminu (příklad A1; 7,0 g, 23,45 mmol) a difosgenu (2,12 ml, 17,6 mmol) v EtOAc (30 ml) připraví isokynát, který pak reaguje s t-BuOH (100 ml) a CH_2Cl_2

(100 ml) obecným postupem B (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (7,1 g, 76 %).

hmotnostní spektrum (EI) 398 (M^+) a 400 [$(M+2)^+$];
teplota tání 82-84 °C.

Příklad B2

t-Butylester (4-jod-5-methyl-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny

Nejdříve se z 4-jod-5-methyl-2-nitrofenylaminu (příklad A2; 13,51 g, 48,6 mmol) a difosgenu (4,4 ml, 36,4 mmol) v EtOAc (50 ml) připraví isokyanát, který pak reaguje s t-BuOH (150 ml) v CH_2Cl_2 (150 ml) obecným postupem B (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (14,1 g, 77 %).

hmotnostní spektrum (EI) 378 (M^+);
teplota tání 99-100 °C.

Příklad B3

Methylester 5-t-butoxykarbonylamino-2-jod-4-nitrobenzoové kyseliny

Nejdříve se z methylesteru 5-amino-2-jod-4-nitrobenzoové kyseliny (příklad A3) (5,5 g, 17 mmol) a difosgenu (1,55 ml, 13 mmol) v EtOAc (135 ml) připraví isokyanát, který pak reaguje s t-BuOH (20 ml) a CH_2Cl_2 (70 ml) obecným postupem obecným postupem B (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (5,2 g, 72 %).

hmotnostní spektrum (ISP) 440 [$(M+NH_4)^+$];
teplota tání 126 °C.

Příklad B4

t-Butylester (5-allyloxy-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny

Nejdříve se z 5-allyloxy-4-jod-2-nitrofenylaminu (příklad E1) (9,0 g, 28,2 mmol) a difosgenu (2,6 ml, 21,2 mmol) v EtOAc (150 ml) připraví isokyanát, který pak reaguje s t-BuOH (80 ml) a CH₂Cl₂ (80 ml) obecným postupem B (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (9,16 g, 77 %).

hmotnostní spektrum (ISP) 421 [(M+H)⁺] a 438 [(M+NH₄)⁺];
teplota tání 93-95 °C.

Příklad B5

t-Butylester (4-jod-5-methoxy-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny

Nejdříve se z 4-jod-5-methoxy-2-nitrofenylaminu (příklad E2) (2,85 g, 9,69 mmol) a difosgenu (0,98 ml, 7,27 mmol) v EtOAc (52 ml) připraví isokynát, který pak reaguje s t-BuOH (25 ml) a CH₂Cl₂ (25 ml) obecným postupem B (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (3,0 g, 79 %).

hmotnostní spektrum (EI) 394 (M⁺);
teplota tání 171 °C.

Příklad B6

t-Butylester [4-jod-5-(2-methoxyethoxy)-2-nitrofenylkarbamové kyseliny

Nejdříve se z 4-jod-5-(2-methoxyethoxy)-2-nitrofenylaminu (příklad E3) (2,73 g, 8,08 mmol) a difosgenu (0,8 ml, 6,06 mmol) v EtOAc (50 ml) připraví isokyanát, který pak reaguje s t-BuOH (25 ml) a CH₂Cl₂ (25 ml) obecným postupem B (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (3,0 g, 86 %).

hmotnostní spektrum (ISP) 439 [(M+H)⁺], 456 [(M+NH₄)⁺] a 461 [(M+Na)⁺]; teplota tání 109-111 °C.

Příklad B7

t-Butylester [4-jod-5-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny

Nejdříve se z 4-jod-5-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-2-nitrofenylaminu (příklad E4) (8,0 g, 17 mmol) a difosgenu (1,54 ml, 13 mmol) v EtOAc (100 ml) připraví isokyanát, který pak reaguje s t-BuOH (25 ml) a CH₂Cl₂ (25 ml) obecným postupem B (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutého oleje (8,6 g, 89 %).

hmotnostní spektrum (ISP) 588 [(M+NH₄)⁺].

Příklad B8

t-Butylester (RS)-[5-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-2-nitro-4-fenylethynylfenylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z (RS)-5-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-2-nitro-4-fenylethynylfenylaminu (příklad K14) (2,678 g, 5,7 mmol), Cs₂CO₃ (2,23 g, 6,8 mmol) a Boc₂O (1,52 g, 7,0 mmol) ve 2-butanonu (36,5 ml) při 52 °C obecným postupem B (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pěny (2,0 g, 75 %).

hmotnostní spektrum (ISP) 469 [(M+H)⁺] a 486 [(M+NH₄)⁺]; teplota tání 32 °C.

Příklad B9 [Ve (R=CN; R''=Boc)]

t-Butylester (5-kyanomethyl-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny

Nejdříve se z (5-amino-2-jod-4-nitrofenyl)-acetonitrilu (příklad Vf (R=CN; R''=H); 5,15 g, 17 mmol) a difosgenu (2,05 ml, 17 mmol) v EtOAc (150 ml) připraví isokyanát, který pak reaguje s t-BuOH (25 ml) a CH₂Cl₂ (25 ml) obecným postupem B (metoda a).

Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (4,0 g, 58 %).

hmotnostní spektrum (ISN) 402 $[(M-H)^-]$;

teplota tání 124-126 °C.

Příklad B10

t-Butylester [5-(2-t-butoxyethoxy)-4-jod-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny

Nejdříve se z 5-(2-t-butoxyethoxy)-4-jod-2-nitrofenylaminu (příklad E6; 13,9 g, 36,6 mmol) a BoC_2O (16,35 g, 75 mmol) připraví di-Boc-sloučenina, která pak reaguje se 2 ekvivalenty trifluoroctové kyseliny v CH_2Cl_2 obecným postupem B (metoda c). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (14,96 g, 85 %).

hmotnostní spektrum (ISP) 481 $[(M+H)^+]$;

teplota tání 113-116 °C.

Příklad B11

t-Butylester [4-jod-5-(4-methoxybenzyloxy)-2-nitrofenyl]karbamové kyseliny

Nejdříve se z 4-jod-5-(4-methoxybenzyloxy)-2-nitrofenylaminu (příklad E7; 2,88 g, 7,20 mmol) a BoC_2O (3,30 g, 15,12 mmol) připraví di-Boc-sloučenina, která pak reaguje se 2 ekvivalenty trifluoroctové kyseliny v CH_2Cl_2 obecným postupem B (metoda c). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě voskovité žluté pevné látky (1,74 g).

hmotnostní spektrum (ISN) 499 $[(M-H)^-]$.

Následující postupy se týkají těch t-butylestrů (4-jod-2-nitrofenyl)-karbamových kyseliny, které nesou v poloze 5 dusíkaté substituenty (schéma D).

Obecný postup C

Příprava t-butylesterů 5-N-substituovaných
(4-jod-2-nitrofenyl)-karbamových kyselin:

Metoda a: z t-butylesteru (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-
karbamové kyseliny

t-Butylester (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B1) se míchá s příslušným aminem a popřípadě s toluenem nebo DMSO a/nebo DIPEA při teplotě 23 °C až 100-130 °C, dokud tenkovrstvá chromatografie neprokáže úplné vymizení chloridu. Reakční směs se ochladí na 23 °C, nalije se do ledové vody, sraženina se oddělí filtrací, promyje se vodou a vysuší se ve vakuu. V případě, že sraženina nevypadne, extrahuje se směs EtOAc, promyje se vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se Na₂SO₄. Filtrace a odstranění rozpouštědla ve vakuu poskytne surový produkt, který se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/EtOAc za získání čisté sloučeniny uvedené v názvu.

Metoda b: z 5-chlor-4-jod-2-nitrofenylaminu

Směs 5-chlor-4-jod-2-nitrofenylaminu (příklad A1; 1,49 g, 5,0 mmol), příslušného aminu (6-25 mmol) a vhodné báze, jako je například NaHCO₃, K₂CO₃, Et₃N nebo DIPEA (10-15 mmol), se míchá v DMSO, DMF nebo toluenu (20-50 ml) při 60-130 °C, dokud tenkovrstvá chromatografie neprokáže úplné vymizení chloridu. Reakční směs se ochladí na 23 °C, nalije se do ledové vody a neutralizuje se pomocí 1N HCl. Vzniklá sraženina se odstraní filtrací, promyje se vodou a vysuší se ve vakuu. V případě, že sraženina nevypadne, extrahuje se směs EtOAc, promyje se vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se Na₂SO₄. Filtrace a odstranění rozpouštědla ve vakuu poskytne surový produkt, který se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/EtOAc za získání čisté sloučeniny uvedené v názvu. Chránění aminoskupiny se provede obecným postupem B.

Příklad C1

t-Butylester [4-jod-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B1; 2,39 g, 6,0 mmol) a 1-methylpiperazin (1,60 ml, 15 mmol) v toluenu (4,5 ml), směs reaguje 18 hodin při 110 °C obecným postupem C (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (2,2 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 463 [(M+H)⁺];
teplota tání 134-136 °C.

Příklad C2

t-Butylester (4-jod-2-nitro-5-thiomorfolin-4-ylfenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B1; 2,0 g, 5,0 mmol) a thiomorfolinu (2,6 ml) v toluenu (3,8 ml) a DIPEA (1,7 ml), směs reaguje 48 hodin při 115 °C obecným postupem C (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (1,1 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 466 [(M+H)⁺];
teplota tání 132-134 °C.

Příklad C3

t-Butylester (4-jod-5-morfolin-4-yl-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B1; 2,0 g, 5,0 mmol) a morfolinu (10 ml), směs reaguje 3 hodiny za

varu obecným postupem C (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (0,805 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 450 [(M+H)⁺];

teplota tání 43-44 °C.

Příklad C4

t-Butylester (5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-4-jod-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyselina (příklad B1; 3,0 g, 7,53 mmol), 1,4-dioxa-8-azaspiro(4,5)dekanu (4,82 ml, 37,63 mmol) a DIPEA (2,58 ml, 15,0 mmol) v toluenu (4 ml), směs reaguje 6 hodin za varu obecným postupem C (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (4,0 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 506 [(M+H)⁺];

teplota tání 132-134 °C.

Příklad C5

t-Butylester [4-jod-5-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-chlor-4-jod-2-nitrofenylaminu (příklad A1; 6,91 g, 23,15 mmol), 4-methoxypiperidinu (4,0 g, 34,73 mmol) a NaHCO₃ (5,83 g, 69,45 mmol) v DMSO (230 ml), směs reaguje při 100 °C obecným postupem C (metoda b). Získaná hnědá pevná látka (7,95 g) se převede na sloučeninu uvedená v názvu obecným postupem B (metoda c). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (6,55 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 478 [(M+H)⁺];

teplota tání 133-135 °C.

Příklad C6

t-Butylester {5-[(2-hydroxyethyl)-methylamino]-4-jod-2-nitro-fenylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B1; 1,99 g, 5,0 mmol) a 2-methylaminoethanolu (2,00 ml, 25,0 mmol) v DMSO (2,5 ml) při 23 °C obecným postupem C (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutého medu (1,88 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 438 [(M+H)⁺].

Příklad C7

t-Butylester [5-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-4-jod-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B1; 1,99 g, 5 mmol) a 4-hydroxypiperidinu (2,53 g, 25 mmol) v DMSO (2,5 ml) při 23 °C obecným postupem C (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (1,88 g).

hmotnostní spektrum (EI) 463 (M⁺);

teplota tání 58-60 °C.

Příklad C8

t-Butylester {5-[4-(2-hydroxyethoxy)-piperidin-1-yl]-4-jod-2-nitrofenyl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B1; 2,2 g, 5,5 mmol), 4-(2-hydroxyethoxy)piperidinu [CAS-No. (40256-14-2)] (800 mg, 5,5 mmol) a Et₃N (2,3 ml, 16,5 mmol) v DMSO (2,3 ml) při 23 °C obecným postupem C (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (1,65 g).

hmotnostní spektrum (EI) 507 (M^+);
teplota tání 64-65 °C.

Příklad C9

t-Butylester [5-(cis-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-4-jod-2-nitrofenylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví v následujících dvou krocích:

t-butylester (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B1; 8,73 g, 21,9 mmol) reaguje s 3-pyrrolinem (2,0 ml, 26,3 mmol, 70% čistota, obsahuje 30 % pyrrolidinu), Et_3N (9,12 ml, 65,7 mmol) v DMSO (14 ml) a EtOH (5 ml) při 23 °C obecným postupem C (metoda a) za získání směsi 7:3 t-butylesteru [5-(2,5-dihdropyrrol-1-yl)-4-jod-2-nitrofenylkarbamové kyseliny a t-butylesteru (4-jod-2-nitro-5-pyrrolidin-1-ylfenyl)-karbamové kyseliny ve formě žluté pevné látky (8,57 g). Část (4,31 g) tohoto materiálu se dihydroxyluje reakcí s NMO (1,28 g, 11,0 mmol), 2,5 % OsO_4 v t-BuOH (1 ml, 0,1 mmol) a K_2OsO_4 (40 mg, 0,1 mmol) v acetonu (250 ml) a H_2O (100 ml) při 23 °C po dobu 6 dnů. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfnní žluté látky (2,50 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 466 [$(M+H)^+$].

Příklad C10

t-Butylester [5-(2-hydroxyethylamino)-4-jod-2-nitrofenylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B1; 3,99 g, 10 mmol) a ethanolaminu (3,01 ml, 50 mmol) v DMSO (20 ml) při 23 °C obecným postupem C (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (4,53 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 424 $[(M+H)^+]$;
teplota tání 130-148 °C.

Příklad C11

t-Butylester [5-((R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-4-jod-2-nitro-fenylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B1), hydrochloridu (R)-3-hydroxypyrrolidinu a Et_3N v DMSO při 23 °C obecným postupem C (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (3,153 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 450 $[(M+H)^+]$;
teplota tání 158 °C (rozklad).

Následující postupy se týkají přípravy těch t-butylesterů (4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny, které nesou v poloze 5 sirný substituent (syntetické schéma D):

Obecný postup D

Příprava t-butylesterů 5-S-substituovaných (4-jod-2-nitrofenyl)-karbamových kyselin z t-butylesteru (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny

K roztoku thiolu (2,2 mmol) v DMF se přidá 0,41 ml 5,4M (2,2 mmol) roztoku NaOMe v methanolu a pak t-butylester (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B1; 797 mg, 2,0 mmol) a směs se míchá při 23 °C, dokud tenkovrstvá chromatografie neprokáže kompletní vymizení chloridu. Směs se pak nalije do ledové 5% citrónové kyseliny, extrahuje se EtOAc, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla poskytne oranžový olej, který se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/EtOAc za získání čisté sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad D1

t-Butylester [5-(2-dimethylaminoethylsulfanyl)-4-jod-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B1; 399 mg, 1,0 mmol), hydrochloridu 2-dimethylaminoethanolthiolu (312 mg, 2,2 mmol) a 0,8 ml 5,4M roztoku (8,8 mmol) NaOMe v MeOH a DMF (2 ml) obecným postupem D. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (306 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 468 [(M+H)⁺];
teplota tání 144 °C.

Příklad D2

Methylester (5-t-butoxykarbonylamino-2-jod-4-nitrofenylsulfanyl)-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B1; 797 mg, 2,0 mmol), methylthioglykolátu (0,2 ml, 2,2 mmol) a 0,41 ml 5,4M roztoku (2,2 mmol) NaOMe v MeOH (0,41 ml, 2,2 mmol) a DMF (2 ml) obecným postupem D. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (847 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 468 (M⁺);
teplota tání 110-112 °C.

Následující postupy se týkají přípravy těch t-butylesterů (4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny, které nesou v poloze 5 kyslíkatý substituent (schéma E):

Obecný postup E

Příprava 5-O-substituovaných 4-jod-2-nitrofenylaminů z 5-chlor-4-jod-2-nitrofenylaminu

K suspenzi KOH (85 %, 3,62–7,96 g, 55–121 mmol) v DMSO (50 ml) se přidá alkohol (125–500 mmol) a směs se míchá při 23 °C, dokud se všechnen KOH nerozpustí. Pak se po malých částech přidá 5-chlor-4-jod-2-nitrofenylamin (příklad A1; 15,0 g, 50 mmol) a výsledný tmavě červený čirý roztok se míchá při 23–60 °C, dokud tenkovrstvá chromatografie neprokáže úplné vymizení chloridu. Směs se pak nalije do ledové HCl nebo ledového nasyceného roztoku NH₄Cl a extrahuje se EtOAc nebo CHCl₃, organická vrstva se promyje HCl nebo nasyceným roztokem chloridu amonného a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla poskytne tmavě červenou pevnou látku, která se chromatograficky čistí na silikagelu za získání čisté sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad E1

5-Allyloxy-4-jod-2-nitrofenylamin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-chlor-4-jod-2-nitrofenylaminu (příklad A1; 15,0 g, 50 mmol), allylalkoholu (50 ml) a KOH (7,96 g, 121 mmol) v DMSO (50 ml) obecným postupem E. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (9,38 g).

hmotnostní spektrum (EI) 320 (M⁺);
teplota tání 74 °C.

Příklad E2

4-Jod-5-methoxy-2-nitrofenylamin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-chlor-4-jod-2-nitrofenylaminu (příklad A1; 2,98 g, 10 mmol), methanolu (10 ml) a KOH (1,45 g, 22 mmol) v DMSO (10 ml) obecným postupem E. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (2,9 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 295 $[(M+H)^+]$ a 312 $[(M+NH_4)^+]$;
teplota tání 189 °C.

Příklad E3

4-Jod-5-(2-methoxyethoxy)-2-nitrofenylamin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-chlor-4-jod-2-nitrofenylaminu (příklad A1; 2,98 g, 10 mmol), 2-methoxyethanolu (7,9 ml, 100 mmol) a KOH (1,45 g, 22 mmol) v DMSO (8 ml) obecným postupem E. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (2,8 g).

hmotnostní spektrum (ISN) 337 $[(M-H)^-]$;
teplota tání 121-122 °C.

Příklad E4

4-Jod-5-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-2-nitrofenylamin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-chlor-4-jod-2-nitrofenylaminu (příklad A1; 9,48 g, 32 mmol), monomethyletheru tetraethyleneglykolu (19 g, 91 mmol) a KOH (2,31 g, 35 mmol) v DMSO (25 ml) při 60 °C obecným postupem E. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě červeného oleje (8,4 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 471 $[(M+H)^+]$.

Příklad E5

(RS)-5-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-4-jod-2-nitrofenylamin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-chlor-4-jod-2-nitrofenylaminu (příklad A1; 4,48 g, 15 mmol), D,L- α,β -isopropyldenglycerolu (10 ml, 81 mmol) a KOH (1,01 g, 18 mmol) v DMSO (10 ml) při 23 °C obecným postupem E. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (4,9 g).

hmotnostní spektrum (ISN) 393 [(M-H)⁻];
teplota tání 151 °C.

Příklad E6

5-(2-t-Butoxyethoxy)-4-jod-2-nitrofenylamin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-chlor-4-jod-2-nitrofenylaminu (příklad A1; 14,9 g, 50 mmol), 2-t-butoxyethanolu (29,5 g, 250 mmol) a KOH (3,99 g, 60 mmol) v DMSO (25 ml) při 23 °C obecným postupem E. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (14,3 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 381 [(M+H)⁺];
teplota tání 144-146 °C.

Příklad E7

4-Jod-5-(4-methoxybenzyloxy)-2-nitrofenylamin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-chlor-4-jod-2-nitrofenylaminu (příklad A1; 5,97g, 20 mmol), 4-methoxybenzylalkoholu (4,98 ml, 40 mmol) a KOH (1,58 g, 24 mmol) v DMSO (30 ml) při 23 °C obecným postupem E. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutohnědé pevné látky (2,94 g).

hmotnostní spektrum (ISN) 399 [(M-H)⁻];
teplota tání 183 °C.

Následující příklady se týkají přípravy methylesteru (5-t-butoxykarbonylamino-2-jod-4-nitrofenyl)-octové kyseliny a t-butylesteru (5-kyanomethyl-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (syntetické schéma F):

Příklad XVI (R = CO₂Me; R' = Me; R' = Boc)

Dimethylester 2-(5-t-butoxykarbonylamino-2-jod-4-nitrofenyl)-malonové kyseliny

Do roztoku KOBut (0,56 g, 5,02 mmol) v DMSO (3 ml) se přidá dimethylmalonát (0,58 ml, 5,02 mmol) a pak t-butylester (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B1; 1,00 g, 2,51 mmol) a výsledný tmavě červený čirý roztok se míchá při 100 °C, dokud tenkovrstvá chromatografie neprokáže úplné vymizení chloridu. Směs se nalije do ledové 5% citrónové kyseliny (100 ml), extrahuje se EtOAc (2 x 100 ml), promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla poskytne žlutý olej, který se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/EtOAc 4:1 za získání čisté sloučeniny uvedené v názvu ve formě žlutého medu (1,13 g, 91 %).

hmotnostní spektrum (ISP) 512 $[(M+NH_4)^+]$ a 517 $[(M+Na)^+]$.

Příklad XVII (R = CN, R' = Et; R'' = H)

Ethylester (RS)-(5-amino-2-jod-4-nitrofenyl)-kyanoctové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsáním v příkladu XVI z 5-chlor-4-jod-2-nitrofenylaminu (příklad A1; 14,9 g, 50 mmol), ethylkyanoacetátu (14,7 ml, 100 mmol) a KOBut (11,2 g, 100 mmol) v DMSO (60 ml), směs reaguje 2 hodiny při 100 °C. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě tmavě hnědého medu.

hmotnostní spektrum (EI) 375 (M^-).

Příklad Ve (R = CO₂Me; R'' = Boc)

Methylester (5-t-butoxykarbonylamino-2-jod-4-nitrofenyl)-octové kyseliny

Směs dimethylesteru 2-(5-t-butoxykarbonylamino-2-jod-4-nitrofenyl)-malonové kyseliny (příklad XVI; R = CO₂Me; R' = Me; R'' = Boc; 3,34 g, 6,76 mmol), LiCl (573 mg, 13,52 mmol) a H₂O (0,122 ml, 6,76 mmol) v DMSO (46 ml) se míchá 7 hodin při

100 °C. Směs se pak nalije do ledové vody, extrahuje se dvakrát EtOAc, promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla poskytne žlutý olej, který se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/EtOAc 9:1 za získání čisté sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pevné látky (1,37 g, 47 %).

hmotnostní spektrum (EI) 436 (M^+);
teplota tání 93 °C.

Příklad Vf ($R = CN$; $R'' = H$)

(5-Amino-2-jod-4-nitrofenyl)-acetonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsáním v příkladu Ve z ethylesteru (RS)-(5-amino-2-jod-4-nitrofenyl)-kyanoctové kyseliny (příklad XVII; $R=CN$; $R'=Et$; $R''=H$; 20,62 g, 55 mmol) a LiCl (9,33 g, 220 mmol) v DMSO (370 ml) a H₂O (4,4 ml), směs reaguje 2,5 hodiny při 120 °C. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě zelenohnědé pevné látky.

hmotnostní spektrum (EI) 303 (M^+);
teplota tání 145-183 °C.

Následující příklady se týkají přípravy t-butylesteru (5-hydroxymethyl-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny, odpovídajícího THP-etheru a t-butylesteru (5-dimethylaminomethyl-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny přes meziprodukt, kterým je chlorid (syntetické schéma F):

Příklad Vh

t-Butylester (5-hydroxymethyl-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny

Do roztoku methylesteru 5-t-butoxykarbonylamino-2-jod-4-nitrobenzoové kyseliny (příklad B3; 3,12 g, 7,39 mmol) a MeOH (0,6 ml, 14,78 mmol) v THF (44 ml) se při 0 °C přidá LiBH₄ (0,32 g, 14,78 mmol). Reakční směs se míchá 15 minut při 0 °C, pak se

nalije do 5% citrónové kyseliny, extrahuje se dvakrát EtOAc, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla poskytne žlutý olej, který se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí cyklohexan/EtOAc 4:1 za získání čisté sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pevné látky (2,64 g, 91 %).

hmotnostní spektrum (ISP) 412 $[(M+NH_4)^+]$;
teplota tání $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Příklad Vi

t-Butylester (RS)-[4-jod-2-nitro-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-fenyl]-karbamové kyseliny

Do směsi t-butylesteru (5-hydroxymethyl-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad Vb; 394 mg, 1,0 mmol) a 3,4-dihydro-2H-pyranu (0,11 ml, 1,2 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá p-TsOH $\cdot$ H₂O (cca. 5 mg) a reakční směs se míchá 1 hodinu při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs se pak zředí EtOAc, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla ve vakuu poskytne žlutý olej, který zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/EtOAc 9:1 za získání čisté sloučeniny uvedené v názvu čisté sloučeniny uvedené v názvu ve formě žlutého medu (470 mg, 98 %).

hmotnostní spektrum (ISN) 477 $[(M-H)^-]$.

Příklad VI

t-Butylester (5-dimethylaminomethyl-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny

Do směsi t-butylesteru (5-hydroxymethyl-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad Vh), LiCl (3 ekvivalenty) a pyridinu (2 ekvivalenty) v DMF se při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá methansulfonylchlor-

rid (1,5 ekvivalentu) a reakční směs se 24 hodin míchá při 23 °C. Pak se přidá Me_2NH v EtOH (10 ekvivalentů) a míchání pokračuje dalších 24 hodin. Směs se zředí EtOAc, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla ve vakuu poskytne žlutý olej, který se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí cyklohexan/EtOAc 3:1 za získání čisté sloučeniny uvedené v názvu ve formě žlutého oleje (421 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 422 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Následující příklady se týkají regioselektivní přípravy t-butylesterů (2-amino-4-arylfenyl)-karbamových kyselin, t-butylesterů [2-amino-4-(1-alkenyl)-fenyl]-karbamových kyselin a t-butylesterů (2-amino-4-arylfenyl)-karbamových kyselin (syntetické schéma B):

Obecný postup F

Příprava t-butylesterů (4-aryl-2-nitrofenyl)-karbamových kyselin přímou Suzukiho reakcí t-butylesteru (4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny a arylboronových kyselin

Směs t-butylesteru (4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (3,0 mmol), arylboronové kyseliny (4,5 mmol) a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2 molární %) se zahřívá k varu v 1,4-dioxanu (25 ml) a 2M roztoku Na_2CO_3 (7,5 ml) [nebo alternativně s 1M roztokem NaHCO_3 (7,5 ml), LiCl (6,0 mmol) a $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (3 molární %) v DME (30 ml); další možnost je s Et_3N (9,0 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3 molární %), PPh_3 (6 molárních %) v DMF (10 ml) při 100 °C] dokud tenkovrstvá chromatografie neprokáže úplnou konverzi jodidu. Směs se převede do dělicí nálevky, přidá se H_2O (25 ml) a produkt se extrahuje etherem nebo EtOAc (3 x 30 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml) a vysuší se síranem sodným. Odstranění rozpouštědla poskytne hnědý zbytek, který se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce

směsí cydohexan/ether nebo cyklohexan/EtOAc za získání sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad F1

t-Butylester (2-chlor-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B1; 1,20 g, 3,00 mmol) a fenylboronové kyseliny (0,62 g, 3,30 mmol) obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutého oleje (843 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 348 (M^+) a 350 [$(M+2)^+$].

Příklad F2

t-Butylester (2-methyl-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (4-jod-5-methyl-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B2; 1,135 g, 3 mmol) a fenylboronové kyseliny (630 mg, 3,3 mmol) obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutého oleje (971 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 328 (M^+).

Příklad F3

t-Butylester (RS)-{4'-fluor-5-nitro-2-[4-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-piperidin-1-yl]bifenyl-4-yl}karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-{4-jod-2-nitro-5-[4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-piperidin-1-yl]-fenyl}karbamové kyseliny [RO-69-4319/000, připraví se z t-butylesteru [5-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-4-jod-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny (příklad C7) reakcí s 3,4-dihydro-2H-pyranem a TsOH·H₂O jako katalyzátorem v dichlormethanu při 0 °C] (1,09 g, 2,0 mmol) a 4-fluorfenylboronové kyseliny obec-

ným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (894 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 516 [(M+H)⁺];
teplota tání 144-146 °C.

Příklad F4

t-Butylester (RS)-(4'-fluor-5-nitro-2-{4-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethoxy]piperidin-1-yl}bifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-(4-jod-2-nitro-5-{4-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethoxy]-piperidin-1-yl}-fenyl)-karbamové kyseliny [RO-69-4355/000, připraví z t-butylesteru {5-[4-(2-hydroxyethoxy)-piperidin-1-yl]-4-jod-2-nitrofenyl}-karbamové kyseliny (příklad C8) reakcí s 3,4-dihydro-2H-pyranem a TsOH·H₂O jako katalyzátorem v dichlormethanu při 0 °C] (950 mg, 1,87 mmol) a 4-fluorfenylboronové kyseliny (314 mg, 2,25 mmol) obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě viskózního oranžového oleje (930 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 560 [(M+H)⁺];
teplota tání 144-146 °C.

Příklad F5

t-Butylester (RS)-[4'-fluor-5-nitro-2-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-[4-jod-2-nitro-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-fenyl]-karbamové kyseliny (příklad Vi) a 4-fluorfenylboronové kyseliny obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžového oleje (1,24 g).

Příklad F6

t-Butylester (2-kyanomethoxy-4'-fluor-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-kyanomethoxy-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad S2; 838 mg, 2,0 mmol) a 4-fluorfenylboronové kyseliny (392 mg, 2,8 mmol) obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (333 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 405 [(M+NH₄)⁺];
teplota tání 148 °C.

Příklad F7

t-Butylester (2-dimethylaminomethyl-4'-fluor-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-dimethylaminomethyl-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad VI) a 4-fluorfenylboronové kyseliny obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (1,01 g).

Příklad F8

t-Butylester [2-(2,2-dimethyltetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]-pyrrol-5-yl)-4'-fluor-5-nitrobifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-(cis-2,2-dimethyltetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrol-5-yl)-4-jod-2-nitrofenylkarbamové kyseliny [RO-69-4741/000, který se připraví z t-butylesteru [5-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-4-jod-2-nitrofenylkarbamové kyseliny (příklad C9) reakcí s 2,2-dimethoxypropanem a TsOH·H₂O jako katalyzátorem v DMF při 23 °C] (845 mg, 1,67 mmol) a 4-fluorfenylboronové kyseliny (327

mg, 2,34 mmol) obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (643 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 474 $[(M+H)^+]$;
teplota tání 119 °C.

Příklad F9

t-Butylester (4'-fluor-2-methoxy-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (4-jod-5-methoxy-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B5; 3,68 g, 9,34 mmol) a 4-fluorfenylboronové kyseliny (3,61 g, 25,8 mmol) obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (2,69 g).

hmotnostní spektrum (ISN) 361 $[(M-H)^-]$;
teplota tání 250 °C.

Příklad F10

t-Butylester [2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-4'-fluor-5-nitrobifenyl-4-yl]karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-4-jod-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny (příklad C4; 4,0 g, 7,02 mmol) a 4-fluorfenylboronové kyseliny (1,33 g, 9,5 mmol) obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (2,43 g).

teplota tání 213 °C (rozklad).

Příklad F11

t-Butylester (4'-fluor-2-methyl-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (4-jod-5-methyl-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B2; 756 mg, 2,0 mmol) a 4-fluorfenylboronové kyseliny (420 mg, 3,0 mmol) obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfní žluté látky (611 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 345 [(M-H)⁻].

Příklad F12

t-Butylester (4-t-butoxykarbonylamino-4'-fluor-5-nitrobifenyl-2-yloxy)-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-t-butoxykarbonylamino-2-jod-4-nitrofenyloxy)-octové kyseliny (příklad S1; 2,14 g, 4,33 mmol) a 4-fluorfenylboronové kyseliny (728 mg, 5,2 mmol) obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (1,80 g).

hmotnostní spektrum (ISN) 461 [(M-H)⁻];

teplota tání 92-93 °C.

Příklad F13

t-Butylester (2-chlor-4'-fluor-5-nitro-bifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B1) a 4-fluorfenylboronové kyseliny obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (625 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 366 (M⁺).

Příklad F14

t-Butylester [4'-fluor-2-(2-methoxyethoxy)-5-nitrobifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [4-jod-5-(2-methoxyethoxy)-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny (příklad B6) a 4-fluorfenylboronové kyseliny obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (1,833 g).

hmotnostní spektrum (EI) 406 (M^+).

Příklad F15

t-Butylester [2-(2-t-butoxyethoxy)-4'-fluor-5-nitrobifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-(2-t-butoxyethoxy)-4-jod-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny (příklad B10) a 4-fluorfenylboronové kyseliny obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (735 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 449 [$(M+H)^+$].

Příklad F16

t-Butylester [4'-fluor-5-nitro-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-bifenyl-4-ylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [4-jod-2-nitro-5-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-fenylkarbamové kyseliny [RO-69-6758/000, připraví z t-butylesteru [5-(2-hydroxyethyl-amino)-4-jod-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny (příklad C10) reakcí s 1,1'-karbonyldiimidazolem v dioxanu a pak v pyridinu s DMAP jako katalyzátorem při 100 °C] (503 mg, 1,12 mmol) a 4-fluorfenylboronové kyseliny (235 mg, 1,68 mmol) obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (310 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 416 [$(M-H)^-$];
teplota tání 201 °C.

Příklad F17

t-Butylester (4'-fluor-2-methoxy-2'-methyl-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (4-jod-5-methoxy-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B5) a 4-fluor-2-methylfenylboronové kyseliny obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (699 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 376 (M^+).

Příklad F18

t-Butylester (2-t-butoxy-4'-fluor-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-t-butoxy-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad S4; 1,4 g, 3,21 mmol) a 4-fluorfenylboronové kyseliny (0,67 g, 4,42 mmol) obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfnní žluté látky (1,2 g).

hmotnostní spektrum (EI) 404 (M^+).

Příklad F19

t-Butylester (2-t-butoxy-2'-fluor-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-t-butoxy-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad S4; 1,4 g, 3,21 mmol) a 2-fluorfenylboronové kyseliny (0,67 g, 4,83 mmol) obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfnní žluté látky (960 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 404 (M^+).

Příklad F20

t-Butylester (RS)-{4'-fluor-5-nitro-2-[(R)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-bifenyl-4-ylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-{4-jod-2-nitro-5-[(R)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pyrrolidin-1-ylfenyl]-karbamové kyseliny [RO-69-6376/000, připraví z t-butylesteru [5-((R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-4-jod-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny (příklad C11) reakcí s 3,4-dihydro-2H-pyranem a TsOH·H₂O jako katalyzátorem v dichlormethanu při 0 °C] a 4-fluorfenylboronovou kyselinou obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (1,053 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 502 [(M+H)⁺].

Příklad F21

t-Butylester (2'-fluor-2-methoxy-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (4-jod-5-methoxy-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B5; 1,00 g, 2,54 mmol) a 2-fluorfenylboronové kyseliny (0,60 g, 4,32 mmol) obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni žluté látky (687 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 362 (M⁺).

Příklad F22

t-Butylester [2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-2'-fluor-5-nitro-bifenyl-4-ylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-4-jod-2-nitrofenylkarbamové kyseliny (příklad C4; 1,89 g, 3,47 mmol) a 2-fluorfenylboronové kyseliny (0,63 g, 4,49 mmol) obecným po-

stupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (1,46 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 474 $[(M+H)^+]$;

teplota tání 164 °C.

Příklad F23

t-Butylester (2',5'-difluor-2-methoxy-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (4-jod-5-methoxy-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B5; 3,94 g, 10 mmol) a 2,5-difluorfenylboronové kyseliny (2,21 g, 14 mmol) obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni žluté látky (1,05 g).

hmotnostní spektrum (ISN) 379 $[(M-H)^-]$.

Příklad F24

t-Butylester [2'-Fluor-2-(2-methoxyethoxy)-5-nitro-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [4-jod-5-(2-methoxyethoxy)-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny (příklad B6) a 2-fluorfenylboronové kyseliny obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (3,63 g).

hmotnostní spektrum (ISN) 405 $[(M-H)^-]$.

Příklad F25

t-Butylester (RS)-[2'-fluor-5-nitro-2-(tetrahydropyran-2-yloxy-methyl)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-[4-jod-2-nitro-5-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-fenyl]-karbamové kyseliny (příklad Vi) a 2-fluorfenylboronové kyseliny

obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté kapaliny (2,606 g).

hmotnostní spektrum (ISN) 445 [(M-H)⁻].

Příklad F26

t-Butylester [2'-fluor-2-(4-methoxybenzyloxy)-5-nitrobifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [4-jod-5-(4-methoxy-benzyloxy)-2-nitrofenylkarbamové kyseliny (příklad B11; 1,69 g, 3,38 mmol) a 2-fluorfenylboronové kyseliny (0,61 g, 4,39 mmol) obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pěny (940 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 469 [(M+H)⁺].

Příklad F27

t-Butylester (2-t-butoxy-2',5'-difluor-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-t-butoxy-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad S4; 3,00 g, 6,88 mmol) a 2,5-difluorfenylboronové kyseliny (2,23 g, 14,1 mmol) obecným postupem F. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni žluté látky (2,30 g).

hmotnostní spektrum (ISN) 421 [(M-H)⁻].

Obecný postup G

Příprava t-butylesterů (4-aryl-2-nitrofenyl)-karbamových kyselin Suzukiho reakcí t-butylesteru (4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny s bis(pinakolato)diborem a následnou reakcí s aryl-halogenidy

Směs t-butylesteru (4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (2,0 mmol), bis(pinakolato)diboru (2,2 mmol), KOAC (6,0 mmol) a

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 molární %) v 1,4-dioxanu (25 ml) se míchá při 100 °C dokud tenkovrstvá chromatografie neprokáže úplnou konverzi jodidu [srovnej Tetr. Lett. 1997, 38, 3841-3844]. Po přidání arylhalogenidu (4,0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 molární %) a 2M roztoku Na_2CO_3 (7,5 ml) se směs se míchá při 100 °C dokud tenkovrstvá chromatografie neprokáže úplnou konverzi esteru boronové kyseliny. Směs se převede do dělicí nálevky, přidá se 30 ml H_2O a produkt se extrahuje etherem nebo EtOAc (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (100 ml) a vysuší se síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla se získá hnědý zbytek, který se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí cyklohexan/ether nebo cyklohexan/EtOAc za získání sloučeniny uvedené v názvu.

Obecný postup H

Příprava t-butylesterů (4-aryol-2-nitrofenyl)-karbamových kyselin karbonylační Suzukiho reakcí t-butylesteru (4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny s arylboronovými kyselinami

Směs t-butylesteru (4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (1,0 mmol), arylboronové kyseliny (1,1 mmol), K_2CO_3 (3,0 mmol) a $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 molární %) v anisolu (6 ml) se míchá při 80 °C v atmosféře CO, dokud tenkovrstvá chromatografie neprokáže úplnou konverzi jodidu [srovnej Tetr. Lett. 1993, 34, 7595-7598]. Směs se převede do dělicí nálevky, přidá se H_2O (30 ml) a produkt se extrahuje EtOAc (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml) a vysuší se síranem sodným. Odstranění rozpouštědla poskytne žlutý zbytek, který se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/EtOAc za získání sloučeniny uvedené v názvu.

Obecný postup J

Příprava t-butylesterů (4-aryl-2-nitrofenyl)-karbamových kyselin nebo t-butylesterů (4-{alkenyl-, cykloalkenyl- nebo heterocykloalkenyl-2-nitrofenyl)-karbamových kyselin Stilleho reakcí

t-butylesteru (2-nitro-4-tributylstannanylfenyl)-karbamové kyseliny s arylhalogenidy nebo vinyltrifláty nebo Stilleho reakce t-butylesteru (4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny s trialkylarylstannany.

Směs t-butylesteru (2-nitro-4-tributylstannanylfenyl)-karbamové kyseliny (525 mg, 1,0 mmol; připraví z odpovídajícího t-butylesteru (4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklady B; 10 mmol) reakcí s hexabutyldistannanem (7,5 ml, 15 mmol) a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (116 mg, 0,1 mmol) v toluenu (20 ml) při 60 °C po dobu 5 dnů podle publikace Bul. Chem. Soc. Jpn. 1983, 56, 3855-3856), arylhalogenidem nebo vinyltriflátem (0,95-6,0 mmol), bezvodým LiCl (126 mg, 3,0 mmol) a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 molárních %) v DME (3 ml) za míchání při 100 °C v atmosféře argonu, dokud tenkovrstvá chromatografie neprokáže úplné vymizení stannanu. Reakční směs se ochladí na 23 °C, 45 minut se míchá s nasyceným vodným roztokem KF (5 ml), filtruje se přes křemelinu, promyje se etherem a filtrát se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla ve vakuu poskytne hnědý olej, který se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/EtOAc za získání sloučeniny uvedené v názvu.

Následující příklady se týkají regioselektivní přípravy t-butylesterů (2-amino-4-arylethynylfenyl)-karbamových kyselin (syntetické schéma G).

Obecný postup K

Příprava t-butylesterů (4-alkynyl-2-nitrofenyl)-karbamových kyselin Sonogashirovou reakcí t-butylesteru (4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny s acetylenickými sloučeninami; Sonogashirovou reakcí t-butylesteru (4-ethynyl-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny s arylhalogenidy; a Sonogashirovou reakcí 8-jod-4-aryl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-onů s acetylenickými sloučeninami.

Směs halogenidu (3,0-4,5 mmol), acetylenické sloučeniny (3,0-4,5 mmol), Et_3N (13,5 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 molárních %) a PPh_3 (2,5 molární %) v THF (12 ml) [u velmi nerozpustných materiálů lze přidat až 12 ml DMF] se v proudu argonu míchá 20 min při 23 °C. Pak se přidá CuI (1,2 molárního %) a míchání pokračuje při 60 °C v atmosféře argonu, dokud tenkovrstvá chromatografie neprokáže úplnou konverzi minoritní složky [srovnej J. Org. Chem. 1998, 63, 8551]. Směs se pak převede do dělicí nálevky, přidá se 5% citrónová kyselina (50 ml) a produkt se extrahuje do EtOAc (2 x 100 ml). Spojené organická vrstvy se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml) a pak se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla poskytne žlutý zbytek, který se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/EtOAc a/nebo se převrství hexanem nebo vodným EtOH za získání sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad K1

t-Butylester (5-chlor-2-nitro-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-chlor-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B1; 1,2 g, 3,0 mmol) a fenylacetyleny (0,5 ml, 4,5 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (944 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 371 $[(\text{M}-\text{H})^-]$ a 373 $[(\text{M}-\text{H}+2)^-]$; teplota tání 166-167 °C.

Příklad K2

t-Butylester (5-methyl-2-nitro-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (4-jod-5-methyl-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B2; 1,13 g,

3,0 mmol) a fenylacetyleny (0,5 ml, 4,5 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě zelenožluté pevné látky (794 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 352 (M^+);
teplota tání 161-164 °C.

Příklad K3

t-Butylester [5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitro-4-fenyl-ethynylfenylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [4-jod-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny (příklad C1; 1,34 g, 3,0 mmol) a fenylacetyleny (0,5 ml, 4,5 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě zelenožluté pevné látky (1,1 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 437 [$(M+H)^+$];
teplota tání 170 °C.

Příklad K4

t-Butylester (5-morfolin-4-yl-2-nitro-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (4-jod-5-morfolin-4-yl-2-nitro-fenyl)-karbamové kyseliny (příklad C3; 890 mg, 2,0 mmol) a fenylacetyleny (0,33 ml, 3,0 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (580 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 424 [$(M+H)^+$];
teplota tání 190-191 °C.

Příklad K5

t-Butylester (2-nitro-4-fenylethynyl-5-thiomorfolin-4-ylfenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (4-jod-2-nitro-5-thiomorfolin-4-ylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad C2; 1,0 g, 2,15 mmol) a fenylacetylenu (0,36 ml, 3,22 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (620 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 440 $[(M+H)^+]$ a 462 $[(M+Na)^+]$;
teplota tání 201 °C (rozklad).

Příklad K6

t-Butylester (5-(1,1-dioxothiomorfolin-4-yl)-2-nitro-4-fenylethynylkarbamové kyseliny

Připraví se následujícími dvěma kroky:

Do roztoku t-butylesteru (4-jod-2-nitro-5-thiomorfolin-4-ylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad C2; 465 mg, 1 mmol) v acetonu (25 ml) a H₂O (1 ml) se při 0 °C přidá 0,3M roztok molybdenanu amonného (0,3 ml) a 33% H₂O₂ (2,3 ml). Směs se míchá 1 h při 23 °C, získá se t-butylester [5-(1,1-dioxothiomorfolin-4-yl)-4-jod-2-nitrofenylkarbamové kyseliny (497 mg, 1,0 mmol) ve formě amorfni žluté látky, která se nechá reagovat s fenylacetylenem (0,17 ml, 1,5 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (245 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 472 $[(M+H)^+]$;
teplota tání 217-221 °C.

Příklad K7

t-Butylester [5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-2-nitro-4-fenylethynylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-4-jod-2-nitrofenylkarbamové kyseliny (příklad C4; 3,80 g, 7,53 mmol) a fenylacetylenu (1,24 ml, 11,3 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (1,8 g).

hmotnostní spektrum (ISN) 478 $[(M-H)^-]$;
teplota tání 179-180 °C.

Příklad K8

t-Butylester [5-(2-dimethylaminoethylsulfanyl)-2-nitro-4-fenyl-ethynylfenylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-(2-dimethylaminoethylsulfanyl)-4-jod-2-nitrofenylkarbamové kyseliny (příklad D1; 721 mg, 1,54 mmol) a fenylacetyleny (0,25 ml, 2,31 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfní žluté látky (595 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 442 $[(M+H)^+]$;
teplota tání 179-180 °C.

Příklad K9

Methylester (5-t-butoxykarbonylamino-4-nitro-2-fenylethynyl-fenylsulfanyl)-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methylesteru (5-t-butoxykarbonylamino-2-jod-4-nitrofenylsulfanyl)-octové kyseliny (příklad D2; 780 mg, 1,67 mmol) a fenylacetyleny (0,27 ml, 2,5 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (700 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 460 $[(M+NH_4)^+]$;
teplota tání 125-127 °C.

Příklad K10

t-Butylester [5-(2-methoxyethoxy)-2-nitro-4-fenylethynylfenylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [4-jod-5-(2-methoxyethoxy)-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny (příklad B6; 876 mg, 2 mmol) a fenylacetyleny (0,33 ml, 3 mmol) obecným

postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (569 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 413 $[(M+H)^+]$ a 430 $[(M+NH_4)^+]$;
teplota tání 118-119 °C.

Příklad K11

t-Butylester (5-methoxy-2-nitro-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (4-jod-5-methoxy-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B5; 1-18 g, 3,00 mmol) a fenylacetyleny (0,58 ml, 4,5 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (1,1 g).

hmotnostní spektrum (EI) 368 (M^+) ;
teplota tání 129 °C.

Příklad K12

t-Butylester [5-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]-ethoxy}ethoxy)-2-nitro-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [4-jod-5-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny (příklad B7; 5,7 g, 10,0 mmol) a fenylacetyleny (1,65 ml, 15 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutého oleje (5,2 g).

hmotnostní spektrum (ISN) 543 $[(M-H)^-]$.

Příklad K13

t-Butylester (5-t-butoxykarbonylamino-4-nitro-2-fenylethynylfenyloxy)-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-t-butoxykarbonylamino-2-jod-4-nitrofenyloxy)-octové kyseliny

(příklad S1; 1,46 g, 2,99 mmol) a fenylacetyleny (0,49 ml, 4,49 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (1,4 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 486 $[(M+NH_4)^+]$;
teplota tání 130 °C.

Příklad K14

(RS)-5-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-2-nitro-4-fenylethynylfenylamin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z (RS)-5-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-4-jod-2-nitrofenylaminu (příklad E5; 4,5 g, 11,4 mmol) a fenylacetyleny (1,88 ml, 17,1 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (5,4 g).

hmotnostní spektrum (ISN) 367 $[(M-H)^-]$;
teplota tání 147-149 °C.

Příklad K15

Methylester 5-t-butoxykarbonylamino-4-nitro-2-fenylethynylbenzoové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methylesteru 5-t-butoxykarbonylamino-2-jod-4-nitrobenzoové kyseliny (příklad B3; 1,22 g, 2,89 mmol) a fenylacetyleny (0,48 ml, 4,34 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (793 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 397 $[(M+H)^+]$ a 414 $[(M+NH_4)^+]$;
teplota tání 173 °C.

Příklad K16

Methylester (5-t-butoxykarbonylamino-4-nitro-2-fenylethynylfenyl)-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methylesteru (5-t-butoxykarbonylamino-2-jod-4-nitrofenyl)-octové kyseliny (příklad Ve ($R=CO_2Me$; $R''=Boc$); 1,32 g, 3,03 mmol) a fenylacetyleny (0,5 ml, 4,55 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (1,1 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 411 $[(M+H)^+]$, 428 $[(M+NH_4)^+]$ a 433 $t(M+Na)^+$; teplota tání 134 °C.

Příklad K17

t-Butylester (5-kyanomethyl-2-nitro-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-kyanomethyl-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B9 [Ve ($R=CN$; $R''=Boc$)]); 3,97 g, 9,85 mmol) a fenylacetyleny (3,24 ml, 29,56 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě olivově zbarvené pevné látky (1,6 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 395 $[(M+NH_4)^+]$;
teplota tání 166 °C.

Příklad K18

t-Butylester (RS)-[5-(2,3-dihydroxypropoxy)-2-nitro-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-[5-(2,3-dihydroxypropoxy)-4-jod-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny [(RO-68-5451/000 (3,23 g, 7,11 mmol)), který se připraví z t-butylesteru (5-allyloxy-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B4; 4,20 g, 10,0 mmol) reakcí s NMO (1,28 g, 11,0 mmol), 2,5% roztoku OsO_4 v t-BuOH (1 ml, 0,1 mmol) a K_2OSO_4 (40 mg, 0,1 mmol) v acetonu (250 ml) a H_2O (100 ml) při 23 °C po dobu 6 dnů] a fenylacetyleny (1,17 ml, 10,67 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (2,74 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 429 $[(M+H)^+]$;
teplota tání 157 °C (rozklad).

Příklad K19

t-Butylester (5-hydroxymethyl-2-nitro-4-fenylethynylfenyl)-
karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-hydroxymethyl-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad Vh; 2,61 g, 6,62 mmol) a fenylacetylenu (1,10 ml, 9,93 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (1,76 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 386 $[(M+NH_4)^+]$;
teplota tání 177 °C (rozklad).

Příklad K20

t-Butylester [5-(4-methoxypiperidin-1-yl)-2-nitro-4-fenyl-
ethynylfenylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (4-jod-5-(4-methoxypiperidin-1-yl)-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny (příklad C5; 1,0 g, 2,1 mmol) a fenylacetylenu (0,35 ml, 3,15 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (799 mg).

teplota tání 147-150 °C.

Příklad K21

t-Butylester (5-kyanomethoxy-2-nitro-4-fenylethynylfenyl)-kar-
bamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-kyanomethoxy-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad S2; 605 mg, 1,44 mmol) a fenylacetylenu (0,24 ml, 2,16 mmol)

obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (508 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 393 (M^+);

teplota tání 170 °C.

Příklad K22

t-Butylester [4-(4-fluorfenylethynyl)-5-hydroxymethyl-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-hydroxymethyl-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad Vh; 2,00 g, 5,07 mmol) a 4-fluorfenylacetyleny (0,91 g, 7,61 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (1,55 g).

hmotnostní spektrum (ISN) 385 [$(M-H)^+$];

teplota tání 198 °C.

Příklad K23

t-Butylester (RS)-(4-(4-fluorfenylethynyl)-5-{methyl-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethylamino]-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-(4-jod-5-{methyl-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethylamino]-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny [RO-69-3820/000, připraví se z t-butylesteru {5-[(2-hydroxyethyl)-methylamino]-4-jod-2-nitrofenyl}-karbamové kyseliny (příklad C6) reakcí s 3,4-dihydro-2H-pyranem a $TsOH \cdot H_2O$ jako katalyzátorem v dichlormethanu při 0 °C] (2,09 g, 4,01 mmol) a 4-fluorfenylacetyleny (0,72 g, 6,02 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutohnědé pevné látky (1,84 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 514 [$(M+H)^+$];

teplota tání 134 °C.

Příklad K24

t-Butylester (RS)-(2-nitro-4-fenylethynyl-5-{2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethoxy]-fenyl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-{4-jod-2-nitro-5-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethoxy]-fenyl}-karbamové kyseliny (příklad S3; 743 mg, 1,46 mmol) a fenylacetyleny (0,24 ml, 2,19 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutohnědého viskózního oleje (429 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 393 (M^+).

Příklad K25

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-(2-t-butoxyethoxy)-4-jod-2-nitrofenylkarbamové kyseliny (příklad B10; 1,44 g, 3,0 mmol) a 4-fluorfenylacetyleny (541 mg, 4,5 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (777 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 472 (M^+);

teplota tání 96-98 °C.

Příklad K26

t-Butylester (5-t-butoxy-4-(4-fluorfenylethynyl)-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-t-butoxy-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad S4; 1,40 g, 3,21 mmol) a 4-fluorfenylacetyleny (0,66 g, 5,46 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě hnědé pevné látky (520 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 428 (M^+);

teplota tání 201 °C.

Obecný postup I

Příprava t-butylesteru (2-aminofenyl)-karbamové kyseliny redukcí t-butylesteru (2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny a také příprava 4-aryl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-onů redukcí a současnou cyklizací 3-aryl-N-(2-nitrofenyl)-3-oxopropionamidů.

Metoda a: katalytická hydrogenace

Směs nitrosloučeniny (1,0 mmol) v MeOH nebo EtOH a THF (1:1, 20 ml) a 10% palladia na uhlí (20 mg) nebo Raneyova niklu (20 mg) se intenzivně míchá při 23 °C v atmosféře vodíku, dokud tenkovrstvá chromatografie neprokáže úplnou konverzi. Katalyzátor se odstraní filtrací, důkladně se promyje MeOH nebo EtOH a THF (1:1), rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získá se sloučenina uvedená v názvu, která je obecně dostatečně čistá pro další transformace.

Metoda b: redukce pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Směs nitrosloučeniny (1,0 mmol) a $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5,0 mmol) se míchá buď v EtOH (30 ml) při 70–80 °C nebo alternativně v pyridinu (3 ml) a DMF (12 ml) při 23 °C v atmosféře argonu, dokud tenkovrstvá chromatografie neprokáže úplnou konverzi [srovnej Tetr. Lett. 1984,25, 839]. Reakční směs se upraví na pH 8 přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se EtOAc (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem sodným. Odstranění rozpouštědla poskytne žlutou pevnou látku, která se v případě potřeby zbytek se chromatograficky čistí na silikage-lu.

Metoda c: redukce pomocí Zn a NH_4Cl

Do směsi nitrosloučeniny (1,0 mmol) v EtOH/THF/nasyc. NH_4Cl (1:1:1, 30 ml) se přidá zinkový prach (3,0 mmol) a směs se míchá při 70 °C v atmosféře argonu, dokud tenkovrstvá chromato-

grafie neprokáže úplnou konverzi. Zpracování směsi je popsáno u metody b.

Metoda d: redukce pomocí Fe a HOAc

Do směsi nitrosloučeniny (1,0 mmol) v THF/H₂O (4:1, 10-50 ml) se přidá železný prach (6,0 mmol) a směs se míchá při 70 °C v atmosféře argonu, dokud tenkovrstvá chromatografie neprokáže úplnou konverzi. Zpracování směsi je popsáno u metody b.

Příklad L1

t-Butylester (2-amino-4-jod-5-thiomorfolin-4-ylfenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (4-jod-2-nitro-5-thiomorfolin-4-ylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad C2; 1,05 g, 2,25 mmol) redukcí pomocí SnCl₂·2H₂O (2,54 g, 11,3 mmol) obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (993 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 436 [(M+H)⁺];

teplota tání 125-127 °C.

Příklad L2

t-Butylester (2-amino-4-jod-5-morfolin-4-ylfenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (4-jod-5-morfolin-4-yl-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny t-butylester (příklad C3; 753 g, 1,65 mmol) redukcí pomocí SnCl₂·2H₂O (1,9 g, 8,27 mmol) obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (696 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 420 [(M+H)⁺];

teplota tání 139-143 °C.

Příklad L3

t-Butylester (2-amino-5-chlor-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-chlor-2-nitro-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad K1; 742 mg, 2,0 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2,245 g, 10 mmol) obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (483 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 343 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ a 345 $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$.

Příklad L4

t-Butylester (2-amino-5-methyl-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-methyl-2-nitro-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad K2; 741 mg, 2,1 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2,37 g, 10,3 mmol) obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle hnědé pevné látky (419 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 323 $[(\text{M}+\text{H})^+]$;

teplota tání 172-173 °C.

Příklad L5

t-Butylester [2-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-fenylethynylfenyl]karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitro-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad K3; 1,08 g, 2,48 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2,8 g, 12,4 mmol) obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (1,0 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 407 $[(M+H)^+]$;
teplota tání 81-85 °C.

Příklad L6

t-Butylester (5-amino-2-chlorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-chlor-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad F1; 783 mg, 2,24 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2,53 g, 11,2 mmol) obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (684 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 318 (M^+) a 320 $[(M+2)^+]$;
teplota tání 109-111 °C.

Příklad L7

t-Butylester (5-amino-2-methylbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-methyl-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad F2; 921 mg, 2,8 mmol) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě bílé pevné látky (796 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 298 (M^+);
teplota tání 122 °C.

Příklad L8

t-Butylester [2-amino-5-(2-dimethylaminoethylsulfanyl)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-(2-dimethylaminoethylsulfanyl)-2-nitro-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad K8; 551 mg, 1,25 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,41 g, 6,25 mmol) obecným postupem L (metoda b).

Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pěny (510 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 412 [(M+H)⁺];
teplota tání 115-117 °C.

Příklad L9

Methylester (4-amino-5-t-butoxykarbonylamino-2-fenylethynyl-fenylsulfanyl)octové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methylesteru (5-t-butoxykarbonylamino-4-nitro-2-fenylethynylfenylsulfanyl)-octové kyseliny (příklad K9; 634 mg, 1,43 mmol) redukcí pomocí SnCl₂·2H₂O (1,62 g, 7,16 mmol) obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžového medu (590 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 413 [(M+H)⁺], 435 [(M+Na)⁺] a 451 [(M+K)⁺].

Příklad L10

Methylester (4-amino-5-t-butoxykarbonylamino-2-fenylethynyl-fenyl)-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methylesteru (5-t-butoxykarbonylamino-4-nitro-2-fenylethynylfenyl)-octové kyseliny (příklad K16; 1,09 g, 2,66 mmol) redukcí pomocí SnCl₂·2H₂O (3,00 g, 13,28 mmol) obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (900 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 381 [(M+H)⁺] a 403 [(M+Na)⁺];
teplota tání 130 °C.

Příklad L11

t-Butylester [2-amino-5-(2-methoxyethoxy)-4-fenylethynylfenyl-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-(2-methoxyethoxy)-2-nitro-4-fenylethynylfenylkarbamové kyseliny (příklad K10; 1,417 g, 3,44 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3,88 g, 17,2 mmol) obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě šedobílé pevné látky (1,04 g).

hmotnostní spektrum (EI) 382 (M^+);
teplota tání 105-107 °C.

Příklad L12

t-Butylester (2-amino-5-morfolin-4-yl-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-morfolin-4-yl-2-nitro-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad K4; 563 mg, 1,329 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,5 g, 6,65 mmol) obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě červenohnědé pevné látky (488 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 394 [$(\text{M}+\text{H})^+$];
teplota tání 174-176 °C.

Příklad L13

t-Butylester (2-amino-5-methoxy-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-methoxy-2-nitro-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad K11; 1,00 g, 2,71 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3,06 g, 13,57 mmol) obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (870 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 338 (M^+);
teplota tání 158 °C.

Příklad L14

Methylester 4-amino-5-t-butoxykarbonylamino-2-fenylethynylbenzoové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methylesteru (5-t-butoxykarbonylamino-4-nitro-2-fenylethynylbenzoové kyseliny (příklad K15; 754 mg, 1,90 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2,15 g, 9,51 mmol) obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě růžové pevné látky (431 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 366 (M^+);
teplota tání 164 °C.

Příklad L15

t-Butylester [2-amino-5-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy}ethoxy)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-2-nitro-4-fenylethynylfenylkarbamové kyseliny (příklad K12; 3,0 g, 5,51 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (6,2 g, 27,54 mmol) obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě hnědého oleje (2,9 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 515 [$(M+H)^+$].

Příklad L16

t-Butylester (4-amino-5-t-butoxykarbonylamino-2-fenylethynylfenoxy)-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-t-butoxykarbonylamino-4-nitro-2-fenylethynylfenoxy)-octové kyseliny (příklad K13; 1,32 g, 2,82 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

(3,18 g, 14,10 mmol) obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni oranžové látky (1,2 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 439 $[(M+H)^+]$ a 461 $[(M+Na)^+]$.

Příklad L17

t-Butylester (2-amino-5-kyanomethyl-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-kyanomethyl-2-nitro-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad K17; 377 mg, 1,0 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,13 g; 5,0 mmol) obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (338 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 348 $[(M+H)^+]$ a 370 $[(M+Na)^+]$;
teplota tání 143 °C.

Příklad L18

t-Butylester [2-amino-5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-4-fenylethynylfenylkarbamové kyseliny a t-butylester (2-amino-5-(4,4-diethoxypiperidin-1-yl)-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny

Sloučeniny uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-2-nitro-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad K7; 1,73 g, 3,6 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4,0 g, 18,0 mmol) v EtOH obecným postupem L (metoda b). Sloučeniny uvedené v názvu se získají ve formě hnědé pevné látky (418 mg) a tmavě hnědé pevné látky (379 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 450 $[(M+H)^+]$;
teplota tání 79-82 °C;

hmotnostní spektrum (ISP) 480 $[(M+H)^+]$.

Příklad L19

t-Butylester [2-amino-5-(1,1-dioxo-6-thiomorfolin-4-yl)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-(1,1-dioxothiomorfolin-4-yl)-2-nitro-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad K6; 235 mg, 0,5 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (564 mg, 2,5 mmol) obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě hnědé pevné látky (418 mg), která se použije v surovém stavu bez dalšího čištění.

Příklad L20

t-Butylester [2-amino-5-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-4-fenylethynylfenylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-[5-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-2-nitro-4-fenylethynylfenylkarbamové kyseliny (příklad B8; 1,90 g, 4,06 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4,6 g, 20,32 mmol) obecným postupem L (metoda b). Surový produkt se ochrání mícháním s 2,2-dimethoxypropanem (5 ml) a p-TsOH·H₂O (1,1 ekvivalentu) v DMF (5 ml) při 23 °C po dobu 4 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě hnědé pevné látky (1,1 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 439 [(M+H)⁺], 461 [(M+Na)⁺] a 477 [(M+K)⁺].

Příklad L21

Methylester 4-amino-5-t-butoxykarbonylamino-2-jodbenzoové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methylesteru 5-t-butoxykarbonylamino-2-jod-4-nitrobenzoové kyseliny (příklad B3; 3,00 g, 7,11 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (8,02 g, 35,55 mmol) obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle červené pěny (1,9 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 393 $[(M+H)^+]$;
teplota tání 60-78 °C.

Příklad L22

t-Butylester [RS]-[2-amino-5-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [RS]-[2-nitro-5-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-4-fenylethynylfenylkarbamové kyseliny [RO-68-8108/000 (411 mg, 0,9 mmol)], připraví se z t-butylesteru (RS)-[5-(2,3-dihydroxypropoxy)-2-nitro-4-fenylethynylfenylkarbamové kyseliny (příklad K18) reakcí s 1,1'-karbonyldiimidazolem v THF při 0 až 23 °C] redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,02 g, 4,5 mmol) obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě meruňkově zbarvené pevné látky (370 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 425 $[(M+H)^+]$;
teplota tání 140 °C.

Příklad L23

t-Butylester (2-amino-5-ethoxymethyl-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methylesteru 5-t-butoxykarbonylamino-4-nitro-2-fenylethynylbenzylesteru uhlíkaté kyseliny [RO-68-8481/000, připraví se z t-butylesteru (5-hydroxymethyl-2-nitro-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad K19) reakcí s methylchlorformiátem a Et_3N v THF při 0 °C] redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni hnědé látky (139 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 367 $[(M+H)^+]$.

Příklad L24

4-Amino-5-t-butoxykarbonylamino-2-fenylethynylbenzylester
2,2-dimethylpropionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-t-butoxykarbonylamino-4-nitro-2-fenylethynylbenzylesteru 2,2-dimethylpropionové kyseliny [RO-68-9779/000, připraví se z t-butylesteru (5-hydroxymethyl-2-nitro-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad K19) reakcí s pivaloylchloridem a DMAP jako katalyzátorem v pyridinu při 0 až 23 °C] redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni žluté látky (182 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 421 $[(\text{M}-\text{H})^-]$.

Příklad L25

t-Butylester (RS)-[2-amino-4-fenylethynyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-fenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-[2-nitro-4-fenylethynyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-fenyl]-karbamové kyseliny [RO-69-28291000, připraví z t-butylesteru (5-hydroxymethyl-2-nitro-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad K19) reakcí s 3,4-dihydro-2H-pyranem a $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ jako katalyzátorem v dichlormethanu při 0 °C] redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (1,78 g).

hmotnostní spektrum (ISN) 421 $[(\text{M}-\text{H})^-]$;

teplota tání 158 °C.

Příklad L26

t-Butylester [2-amino-5-(4-methoxypiperidin-1-yl)-4-fenylethynylfenyl]karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-2-nitro-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad K20; 727 mg, 1,61 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (489 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 422 $[(\text{M}+\text{H})^+]$;
teplota tání 173-176 °C.

Příklad L27

t-Butylester (2-amino-5-kyanomethoxy-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-kyanomethoxy-2-nitro-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad K21; 395 mg, 0,91 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfnní žluté látky (219 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 364 $[(\text{M}+\text{H})^+]$

Příklad L28

t-Butylester (RS)-[2-amino-4-(4-fluorfenylethynyl)-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-fenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-[4-(4-fluorfenylethynyl)-2-nitro-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)-fenyl]karbamové kyseliny [RO-69-3877/000, připraví se z t-butylesteru [4-(4-fluorfenylethynyl)-5-hydroxymethyl-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny (příklad K22) reakcí s 3,4-dihydro-2H-pyranem a $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ jako katalyzátorem v dichlormethanu při 0 °C] redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfnní světle hnědé látky (990 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 441 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Příklad L29

t-Butylester (RS)-(2-amino-4-(4-fluorfenylethynyl)-5-{methyl-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethyl]-amino}-fenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-(4-(4-fluorfenylethynyl)-5-{methyl-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethyl]-amino}-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad K23; 1,79 g, 3,49 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni světle hnědé látky (1,20 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 484 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Příklad L30

t-Butylester (RS)-{2-amino-4-fenylethynyl-5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethoxy]-fenyl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-{2-nitro-4-fenylethynyl-5-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethoxy]-fenyl}-karbamové kyseliny (příklad K24; 420 mg, 0,87 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle hnědé pevné látky (346 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 453 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Příklad L31

t-Butylester (RS)-{5-amino-4'-fluor-2-[4-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-piperidin-1-yl]bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-{4'-fluor-5-nitro-2-[4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-piperidin-1-yl]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad F3; 845 mg, 1,64 mmol) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postu-

pem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světla zelené pevné látky (758 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 486 [(M+H)⁺];
teplota tání 157-161 °C.

Příklad L32

t-Butylester [2-amino-5-(2-t-butoxyethoxy)-4-(4-fluorfenyl-ethynyl)-fenylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z [5-(2-t-butoxyethoxy)-4-(4-fluorfenylethynyl)-2-nitrofenyl]karbamové kyseliny (příklad K25; 744 mg, 1,57 mmol) redukcí pomocí SnCl₂·2H₂O obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světla žluté pevné látky (575 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 443 [(M+H)⁺];
teplota tání 149-150 °C.

Příklad L33

t-Butylester (RS)-(5-amino-4'-fluor-2-{4-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethoxy]l-piperidin-1-yl}-bifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-(4'-fluor-5-nitro-2-{4-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethoxy]l-piperidin-1-yl}-bifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad F4; 900 mg, 1,61 mmol) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světla hnědé pěny (779 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 530 [(M+H)⁺];
teplota tání 56-58 °C.

Příklad L34

t-Butylester (RS)-[5-amino-4'-fluor-2-(tetrahydropyran-2-yloxy-methyl)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-[4'-fluor-5-nitro-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad F5) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (1,15 g).

teplota tání 139-142 °C.

Příklad L35

t-Butylester (5-amino-2-kyanomethoxy-4'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-kyanomethoxy-4'-fluor-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad F6; 310 mg, 0,8 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle hnědé pevné látky (220 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 356 [(M-H)⁻];

teplota tání 118-119 °C.

Příklad L36

t-Butylester (5-amino-2-dimethylaminomethyl-4'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-dimethylaminomethyl-4'-fluor-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad F7) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (908 mg).

teplota tání 97-125 °C.

Příklad L37

t-Butylester [5-amino-2-(2,2-dimethyltetrahydro-[1,3]dioxolo-[4,5-c]pyrrol-5-yl)-4'-fluorbifenyl-4-ylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-(2,2-dimethyltetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrol-5-yl)-4'-fluor-5-nitro-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad F8; 610 mg, 1,29 mmol) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě šedobílé pěny (578 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 444 [(M+H)⁺].

Příklad L38

t-Butylester (5-amino-4'-fluor-2-methoxybifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (4'-fluor-2-methoxy-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad F9; 2,64 g, 7,29 mmol) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě šedobílé pevné látky (2,36 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 333 [(M+H)⁺];

teplota tání 155 °C (rozklad).

Příklad L39

t-Butylester [5-amino-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-4'-fluorbifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-4'-fluor-5-nitrobifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad F10; 2,4 g, 5,0 mmol) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě zelené pevné látky (2,37 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 444 $[(M+H)^+]$.

Příklad L40

t-Butylester (5-amino-4'-fluor-2-methylbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (4'-fluor-2-methyl-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad F11; 560 mg, 1,62 mmol) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle hnědé pevné látky (512 mg),

hmotnostní spektrum (ISP) 317 $[(M+H)^+]$;

teplota tání 112 °C.

Příklad L41

t-Butylester (5-amino-4-t-butoxykarbonylamino-4'-fluorbifenyl-2-yloxy)-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (4-t-butoxykarbonylamino-4'-fluor-5-nitro-bifenyl-2-yloxy)-octové kyseliny (příklad F12; 2,29 g, 4,95 mmol) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě tmavě modré pevné látky (2,14 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 433 $[(M+H)^+]$;

teplota tání 30-33 °C.

Příklad L42

t-Butylester (5-amino-2-chlor-4'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-chlor-4'-fluor-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad F13) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ obecným postupem L (metoda

b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle červené pevné látky (544 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 337 $[(M+H)^+]$.

Příklad L43

t-Butylester [5-amino-4'-fluor-2-(2-methoxyethoxy)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [4'-fluor-2-(2-methoxyethoxy)-5-nitrobifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad F14) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle hnědé pevné látky (1,652 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 377 $[(M+H)^+]$.

Příklad L44

t-Butylester [5-amino-2-(2-t-butoxyethoxy)-4'-fluorbifenyl-4-yl]karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-(2-t-butoxyethoxy)-4'-fluor-5-nitrobifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad F15) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě purpurově zbarvené pevné látky (547 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 419 $[(M+H)^+]$;

teplota tání 133 °C (rozklad).

Příklad L45

t-Butylester [5-amino-4'-fluor-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [4'-fluor-5-nitro-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad F16; 280 mg, 0,67 mmol) katalytickou

hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (277 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 388 $[(M+H)^+]$;

teplota tání 210 °C.

Příklad L46

t-Butylester (5-amino-4'-fluor-2-methoxy-2'-methylbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (4'-fluor-2-methoxy-2'-methyl-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad F17) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě hnědé pevné látky (588 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 347 $[(M+H)^+]$.

Příklad L47

t-Butylester (5-amino-2-t-butoxy-4'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-t-butoxy-4'-fluor-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad F18; 1,15 g, 2,84 mmol) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě růžové pevné látky (747 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 375 $[(M+H)^+]$;

teplota tání 139 °C.

Příklad L48

t-Butylester (5-amino-2-t-butoxy-2'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-t-butoxy-2'-fluor-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad F19; 930 mg, 2,3 mmol) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě růžové pevné látky (649 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 375 [(M+H)⁺];
teplota tání 130 °C.

Příklad L49

t-Butylester (RS)-{5-amino-4'-fluor-2-[(R)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-{4'-fluor-5-nitro-2-[(R)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad F20) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě tmavě zelené pevné látky (852 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 472 [(M+H)⁺].

Příklad L50

t-Butylester (5-amino-2'-fluor-2-methoxybifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2'-fluor-2-methoxy-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad F21; 649 mg, 1,79 mmol) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle hnědé pevné látky (352 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 333 [(M+H)⁺];
teplota tání 161 °C.

Příklad L51

t-Butylester [5-amino-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-2'-fluorbifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-2'-fluor-5-nitrobifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad F22; 1,39 g, 2,94 mmol) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle béžové pevné látky (1,01 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 444 [(M+H)⁺];
teplota tání 198 °C.

Příklad L52

t-Butylester (5-amino-2',5'-difluor-2-methoxybifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2',5'-difluor-2-methoxy-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad F23; 1,05 g, 2,76 mmol) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě béžové pevné látky (618 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 349 [(M-H)⁻];
teplota tání 144 °C.

Příklad L53

t-Butylester [5-amino-2'-fluor-2-(2-methoxyethoxy)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2'-fluor-2-(2-methoxyethoxy)-5-nitrobifenyl-4-yl]karbamové kyseliny (příklad F24) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě purpurově zbarvené pevné látky (2,581 g).

Příklad L54

t-Butylester (RS)-[5-amino-2'-fluor-2-(tetrahydropyran-2-yloxy-methyl)-bifenyl-4-ylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-[2'-fluor-5-nitro-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad F25) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté kapaliny (2,676 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 439 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$.

Příklad L55

t-Butylester [5-amino-2'-fluor-2-(4-methoxybenzyloxy)-bifenyl-4-ylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2'-fluor-2-(4-methoxybenzyloxy)-5-nitrobifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad F25; 0,90 g, 1,92 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě béžové pevné látky (719 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 439 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Příklad L56

t-Butylester (5-amino-2-t-butoxy-2',5'-difluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-t-butoxy-2',5'-difluor-5-nitrobifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad F27) katalytickou hydrogenací pomocí Pd/C obecným postupem L (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni šedomodré látky (2,37 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 393 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Příklad L57

t-Butylester [2-amino-5-t-butoxy-4-(4-fluorfenylethynyl)-fenyl-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-t-butoxy-4-(4-fluorfenylethynyl)-2-nitrofenyl]-karbamové kyseliny (příklad K26; 649 mg, 1,51 mmol) redukcí pomocí $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ obecným postupem L (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (410 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 399 $[(\text{M}+\text{H})^+]$;
teplota tání 183 °C.

Následující příklady se týkají přípravy ethyl- nebo t-butyl-3-aryl-3-oxopropionátů (obecný vzorec VIIA), které slouží jako stavební bloky při syntéze cílových sloučenin (syntetické schéma H).

Obecný postup M

Metoda a: příprava ethyl- nebo t-butyl-3-aryl-3-oxopropionátů

Ethyl- nebo t-butyl-3-aryl-3-oxopropionáty se připraví reakcí chloridů arylkyselin a draselných solí ethyl- nebo t-butyl-malonátů [CAS-no. 6148-64-7 a 75486-33-8] s Et_3N a MgCl_2 v CH_3CN při 0 °C až 23 °C podle publikace Synthesis 1993, 290. Pokud se v této reakci použije volná arylkarboxylová kyselina, aktivuje se před reakcí se solí malonátu reakcí s ethylchloroformiátem a Et_3N v THF/ CH_3CN při 0 °C.

Metoda b: Příprava t-butyl-3-aryl-3-oxopropionátů

t-Butyl-3-aryl-3-oxopropionáty se alternativně připraví z methyl- nebo ethylarylesterů reakcí lithium-t-butylacetátem (připraví se reakcí t-butylacetátu s lithiumdiisopropylamidem v THF při -78 °C) v přítomnosti t-butoxidu lithného podle publikace Synthesis 1985, 45. Pokud produkt obsahuje po zpracování

zbytky výchozích látek, lze je odstranit selektivní hydrolýzou pomocí LiOH v THF/MeOH/H₂O při 23 °C.

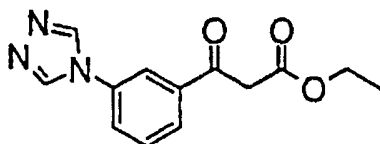
Metoda c: příprava 3-aryl-3-oxopropionové kyseliny

3-Aryl-3-oxopropionové kyseliny se připraví z chloridů arylkyselin, bis(trimethylsilyl)malonátu, Et₃N a LiBr v CH₃CN při 0 °C podle publikace Synth. Commun. 1985, 15, 1039 (metoda c1) nebo reakcí s n-BuLi v etheru při -60 °C až 0 °C podle publikace Synthesis 1979, 787 (metoda c2).

Příklad M1

Ethylester 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-4-ylfenyl)-propionové kyseliny

RO-71-2790/000



Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[1,2,4]triazol-4-ylbenzoové kyseliny [RO-71-1432/000, připraví se reakcí 3-aminobenzoové kyseliny s hydrazinhydrátem a triethylorthoformiátem v octové kyselině při 120 °C] aktivací ethylchlorformiátem/Et₃N a reakcí s draselnou solí ethylmalonátu, Et₃N a MgCl₂ v CH₃CN obecným postupem M (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě bílé pevné látky (5,74 g).

hmotnostní spektrum (EI) 259 (M⁺).

Příklad M2

Ethylester 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-[1,2,3]triazol-1-ylbenzoové kyseliny [RO-71-3703/000, připraví se varem methyl-3-azidobenzoátu (CAS-No. 93066-93-41) v trimethylsilylacetylenu a pak hydrolýzou vodným NaOH a varem v EtOH] po aktivaci ethylchlorformiátem/Et₃N a reakcí s draselnou solí ethylmalonátu, Et₃N a MgCl₂ v CH₃CN obecným postupem M (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (2,22 g).

hmotnostní spektrum (EI) 259 (M⁺);
teplota tání 72-74 °C.

Příklad M3

t-Butylester 3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methyl-3-kyanobenzoátu [CAS-No. 13531-48-1] reakcí s t-butylacetátem lithným obecným postupem M (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle hnědé olejovité polotuhé látky.

hmotnostní spektrum (EI) 245 (M⁺).

Příklad M4

t-Butylester 3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methyl-3-(1H-imidazol-1-yl)benzoátu [připraví se z 3-(1H-imidazol-1-yl)benzoové kyseliny podle J. Med. Chem. 1987, 30, 1342; CAS-NO. [108035-47-8] varem v koncentrované H₂SO₄/MeOH] reakcí s t-butylacetátem lithným obecným postupem M (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžovohnědého oleje.

hmotnostní spektrum (ISP) 287 [(M+H)⁺].

Příklad M5

t-Butylester 3-(2-imidazol-1-ylpyridin-4-yl)-3-oxopropionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z hydrochloridu 2-imidazol-1-ylisonikotinoylchloridu [připraví se reakcí t-butyl-2-chlorisonikotinoátu s imidazolem a NaH v DMF při 80 °C a pak reakcí s mravenčí kyselinou při 50 °C a reakcí s thionylchloridem v toluenu při 100 °C] a draselné soli t-butyl-malonátu s Et₃N a MgCl₂ v CH₃CN obecným postupem M (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě hnědé pevné látky (10,8 g).

hmotnostní spektrum (EI) 287 (M⁺);
teplota tání 80 °C (rozklad).

Příklad M6

t-Butylester 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)-propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methyl-3-[1,2,4]triazol-1-ylbenzoátu [CAS-No. 167626-27-9] reakcí s t-butyl-acetátem lithným obecným postupem M (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové kapaliny (2,41 g).

hmotnostní spektrum (EI) 287 (M⁺).

Příklad M7

t-Butylester 3-[3-(4-methylimidazol-1-yl)-fenyl-3-oxopropionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methyl-3-(4-methylimidazol-1-yl)-benzoátu [RO-69-6483/000, odpovídající kyselina se připraví z 3-isothiokyanatobenzoové kyseliny a dimethylacetalu 2-aminopropionaldehydu podle publikace J. Med. Chem. 1987, 30, 1342 a pak varem v koncentrované H₂SO₄/MeOH] reakcí s

t-butylacetátem lithným obecným postupem M (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutohnědého oleje (10,69 g).

hmotnostní spektrum (EI) 300 (M^+).

Příklad M8

t-Butylester 3-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-3-oxopropionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z ethyl-3-(2-methylimidazol-1-yl)-benzoátu [RO-69-7480/000, připraví se reakcí ethyl-3-aminobenzoátu s hydrochloridem ethylacetimidátu v EtOH při 0 °C a přímou reakcí s diethylacetalem aminoacetaldehydu v EtOH při 23 °C a pak se přidá koncentrovaná H_2SO_4 a směs se zahřívá k varu] reakcí s t-butylacetátem lithným obecným postupem M (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě hnědého oleje (9,66 g).

hmotnostní spektrum (ISN) 299 [$(M-H)^-$].

Příklad M9

t-Butylester 3-[3-(2,4-dimethylimidazol-1-yl)-fenyl]-3-oxopropionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z ethyl-3-(2,4-dimethylimidazol-1-yl)-benzoátu [RO-71-0583/000, připraví se reakcí ethyl-3-aminobenzoátu s hydrochloridem ethylacetimidátu v EtOH při 0 °C a pak přímou reakcí s dimethylacetalem 2-aminopropionaldehydu v EtOH při 23 °C a pak varem s koncentrovanou H_2SO_4] reakcí s t-butylacetátem lithným obecným postupem M (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutohnědého oleje (6,00 g).

hmotnostní spektrum (ISN) 313 [$(M-H)^-$].

Příklad M10

t-Butylester 3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z ethylesteru 2-kyanoisonikotinové kyseliny [CAS-No. 58481-14-41 reakcí s t-butylacetátem lithným obecným postupem M (metoda b)]. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle hnědé pevné látky (7,70 g).

hmotnostní spektrum (ISN) 245 [(M-H)⁻].

Příklad M11

t-Butylester 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-4-ylfenyl)-propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methyl-3-[1,2,4]triazol-4-ylbenzoátu [připraví se reakcí 3-aminobenzoové kyseliny s hydrazinhydrátem a triethylorthoformiátem v octové kyselině při 120 °C a pak esterifikací koncentrovanou H₂SO₄ ve vroucím MeOH] reakcí s t-butylacetátem lithným obecným postupem M (metoda b)]. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žlutého medu (870 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 286 [(M-H)⁻].

Příklad M12

t-Butylester 3-[3-(2-methoxymethylsulfanylimidazol-1-yl)-fenyl]-3-oxopropionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z ethyl-3-(2-methoxymethylsulfanylimidazol-1-yl)-benzoátu [připraví se esterifikací 3-(2-methoxymethylsulfanylimidazol-1-yl)-benzoové kyseliny (CAS-No. 108035-46-71 koncentrovanou H₂SO₄ v EtOH a pak reakcí s chlormethylmethyletherem a NaH v THF/DMF] reakcí s t-butylacetátem lithným obecným postupem M (metoda b)]. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžového oleje (1,82 g).

hmotnostní spektrum (EI) 362 (M^+).

Příklad M13

t-Butylester 3-[3-(2-methylsulfanylimidazol-1-yl)-fenyl]-3-oxo-propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z ethyl-3-(2-methylsulfanylimidazol-1-yl)-benzoátu [připraví se esterifikací 3-(2-methoxymethylsulfanylimidazol-1-yl)-benzoové kyseliny [CAS-No. 108035-46-7] koncentrovanou H_2SO_4 v EtOH a pak reakcí s methyljodidem a NaH v THF/DMF] reakcí s t-butylacetátem lithným obecným postupem M (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle hnědého oleje (4,41 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 333 [$(M+H)^+$].

Příklad M14

t-Butylester 3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)-fenyl]-3-oxopropionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z ethyl-3-(3-methylisoxazol-5-yl)-benzoátu [připraví se reakcí ethyl-3-ethynylbenzoátu [CAS-No. 178742-95-5] se směsí NCS, acetaldoximu, Et_3N a katalytického množství pyridinu v $CHCl_3$ při 50 °C podle publikace Tetrahedron 1984, 40, 2983-2988] reakcí s t-butylacetátem lithným obecným postupem M (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (2,54 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 302 [$(M+H)^+$];

teplota tání 50-56 °C.

Příklad M15

Ethylester 3-oxo-3-(3-tetrazol-1-ylfenyl)-propionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-tetrazol-1-ylbenzoové kyseliny [CAS-No. 204196-80-5] aktivací ethylchlor-

formiátem/ Et_3N a reakcí s draselnou solí ethylmalonátu, Et_3N a MgCl_2 v CH_3CN obecným postupem M (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (211 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 260 (M^+).

Příklad M16

Ethylester 3-(3-chlorthiofen-2-yl)-3-oxopropionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-chlor-2-thiofenkarbonylchloridu [CAS-No. 86427-02-3] reakcí s draselnou solí ethylmalonátu, Et_3N a MgCl_2 v CH_3CN obecným postupem M (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě hnědého oleje (6,84 g).

hmotnostní spektrum (EI) 232 (M^+) a 234 [$(\text{M}+2)^+$].

Příklad M17

t-Butylester 3-(5-kyanothiofen-2-yl)-3-oxopropionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z ethyl-5-kyano-2-thiofenkarboxylátu [CAS-No. 67808-35-9] reakcí s t-butylacetátem lithným obecným postupem M (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (6,66 g).

hmotnostní spektrum (EI) 251 (M^+);

teplota tání 78 °C.

Příklad M18

Ethylester 3-(5-kyano-2-fluorfenyl)-3-oxopropionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-kyano-2-fluorbenzoylchloridu [připraví z odpovídající kyseliny [CAS-No. 146328-87-21 reakcí s SOCl_2 a katalytickým množstvím DMF v toluenu při 80 °C] reakcí s draselnou solí ethylmalonátu, Et_3N a MgCl_2 v CH_3CN obecným postupem M (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (3,85 g).

hmotnostní spektrum (EI) 235 (M^+);
teplota tání 55-60 °C.

Příklad M19

t-Butylester 3-(2-imidazol-1-ylthiazol-4-yl)-3-oxopropionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z ethyl-2-imidazol-1-yl-thiazol-4-karboxylátu [CAS-No. 256420-32-3] reakcí s t-butylacetátem lithným obecným postupem M (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžového oleje (12,0 g).

Příklad M20

t-Butylester 3-[2-(4-methylimidazol-1-yl)-thiazol-4-yl]-3-oxopropionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z ethyl-2-(4-methylimidazol-1-yl)-thiazol-4-karboxylátu [připraví z ethyl-2-amino-4-thiazolkarboxylátu (CAS-No. 1256420-32-31) syntetickou sekvencí: 1) NaH, 2-isothiokyanato-1,1-dimethoxypropan, DMF, 23 °C; 2) vodná H_2SO_4 , zahřívání k varu; 3) EtOH, koncentrovaná H_2SO_4 , 23 °C; 4) 30% H_2O_2 , HOAc, 23 °C] reakcí s t-butylacetátem lithným obecným postupem M (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě hnědého oleje (8,73 g).

hmotnostní spektrum (EI) 307 (M^+).

Příklad M21

t-Butylester 3-[3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-fenyl]-3-oxopropionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z ethyl-3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)benzoátu [CAS-NO. 168422-44-4] reakcí s t-butylacetátem lithným obecným postupem M (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté kapaliny (1,26 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 301,3 [(M+H)⁺].

Následující příklady se týkají přípravy 6-aryl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onů (obecný vzorec VII), které slouží jako stavební bloky syntézy cílových sloučenin (syntetické schéma H).

Obecný postup N

Příprava 6-aryl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onů

Metoda a)

6-Aryl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-ony se připraví z 3-aryl-3-oxopropionových kyselin a katalytického množství koncentrované H₂SO₄ nebo trifluoroctové kyseliny (TFA) v isopropenylacetátu při 23 °C podle publikace Chem. Farm. Bul. 1983, 31, 1896. Koncové produkty se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/EtOAc.

Metoda b)

6-Aryl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-ony se připraví z t-butyl-3-aryl-3-oxopropionátů reakcí s trifluoracetanhydridem (TFAA) ve směsi trifluoroctové kyseliny a acetonu při 23 °C podle publikace Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2253. Finální produkty se v případě potřeby chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/EtOAc.

Příklad N1

2,2-Dimethyl-6-thiofen-2-yl-[1,3]dioxin-4-on

3-Oxo-3-thiofen-2-ylpropionová kyselina se připraví z thiofen-2-karbonylchloridu (5,3 ml, 50 mmol) a bis(trimethylsilyl)-malonátu (25,6 ml, 100 mmol) a n-BuLi (1,6M v hexanu, 62,5 ml) v etheru při -60 °C až 0 °C obecným postupem M (metoda c2). Surový materiál (7,88 g) se převede na sloučeninu uvedenou v názvu mícháním v isopropenylacetátu a trifluoroctové kyselině

obecným postupem N (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (4,09 g).

hmotnostní spektrum (EI) 210 (M^+);

teplota tání 42 °C (rozklad).

Příklad N2

6-(3-Chlorthiofen-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-on

3-(3-Chlorthiofen-2-yl)-3-oxopropionová kyselina se připraví z 3-chlorthiofen-2-karbonylchloridu (7,82 g, 43,2 mmol) a bis-(trimethylsilyl)malonátu (11,6 ml, 45,4 mmol) a Et_3N (12,65 ml, 90,7 mmol) a LiBr (3,53 g, 47,5 mmol) v CH_3CN při 0 °C obecným postupem M (metoda c1). Surový materiál (5,69 g) se převede na sloučeninu uvedenou v názvu mícháním v isopropenylacetátu a koncentrované H_2SO_4 obecným postupem N (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (2,3 g).

hmotnostní spektrum (EI) 244 (M^+) a 246 [$(M+2)^+$];
teplota tání 88-89 °C (rozklad).

Příklad N3

6-(3-Kyanothiofen-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-on

3-(3-Kyanothiofen-2-yl)-3-oxopropionová kyselina se připraví z 3-kyanothiofen-2-karbonylchloridu (24,33 g, 140,6 mmol), bis-(trimethylsilyl)malonátu (38,0 ml, 147,7 mmol), Et_3N (41 ml, 295,4 mmol) a LiBr (13,5 g, 154,7 mmol) v CH_3CN při 0 °C obecným postupem M (metoda c1). Surový materiál (24,8 g) se převede na sloučeninu uvedenou v názvu mícháním v isopropenylacetátu a koncentrované H_2SO_4 obecným postupem N (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (5,6 g).

hmotnostní spektrum (EI) 235 (M^+);

teplota tání 116-120 °C (rozklad).

Příklad N4

3-(2,2-Dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitril

3-(3-Kyanofenyl)-3-oxopropionová kyselina se připraví z 3-kyanobenzoylchloridu (828 mg, 5 mmol) a bis(trimethylsilyl)malonátu (2,56 ml, 10 mmol) a n-BuLi (1,6M v hexan, 6,25 ml) v etheru při -60 °C až 0 °C obecným postupem M (metoda c2). Surový materiál (1,04 g) se převede na sloučeninu uvedenou v názvu mícháním v isopropenylacetátu a trifluoroctové kyselině obecným postupem N (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (0,8 g).

hmotnostní spektrum (EI) 229 (M^+);

teplota tání 138 °C (rozklad).

Příklad N5

2,2-Dimethyl-6-(3-trifluormethylfenyl)-[1,3]dioxin-4-on

3-Oxo-3-(3-trifluormethylfenyl)-propionová kyselina se připraví z 3-trifluormethylbenzoylchloridu (10 ml, 67,6 mmol), bis(trimethylsilyl)malonátu (18,2 ml, 71 mmol), Et₃N (20 ml, 142 mmol) a LiBr (6,46 g, 74,4 mmol) v CH₃CN při 0 °C obecným postupem M (metoda c1). Surový materiál (7,0 g z celkem získaných 15,4 g) se převede na sloučeninu uvedenou v názvu mícháním v isopropenylacetátu a koncentrované H₂SO₄ obecným postupem N (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (5,3 g).

hmotnostní spektrum (EI) 272 (M^+);

teplota tání 77-78 °C (rozklad).

Příklad N6

6-(3-Chlorfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-on

3-(3-Chlorfenyl)-3-oxopropionová kyselina se připraví z 3-chlorbenzoylchloridu (11 ml, 85,7 mmol), bis(trimethylsilyl)-

malonátu (23,0 ml, 90,0 mmol), Et₃N (25 ml, 180 mmol) a LiBr (8,19 g, 94,3 mmol) v CH₃CN při 0 °C obecným postupem M (metoda c1). Surový materiál (17,1 g) se převede na sloučeninu uvedenou v názvu mícháním v isopropenylacetátu a koncentrované H₂SO₄ obecným postupem N (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutohnědé pevné látky (8,0 g).

hmotnostní spektrum (EI) 238 (M⁺) a 240 ((M+2)⁺);
teplota tání 87-88 °C (rozklad).

Příklad N7

6-(3-Jodfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-on

3-(3-Jodfenyl)-3-oxopropionová kyselina se připraví z 3-jodbenzoylchloridu (21,0 g, 78,8 mmol), bis(trimethylsilyl)-malonátu (21,0 ml, 82,8 mmol), Et₃N (23 ml, 165,5 mmol) a LiBr (7,54 g, 86,7 mmol) v CH₃CN při 0 °C obecným postupem M (metoda c1). Surový materiál (21,9 g) se převede na sloučeninu uvedenou v názvu mícháním v isopropenylacetátu a koncentrované H₂SO₄ obecným postupem N (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (9,6 g).

hmotnostní spektrum (EI) 330 (M⁺);
teplota tání 79-80 °C (rozklad).

Příklad N8

2,2-Dimethyl-6-(3-trifluormethoxyfenyl)-[1,3]dioxin-4-on

3-Oxo-3-(3-trifluormethoxyfenyl)-propionová kyselina se připraví z 3-trifluormethoxybenzoylchloridu, bis(trimethylsilyl)malonátu, Et₃N a LiBr v CH₃CN při 0 °C obecným postupem M (metoda c1). Surový materiál se převede na sloučeninu uvedenou v názvu mícháním v isopropenylacetát a koncentrované H₂SO₄ obecným postupem N (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (2,27 g).

hmotnostní spektrum (EI) 288 (M^+);
teplota tání 49-54 °C (rozklad).

Příklad N9

2,2-Dimethyl-6-pyridin-4-yl-[1,3]dioxin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-oxo-3-pyridin-4-ylpropionové kyseliny [připraví z 4-acetylpyridinu, methylkarbonátu hořečnatého a CO_2 v DMF při 120 °C podle publikace *Journal of Antibiotics* 1978, 31, 1245] reakcí s acetonem, trifluoroctovou kyselinou a trifluoracetanhydridem obecným postupem N (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě bílé pevné látky (1,3 g).

hmotnostní spektrum (EI) 205 (M^+)

Příklad N10

6-(3-Imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-on

3-(3-Imidazol-1-ylfenyl)-3-oxo-propionová kyselina se připraví z hydrochloridu 3-(1H-imidazol-1-yl)benzoylchloridu [připraví se reakcí 3-(1H-imidazol-1-yl)benzoové kyseliny, *J. Med. Chem.* 1987, 30, 1342; CAS-NO. [108035-47-8] s $SOCl_2$], bis(trimethylsilyl)malonátu, Et_3N a LiBr v CH_3CN při 0 °C obecným postupem M (metoda c1). Surový materiál se převede na sloučeninu uvedenou v názvu mícháním v isopropenylacetátu a koncentrované H_2SO_4 obecným postupem N (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové polotuhé látky (617 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 270 (M^+).

Příklad N11

2,2-Dimethyl-6-(3-methoxyfenyl)-[1,3]dioxin-4-on

3-(3-Methoxyfenyl)-3-oxopropionová kyselina se připraví z 3-methoxybenzoylchloridu (10,3 g, 60,4 mmol), bis(trimethylsilyl)-

malonátu (16,2 ml, 63,4 mmol), Et₃N (17,7 ml, 127 mmol) a LiBr (5,77 g, 66,4 mmol) v CH₃CN při 0 °C obecným postupem M (metoda c1). Surový materiál (6,38 g) se převede na sloučeninu uvedenou v názvu mícháním v isopropenylacetátu a koncentrované H₂SO₄ obecným postupem N (metoda a). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutého oleje (640 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 235 [(M+H)⁺] a 252 [(M+NH₄)⁺]

Příklad N12

2,2-Dimethyl-6-(3-nitrofenyl)-[1,3]dioxin-4-on

t-Butylester 3-(3-nitrofenyl)-3-oxopropionové kyseliny se připraví z 3-nitrobenzoylchlorid (2,71 g, 14,6 mmol), draselné soli t-butylmalonátu (6,0 g, 30,0 mmol), Et₃N (4,5 ml, 32,2 mmol) a MgCl₂ (3,48 g, 36,52 mmol) v CH₃CN obecným postupem M (metoda a). Surový materiál (3,98 g) se převede mícháním v trifluoroctové kyselině/acetonu s anhydridem trifluoroctové kyseliny obecným postupem N (metoda b) na sloučeninu uvedenou v názvu. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (2,76 g).

hmotnostní spektrum (EI) 249 (M⁺);

teplota tání 110-117 °C.

Příklad N13

2,2-Dimethyl-6-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)-[1,3]dioxin-4-on

t-Butylester 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-ylfenyl)-propionové kyseliny [RO-69-3506/000] se připraví z methylesteru 3-[1,2,4]-triazol-1-ylbenzoové kyseliny [CAS-No. 167626-27-9] reakcí s t-butylacetátem lithným obecným postupem M (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze sloučeniny uvedené v příkladu M6 mícháním v trifluoroctové kyselině/acetonu s anhydridem trifluoroctové kyseliny obecným postupem N (metoda

b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (539 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 271 (M^+).

Příklad N14

6-(2-Imidazol-1-ylpyridin-4-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru 3-(2-imidazol-1-ylpyridin-4-yl)-3-oxo-propionové kyseliny (příklad M5) mícháním v trifluoroctové kyselině/acetonu s anhydridem trifluoroctové kyseliny obecným postupem N (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě hnědé pevné látky (10,8 g).

hmotnostní spektrum (EI) 271 (M^+);

teplota tání 151 °C (rozklad).

Příklad N15

2,2-Dimethyl-6-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-[1,3]dioxin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru 3-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-3-oxopropionové kyseliny (příklad M8) mícháním v trifluoroctové kyselině/acetonu s anhydridem trifluoroctové kyseliny obecným postupem N (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě béžové pevné látky (2,13 g).

hmotnostní spektrum (EI) 284 (M^+);

teplota tání 122 °C.

Příklad N16

4-(2,2-Dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-pyridin-2-karbonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru 3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxo-propionové kyseliny (příklad M10) mícháním v trifluoroctové kyselině/acetonu s anhydridem trifluoroctové kyseliny obecným postupem N (metoda b). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě hnědé pevné látky (3,30 g).

hmotnostní spektrum (EI) 230 (M^+);

teplota tání 132 °C (rozklad).

Následující příklady se týkají regioselektivní přípravy 4,8-diaryl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-onů, respektive 4-aryl-8-arylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-onů a 8-aryl-4-aryl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-onů (syntetické schéma A):

Obecný postup O

Příprava t-butylesterů {2-[3-aryl-3-oxopropionylamino]-4-aryl-fenyl}-karbamových kyselin reakcí t-butylesterů (2-amino-4-aryl-fenyl)-karbamových kyselin s ethyl-3-aryl-3-oxopropionáty nebo 6-aryl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-ony; a také 3-aryl-N-(2-nitro-4-aryl-fenyl)-3-oxo-propionamidů reakcí 2-nitro-4-aryl-fenylaminů s 6-aryl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-ony

Směs t-butylesteru (2-amino-4-aryl-fenyl)-karbamové kyseliny nebo 2-nitro-4-aryl-fenylaminu (1,0 mmol) a přebytku (1,2-1,5 mmol) ethyl-3-aryl-3-oxopropionátu [připraví se z chloridu arylkyseliny a draselné soli ethylmalonátu, Et_3N a $MgCl_2$ v CH_3CN při 23 °C podle publikace *Synthesis* 1993, 290] nebo 6-aryl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu se zahřívá k varu v toluenu (8 ml) dokud tenkovrstvá chromatografie neprokáže úplné vymizení aminu. Roztok se nechá ochladnout na 23 °C, přičemž produkt obecně krystalizuje (v případě, že nekrystalizuje, se přidá hexan). Pevná látka se oddělí filtrací, promyje se etherem nebo směsí ether/hexan a vysuší se ve vakuu za získání t-butylesteru {2-[3-aryl-3-oxopropionylamino]-4-aryl-fenyl}-karbamové kyseliny nebo 3-aryl-N-(2-nitro-4-aryl-fenyl)-3-oxopropionamidu, který se

přímo použije v dalším kroku, nebo se v případě potřeby čistí rekrystalizací nebo chromatograficky na silikagelu.

Příklad 01

t-Butylester {2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-4-jod-5-thiomorfolin-4-ylfenyl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-amino-4-jod-5-thiomorfolin-4-ylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad L; 653 mg, 1,5 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 690 mg, 2,25 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (629 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 607 [(M+H)⁺].

Příklad 02

t-Butylester {2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-4-jod-5-morfolin-4-ylfenyl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-amino-4-jod-5-morfolin-4-ylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad L2; 690 mg, 1,65 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 566 mg, 2,47 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (523 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 591 [(M+H)⁺] a 613 [(M+Na)⁺].

Příklad 03

t-Butylester {2-chlor-5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-chlorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L6; 652 mg, 2,05 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-ben-

zonitrilu (příklad N4; 564 mg, 2,46 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě šedobílé pevné látky (725 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 488 [(M-H)⁻].

Příklad 04

t-Butylester [2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(2-dimethylaminoethylsulfanyl)-4-fenylethynylfenylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-amino-5-(2-dimethylaminoethylsulfanyl)-4-fenylethynylfenylkarbamové kyseliny (příklad L8; 206 mg, 0,5 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 138 mg, 0,6 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (210 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 583 [(M+H)⁺];

teplota tání 88 °C.

Příklad 05

Methylester {5-t-butoxykarbonylamino-4-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2-fenylethynylfenylsulfanyl}-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methylesteru (4-amino-5-t-butoxykarbonylamino-2-fenylethynylfenylsulfanyl)-octové kyseliny (příklad L9; 534 mg, 1,3 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 358 mg, 1,56 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pěny (457 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 584 [(M+H)⁺], 601 [(M+NH₄)⁺] a 605 [(M+Na)⁺]; teplota tání 69-73 °C.

Příklad 06

Methylester {5-t-butoxykarbonylamino-4-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxo-propionylamino]-2-fenylethynylfenyl}-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methylesteru (4-amino-5-t-butoxykarbonylamino-2-fenylethynylfenyl)-octové kyseliny (příklad L10; 721 mg, 2,0 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 550 mg, 2,4 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (886 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 552 [(M+H)⁺] a 569 [(M+NH₄)⁺]; teplota tání 138 °C.

Příklad 07

t-Butylester [2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(2-methoxyethoxy)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-amino-5-(2-methoxyethoxy)-4-fenylethynylfenyl]karbamové kyseliny (příklad L1; 415 mg, 1,09 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 373 mg, 1,63 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (137 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 554 [(M+H)⁺], 571 [(M+NH₄)⁺] a 576 [(M+Na)⁺]; teplota tání 175-176 °C.

Příklad 08

t-Butylester {2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-methoxy-4-fenylethynylfenyl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-amino-5-methoxy-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad L12; 338 mg, 1,0 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 252 mg, 1,1 mmol) obecným po-

stupem 0. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (388 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 510 $[(M+H)^+]$, 527 $[(M+NH_4)^+]$ a 532 $[(M+Na)^+]$; teplota tání 169 °C.

Příklad 09

Methylester 5-t-butorykarbonylamino-4-[3-(3-kyano-fenyl)-3-oxo-propionylamino]-2-fenylethynylbenzoové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methylesteru 4-amino-5-t-butoxykarbonylamino-2-fenylethynylbenzoové kyseliny (příklad L14; 396 mg, 1,08 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 273 mg, 1,19 mmol) obecným postupem 0. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě šedobílé pevné látky (540 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 538 $[(M+H)^+]$, 555 $[(M+NH_4)^+]$ a 560 $[(M+Na)^+]$; teplota tání 158 °C (rozklad).

Příklad 010

t-Butylester {2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-morfolin-4-yl-4-fenylethynylfenyl}karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-amino-5-morfolin-4-yl-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad L12; 483 mg, 1,23 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 422 mg, 1,84 mmol) obecným postupem 0. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni oranžové látky (375 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 565 $[(M+H)^+]$ a 587 $[(M+Na)^+]$.

Příklad 011

t-Butylester [2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]1-ethoxy}-ethoxy)-4-fenyl-ethynylfenylkarbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-amino-5-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad L15; 514 mg, 1,0 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-(1,3)dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 344 mg, 1,5 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (353 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 686 [(M+H)⁺] a 703 [(M+NH₄)⁺]; teplota tání 135-136 °C.

Příklad 012

t-Butylester {5-t-butoxykarbonylamino-4-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2-fenylethynylfenoxy}-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (4-amino-5-t-butoxykarbonylamino-2-fenylethynylfenoxy)-octové kyseliny (příklad L16; 877 mg, 2,0 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 504 mg, 2,2 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (723 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 610 [(M+H)⁺], 627 [(M+NH₄)⁺] a 632 [(M+Na)⁺]; teplota tání 95 °C.

Příklad 013

t-Butylester {5-kyanomethyl-2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-4-fenylethynylfenyl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-amino-5-kyanomethyl-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (pří-

klad L17; 298 mg, 0,86 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 218 mg, 0,95 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (299 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 519 $[(M+H)^+]$, 536 $[(M+NH_4)^+]$ a 541 $[(M+Na)^+]$; teplota tání 98 °C.

Příklad 014

t-Butylester [2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-amino-5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad L18; 393 mg, 0,87 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 301 mg, 1,31 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfní oranžové látky (268 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 621 $[(M+H)^+]$.

Příklad 015

t-Butylester [2-[3-(3-jodfenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(2-methoxyethoxy)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-amino-5-(2-methoxyethoxy)-4-fenylethynylfenyl]karbamové kyseliny (příklad L1; 840 mg, 2,2 mmol) a 6-(3-jodfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N7; 780 mg, 2,36 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě bílé pevné látky (1,3 g).

hmotnostní spektrum (ISP) 655 $[(M+H)^+]$, 672 $[(M+NH_4)^+]$, 677 $[(M+Na)^+]$ a 693 $[(M+K)^+]$; teplota tání 172 °C.

Příklad O16

t-Butylester [2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-amino-5-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad L20; 439 mg, 1,0 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 345 mg, 1,5 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (275 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 610 $[(M+H)^+]$, 627 $[(M+NH_4)^+]$ a 632 $[(M+Na)^+]$; teplota tání 132-134 °C.

Příklad O17

Methylester 5-t-butoxykarbonylamino-4-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2-jodbenzoové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methylesteru 4-amino-5-t-butoxykarbonylamino-2-jodbenzoové kyseliny (příklad L21; 395 mg, 1,0 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 254 mg, 1,1 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě meruňkově zbarvené pevné látky (435 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 564 $[(M+H)^+]$, 581 $[(M+NH_4)^+]$ a 586 $[(M+Na)^+]$; teplota tání 162-166 °C.

Příklad O18

t-Butylester [2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(2-methoxyethoxy)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-amino-5-(2-methoxyethoxy)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad L1; 191 mg, 0,5 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-

dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 135 mg, 0,5 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle hnědé voskovité pevné látky (206 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 593 [(M-H)⁻];
teplota tání 122-129 °C.

Příklad O19

t-Butylester [RS]-[2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-4-fenylethynyl]-fenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [RS]-[2-amino-5-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-4-fenylethynyl-fenyl]-karbamové kyseliny (příklad L22; 346 mg, 0,82 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 206 mg, 0,9 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (433 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 594 [(M-H)⁺];
teplota tání 181 °C.

Příklad O20

t-Butylester {2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-ethoxymethyl-4-fenylethynylfenyl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-amino-5-ethoxymethyl-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad L23; 130 mg, 0,35 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 80 mg, 0,35 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni žluté látky (148 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 538 [(M-H)⁺].

Příklad 021

5-t-Butoxykarbonylamino-4-[3-(3-kyano-fenyl)-3-oxopropionyl-amino]-2-fenylethynylbenzylester 2,2-dimethylpropionové kyseliny.

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 4-amino-5-t-butoxykarbonylamino-2-fenylethynylbenzylesteru 2,2-dimethylpropionové kyseliny (příklad L24; 155 mg, 0,37 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 94 mg, 0,41 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfní světle oranžové látky (184 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 611 [(M+NH₄)⁺]

Příklad 022

t-Butylester (RS)-[2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionyl-amino]-4-fenylethynyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-fenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-[2-amino-4-fenylethynyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-fenyl]-karbamové kyseliny (příklad L25) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfní žluté látky (267 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 635 [(M+H)⁺].

Příklad 023

t-Butylester [2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(4-methoxypiperidin-1-yl)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-amino-5-(4-methoxypiperidin-1-yl)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad L26; 236 mg, 0,56 mmol) a 6-(3-imidazol-

1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 151 mg, 0,56 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni žluté látky (253 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 634 $[(M+H)^+]$.

Příklad 024

t-Butylester [2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(4-methoxypiperidin-1-yl)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-amino-5-(4-methoxypiperidin-1-yl)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad L26; 224 mg, 0,53 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 125 mg, 0,53 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pěny (274 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 591 $[(M-H)^-]$;
teplota tání 97-100 °C.

Příklad 025

t-Butylester {5-kyanomethoxy-2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-4-fenylethynylfenyl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-amino-5-kyanomethoxy-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad L27) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni žluté látky (169 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 576 $[(M+H)^+]$.

Příklad 026

t-Butylester {5-kyanomethoxy-2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-4-fenylethynylfenyl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-amino-5-kyanomethoxy-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad L27; 80 mg, 0,22 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 55 mg, 0,24 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorf- ní žluté látky (96 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 533 [(M-H)⁻].

Příklad 027

t-Butylester (RS)-[4-(4-fluorfenylethynyl)-2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-fenyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-[2-amino-4-(4-fluorfenylethynyl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)-fenyl]karbamové kyseliny (příklad L28) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorf- ní žluté látky (990 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 651 [(M-H)⁻].

Příklad 028

t-Butylester (RS)-(4-(4-Fluorfenylethynyl)-2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxo-propionylamino]-5-{methyl-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethyl]-amino}-fenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-(2-amino-4-(4-fluor-fenylethynyl)-5-{methyl-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethyl]amino}-fenyl)-karbamové kyseliny (příklad L29; 242 mg, 0,5 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 135 mg, 0,5 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorf- ní žluté látky (198 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 694 [(M-H)⁻]

Příklad 029

t-Butylester {5-(4,4-diethoxypiperidin-1-yl)-2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-4-fenylethynylfenyl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-amino-5-(4,4-diethoxypiperidin-1-yl)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad L18; 321 mg, 0,67 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 240 mg, 0,89 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pěny (295 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 692 [(M+H)⁺].

Příklad 030

t-Butylester (RS)-{2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-4-fenylethynyl-5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethoxy]-fenyl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-{2-amino-4-fenylethynyl-5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethoxy]-fenyl}-karbamové kyseliny (příklad L30; 346 mg, 0,76 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 300 mg, 1,11 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pěny (196 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 665 [(M+H)⁺].

Příklad 031

t-Butylester (RS)-{4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-2-[4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-piperidin-1-yl]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-[2-amino-4-(4-fluorfenylethynyl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)-fenyl]-karbamové kyseliny (příklad L28) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (282 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 698 [(M+H)⁺];
teplota tání 129-132 °C.

Příklad 032

t-Butylester {5-(2-t-butoxyethoxy)-4-(4-fluorfenylethynyl)-2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-fenyl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-amino-5-(2-t-butoxyethoxy)-4-(4-fluorfenylethynyl)-fenylkarbamové kyseliny (příklad L32; 560 mg, 1,27 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 413 mg, 1,53 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (507 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 655 [(M+H)⁺];
teplota tání 62-65 °C.

Příklad 033

t-Butylester (RS)-(4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-2-{4-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethoxy]-piperidin-1-yl}-bifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-(5-amino-4'-fluor-2-{4-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethoxy]-piperidin-1-yl}-bifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L33) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (473 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 742 [(M+H)⁺];
teplota tání 57-58 °C.

Příklad 034

t-Butylester (RS)-[4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxo-propionylamino]-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-[5-amino-4'-fluor-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad L34) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (330 mg).

Příklad 035

t-Butylester {2-kyanomethoxy-4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-kyanomethoxy-4'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L35; 190 mg, 0,53 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 164 mg, 0,61 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutého medu (90 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 570 [(M+H)⁺]

Příklad 036

t-Butylester {2-dimethylaminomethyl-4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxo-propionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-dimethylaminomethyl-4'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L36) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-

[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (329 mg).

Příklad 037

t-Butylester {2-(2,2-dimethyltetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrol-5-yl)-4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-amino-2-(2,2-dimethyltetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrol-5-yl)-4'-fluorbifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad L37; 465 mg, 1,05 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 314 mg, 1,16 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfnní žluté látky (540 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 654 [(M-H)⁻].

Příklad 038

t-Butylester {4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-2-methoxybifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-4'-fluor-2-methoxybifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L38; 332 mg, 1,0 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 270 mg, 1,0 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfnní hnědé látky (328 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 543 [(M-H)⁻].

Příklad 039

t-Butylester {2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-amino-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-4'-fluorbifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad L39; 444 mg, 1,0 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 321 mg, 1,19 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě hnědé pevné látky (457 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 654 [(M-H)⁻];
teplota tání 110-115 °C (rozklad).

Příklad 040

t-Butylester {4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-2-methylbifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-4'-fluor-2-methylbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L40; 316 mg, 1,0 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 297 mg, 1,1 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfnní žluté látky (361 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 529 [(M+H)⁺].

Příklad 041

t-Butylester {4-t-butoxykarbonylamino-4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-bifenyl-2-yloxy}1-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-4-t-butoxykarbonylamino-4'-fluorbifenyl-2-yloxy)-octové kyseliny (příklad L41; 1,4 g, 3,24 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 885 mg, 3,27 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle hnědé pevné látky (759 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 645 [(M+H)⁺];
teplota tání 82-85 °C.

Příklad 042

t-Butylester {2-chlor-4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-chlor-4'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L42; 168 mg, 0,5 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 252 mg, 0,93 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (156 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 547 [(M-H)⁻].

Příklad 043

t-Butylester [4'-fluor-5-(3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino)-2-(2-methoxyethoxy)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-amino-4'-fluor-2-(2-methoxyethoxy)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad L43; 188 mg, 0,5 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 260 mg, 0,96 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (218 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 589 [(M+H)⁺];

teplota tání 61-63 °C.

Příklad 044

t-Butylester {2-(2-t-butoxyethoxy)-4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-amino-2-(2-t-butoxyethoxy)-4'-fluorbifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad L44; 209 mg, 0,5 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 135 mg, 0,5 mmol)

obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě béžové pevné látky (194 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 631 [(M+H)⁺];

teplota tání 101 °C.

Příklad O45

t-Butylester [4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-amino-4'-fluor-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad L45; 130 mg, 0,34 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 92 mg, 0,34 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfní žluté látky (86 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 600 [(M+H)⁺].

Příklad O46

t-Butylester {4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-2-methoxy-2'-methylbifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-4'-fluor-2-methoxy-2'-methylbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L46; 173 mg, 0,5 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 199 mg, 1,47 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (182 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 559 [(M+H)⁺];

teplota tání 99-102 °C.

Příklad 047

t-Butylester {2-t-butoxy-4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-t-butoxy-4'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L47; 187 mg, 0,5 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 135 mg, 0,5 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni žluté látky (237 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 585 [(M-H)⁻].

Příklad 048

t-Butylester {2-t-butoxy-2'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-t-butoxy-2'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L48; 187 mg, 0,5 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 135 mg, 0,5 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni žluté látky (234 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 585 [(M-H)⁻]

Příklad 049

t-Butylester (RS)-{4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-2-[(R)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-{5-amino-4'-fluor-2-[(R)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad L49; 236 mg, 0,5 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 200 mg, 0,74 mmol) obecným postupem O.

Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (188 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 684 [(M+H)⁺];

teplota tání 99-103 °C.

Příklad 050

t-Butylester {2'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-2-methoxybifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2'-fluor-2-methoxybifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L50; 159 mg, 0,5 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 135 mg, 0,5 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni žluté látky (199 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 543 [(M-H)⁻].

Příklad 051

t-Butylester {2-t-butoxy-5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-4'-fluorbifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-t-butoxy-4'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L47; 187 mg, 0,5 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 126 mg, 0,55 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni světle růžové látky (196 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 546 [(M+H)⁺].

Příklad 052

t-Butylester {2-t-butoxy-5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2'-fluorbifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-t-butoxy-2'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L48; 187 mg, 0,5 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 126 mg, 0,55 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni světle růžové látky (197 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 546 [(M+H)⁺].

Příklad 053

t-Butylester {5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2'-fluor-2-methoxybifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2'-fluor-2-methoxybifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L50; 112 mg, 0,35 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 80 mg, 0,35 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pěny (131 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 502 [(M-H)⁻].

Příklad 054

t-Butylester (2'-fluor-2-methoxy-5-{3-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-3-oxopropionylamino}-bifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2'-fluor-2-methoxybifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L50; 249 mg, 0,75 mmol) a 3-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl-3-oxopropionové kyseliny (příklad M8; 275 mg, 0,92 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (312 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 559 [(M+H)⁺];

teplota tání 83-86 °C.

Příklad 055

t-Butylester {5-[3-(5-kyanothiofen-2-yl)-3-oxo-propionylamino]-2'-fluor-2-methoxybifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2'-fluor-2-methoxybifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L50; 166 mg, 0,5 mmol) a t-butylesteru 3-(5-kyanothiofen-2-yl)-3-oxopropionové kyseliny (příklad M17; 138 mg, 0,55 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (244 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 510 [(M+H)⁺];
teplota tání 200 °C (rozklad).

Příklad 056

t-Butylester {2'-fluor-2-methoxy-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-4-ylfenyl)-propionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2'-fluor-2-methoxybifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L50; 166 mg, 0,5 mmol) a ethylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-4-ylfenyl)-propionové kyseliny (příklad M1; 260 mg, 1,0 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutého medu (70 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 546 [(M+H)⁺].

Příklad 057

t-Butylester {5-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-2'-fluor-2-methoxybifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2'-fluor-2-methoxybifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L50) a t-butylesteru 3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionové kyseliny (příklad M10) obecným postupem O. Sloučenina

uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (189 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 522 $[(M+NH_4)^+]$

Příklad 058

t-Butylester (2-t-butoxy-4'-fluor-5-{3-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-3-oxopropionylamino})-bifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-t-butoxy-4'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L47; 140 mg, 0,37 mmol) a t-butylesteru 3-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-3-oxopropionové kyseliny (příklad M8; 111 mg, 0,37 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni žluté látky (139 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 601 $[(M+H)^+]$.

Příklad 059

t-Butylester {5-[3-(5-kyano-2-fluorfenyl)-3-oxopropionylamino]-2'-fluor-2-methoxybifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2'-fluor-2-methoxybifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L50; 166 mg, 0,5 mmol) a ethylesteru 3-(5-kyano-2-fluorfenyl)-3-oxopropionové kyseliny (příklad M18; 141 mg, 0,6 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni žluté látky (165 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 522 $[(M+H)^+]$.

Příklad 060

t-Butylester (2-t-butoxy-5-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-4'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-t-butoxy-4'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L47; 140 mg, 0,37 mmol) a t-butylesteru 3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionové kyseliny (příklad M10; 91 mg, 0,37 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfnní žluté látky (164 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 547 [(M+H)⁺].

Příklad 061

t-Butylester {2-t-butoxy-2'-fluor-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenylyl)-propionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-t-butoxy-2'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L48; 187 mg, 0,5 mmol) a ethylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenylyl)-propionové kyseliny (příklad M2; 180 mg, 0,69 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (257 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 588 [(M+H)⁺];

teplota tání 47-50 °C.

Příklad 062

t-Butylester [5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-2'-fluorbifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-amino-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-2'-fluorbifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad L51; 222 mg, 0,5 mmol) a t-butylesteru 3-(3-kyanofenyl)-3-oxo-propionové kyseliny (příklad M3; 182 mg, 0,8 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfnní žluté látky (258 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 615 [(M+H)⁺].

Příklad 063

t-Butylester {2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-2'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-amino-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-2'-fluorbifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad L51; 222 mg, 0,5 mmol) a 6-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N10; 135 mg, 0,5 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfnní žluté látky (294 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 656 [(M+H)⁺].

Příklad 064

t-Butylester (2-t-butoxy-2'-fluor-5-{3-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-3-oxopropionylamino}-bifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-t-butoxy-2'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L48; 187 mg, 0,5 mmol) a 2,2-dimethyl-6-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N15; 142 mg, 0,5 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfnní žluté látky (234 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 601 [(M+H)⁺].

Příklad 065

t-Butylester {2-t-butoxy-5-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-2'-fluorbifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-t-butoxy-2'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L48; 187 mg, 0,5 mmol) a 4-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-pyridin-2-karbonitrilu (příklad N16; 115

mg, 0,5 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni žluté látky (216 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 547 [(M+H)⁺]

Příklad 066

t-Butylester (2-t-butoxy-2'-fluor-5-{3-[3-(2-methylsulfanyl-imidazol-1-yl)-fenyl]-3-oxopropionylamino}-bifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-t-butoxy-2'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L48; 187 mg, 0,5 mmol) a t-butylesteru 3-[3-(2-methylsulfanylimidazol-1-yl)-fenyl-3-oxo-propionové kyseliny (příklad M13; 211 mg, 0,63 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (260 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 631 [(M-H)⁻];

teplota tání 59-62 °C.

Příklad 067

t-Butylester {5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2',5'-difluor-2-methoxybifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2',5'-difluor-2-methoxybifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L52; 175 mg, 0,5 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 115 mg, 0,5 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni žluté látky (136 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 522 [(M+H)⁺].

Příklad 068

t-Butylester {2',5'-difluor-2-methoxy-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-propionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2',5'-difluor-2-methoxybifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L52; 175 mg, 0,5 mmol) a ethylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-propionové kyseliny (příklad mg; 130 mg, 0,5 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni světle žluté látky (185 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 562 [(M-H)⁻].

Příklad 069

t-Butylester {2-t-butoxy-5-[3-(3-kyanothiofen-2-yl)-3-oxopropionylamino]-2'-fluorbifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-t-butoxy-2'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L48; 187 mg, 0,5 mmol) a 6-(3-kyanothiofen-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-onu (příklad N3; 130 mg, 0,55 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutého oleje (278 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 550 [(M-H)⁻].

Příklad 070

t-Butylester {2-t-butoxy-5-[3-(5-kyanothiofen-2-yl)-3-oxopropionylamino]-2'-fluorbifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-t-butoxy-2'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L48; 187 mg, 0,5 mmol) a t-butylesteru 3-(5-kyanothiofen-2-yl)-3-oxopropionové kyseliny (příklad M17; 138 mg,

0,55 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni žluté látky (268 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 550 [(M-H)⁻].

Příklad 071

t-Butylester {2-t-butoxy-4'-fluor-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-propionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-t-butoxy-4'-fluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L47; 187 mg, 0,5 mmol) a ethylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-propionové kyseliny (příklad M2; 156 mg, 0,6 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutého medu (198 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 588 [(M+H)⁺].

Příklad 072

t-Butylester [5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2'-fluor-2-(2-methoxyethoxy)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-amino-2'-fluor-2-(2-methoxyethoxy)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad L53) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (188 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 548 [(M+H)⁺].

Příklad 073

t-Butylester (RS)-[5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2'-fluor-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-[5-amino-2'-fluor-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-

bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad L54) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (155 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 548 $[(M+NH_4)^+]$

Příklad 074

t-Butylester (2'-fluor-2-(4-methoxybenzyloxy)-5-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)-fenyl]-3-oxopropionylamino}-bifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-amino-2'-fluor-2-(4-methoxybenzyloxy)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad L55; 438 mg, 1,0 mmol) a t-butylesteru 3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)-fenyl]-3-oxopropionové kyseliny (příklad M14; 301 mg, 1,0 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni světle žluté látky (561 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 666 $[(M+H)^+]$.

Příklad 075

t-Butylester {2-t-butoxy-5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2',5'-difluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-t-butoxy-2',5'-difluorbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L56; 196 mg, 0,5 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 115 mg, 0,5 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfni béžové látky (155 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 564 $[(M+H)^+]$.

Příklad 076

t-Butylester {5-t-butoxy-4-(4-fluorfenylethynyl)-2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-fenyl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-amino-5-t-butoxy-4-(4-fluorfenylethynyl)-fenyl]-karbamové kyseliny (příklad L57; 160 mg, 0,4 mmol) a t-butylesteru 3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionové kyseliny (příklad M4; 115 mg, 0,4 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě amorfní žluté látky (140 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 611 [(M+H)⁺]

Příklad 077

t-Butylester {5-t-butoxy-4-(4-fluorfenylethynyl)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-propionylamino]-fenyl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-amino-5-t-butoxy-4-(4-fluorfenylethynyl)-fenyl]-karbamové kyseliny (příklad L57; 160 mg, 0,4 mmol) a ethylesteru 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-propionové kyseliny (příklad M2; 104 mg, 0,4 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutého medu (150 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 612 [(M+H)⁺].

Obecný postup P

Příprava 4,8-diaryl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-onů, 4-aryl-8-aroyle-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-onů nebo 4-aryl-8-arylethynyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-onů

Suspenze t-butylesteru {2-[3-aryl-3-oxopropionylamino]-4-aryl-fenyl}-karbamové kyseliny nebo t-butylesteru {2-[3-aryl-3-oxopropionylamino]-4-arylethynylfenyl}-karbamové kyseliny (1,0 mmol) v CH₂Cl₂ (5 ml) [v případě potřeby lze přidat anisol nebo

1,3-dimethoxybenzen (5-15 mmol)] se nechá reagovat s trifluor-octovou kyselinou (0,5-5,0 ml) při 0 °C a míchání pak pokračuje při 23 °C, dokud tenkovrstvá chromatografie neprokáže úplné vymizení výchozí látky. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a ke zbytku se přidá malé množství etheru, což způsobí krystalizaci. Vzniklá pevná látka se míchá s nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, směs se filtruje, promyje se H₂O a etherem nebo směsí ether/hexan a vysuší se za získání sloučeniny uvedené v názvu, kterou lze v případě potřeby čistí krystalizací ze směsí THF/CH₂Cl₂/ether/hexan.

Obecný postup Q

Příprava 4-[3-(amino-4-karbonyl)-fenyl]-8-fenylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-onu Pd-katalyzovanou karbonylační aminací 4-(3-jodfenyl)-8-fenylethynyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-onu

Roztok 4-(3-jodfenyl)-8-fenylethynyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-onu (1,0 mmol), sekundárního aminu (5,0 mmol), PPh₃ (6 molárních %) nebo dppp (3 molární %), Pd(OAc)₂ (3 molární %) a Et₃N (2,0 mmol) v DMF (4 ml) se míchá při 23 °C v atmosféře CO, dokud tenkovrstvá chromatografie neprokáže úplné vymizení jodidu. Po zředění EtOAc, promytí nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného se organická fáze vysuší síranem sodným. Odstranění rozpouštědla poskytne hnědý olej, který se chromatograficky čistí na sílikagelu za eluce směsí hexan/EtOAc za získání sloučeniny uvedené v názvu.

Obecný postup R

Příprava t-butylesteru (5-hydroxy-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny Rh-katalyzovanou deallylací t-butylesteru (5-allyloxy-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny

Směs (5-allyloxy-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny, $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$ (5 molárních %), DABCO (20 molárních %) a EtOH se zahřívá 2,5 hodiny k varu podle publikace J. Org. Chem. 1973, 38, 3224. pak se přidá 5% citronová kyselina, směs se 15 míchá při 23 °C a pak se extrahuje EtOAc, promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se MgSO_4 . Odstranění rozpouštědla poskytne oranžovou pevnou látku, která se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/EtOAc za získání sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad R1

t-Butylester (5-hydroxy-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-allyloxy-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad B4), $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$ (5 molárních %) a DABCO (20 molárních %) v EtOH obecným postupem R. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky.

hmotnostní spektrum (ISN) 379 $[(\text{M}-\text{H})^-]$;

teplota tání 140 °C.

Obecný postup S

Příprava t-butylesterů 5-O-substituovaných (4-jod-2-nitrofenyl)-karbamových kyselin z t-butylesteru (5-hydroxy-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny

Směs t-butylesteru (5-hydroxy-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad R1), KHCO_3 a vhodného alkylačního činidla se míchá v DMF při 23 až °C, dokud tenkovrstvá chromatografie neprokáže úplnou konverzi. Směs se zředí EtOAc, zpracuje se pomocí 5% citronové kyseliny, nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, nasyceného roztoku chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla poskytne surový materiál, který se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí hexan/EtOAc za získání sloučeniny uvedené v názvu.

Příklad S1

t-Butylester (5-t-butoxykarbonylamino-2-jod-4-nitrofenoxy)-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-hydroxy-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad R1; 1,23 g, 3,24 mmol), KHCO_3 (0,39 g, 3,89 mmol) a t-butylbromacetátu (0,59 ml, 3,89 mmol) obecným postupem S. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (1,5 g, 94 %).

hmotnostní spektrum (ISP) 495 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 512 $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$ a 517 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$; teplota tání 103 °C.

Příklad S2

t-Butylester (5-kyanomethoxy-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-hydroxy-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad R1; 614 mg, 1,62 mmol), KHCO_3 (208 mg, 2,08 mmol) a bromacetonitrilu (0,21 ml, 3,16 mmol) obecným postupem S. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (574 mg, 85 %).

hmotnostní spektrum (ISN) 418 $[(\text{M}-\text{H})^-]$; teplota tání 125 °C.

Příklad S3

t-Butylester (RS)-{4-jod-2-nitro-5-[2-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-ethoxy]-fenyl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-hydroxy-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad R1; 760 mg, 2 mmol), KHCO_3 (260 mg, 4 mmol) a 2-(2-bromethoxy)tetrahydro-2H-pyranu (0,6 ml, 2,6 mmol) obecným postupem S. Slouče-

nina uvedená v názvu se získá ve formě oranžového oleje (804 mg, 79 %).

hmotnostní spektrum (EI) 508 (M^+).

Příklad S4

t-Butylester (5-t-butoxy-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny

Do roztoku t-butylesteru (5-hydroxy-4-jod-2-nitrofenyl)-karbamové kyseliny (příklad R1; 7,60 g, 20 mmol) v toluenu se při 80 °C během 15 minut po kapkách přidá di-t-butylacetal N,N-dimethylformamidu (19,2 ml, 80 mmol) a míchání pokračuje při 80 °C 3 hodiny (srovnej Synthesis 1983, 135). Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (5,97 g, 68 %).

hmotnostní spektrum (ISN) 435 [$(M-H)^+$];

teplota tání 94 °C.

Příklad 1

3-(7-Jod-4-oxo-8-thiomorfolin-4-yl-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxo-propionylamino]-4-jod-5-thiomorfolin-4-ylfenyl}-karbamové kyseliny (příklad 01; 629 mg, 1,04 mmol) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě olivově zbarvené pevné látky (437 mg).

teplota tání 227-228 °C (rozklad).

Příklad 2

3-(7-Jod-8-morfolin-4-yl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-4-jod-5-morfolin-4-ylfenyl}-karbamové kyseliny (příklad O2; 518 mg, 0,877 mmol) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě béžově zbarvené pevné látky (309 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 472 (M^+);
teplota tání 224 °C (rozklad).

Příklad 3

3-(8-Chlor-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-amino-5-chlor-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad L3; 171 mg, 0,5 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 183 mg, 0,6 mmol) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (294 mg). Tento materiál se odchrání a cykлизuje reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (483 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 343 [$(M+H)^+$] a 345 [$(M+2+Na)^+$];
teplota tání 248-251 °C (rozklad).

Příklad 4

3-(8-Methyl-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-amino-5-methyl-4-fenylethynylfenyl)-karbamové kyseliny (příklad L4; 161 mg, 0,5 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 230 mg, 0,75 mmol, čistota 75 %) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá

ve formě světle žluté pevné látky (227 mg). Tento materiál se odchrání a cyklizuje reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (83 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 375 (M^+);
teplota tání 237–239 °C (rozklad).

Příklad 5

3-[8-(4-Methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-amino-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad L5; 203 mg, 0,5 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 230 mg, 0,75 mmol, čistota 75 %) obecným postupem O. Sloučenina uvedená v názvu se získá po chromatografii ve formě oranžového oleje (181 mg). Tento materiál se odchrání a cyklizuje reakcí s trifluoroctovou kyselinou v CH_2Cl_2 obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (82 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 460,5 [$(M+H)^+$];
teplota tání 222–224 °C (rozklad).

Příklad 6

3-[8-(1,1-Dioxothiomorfolin-4-yl)-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzol[b][1,4]diazepin-2-yl]benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-amino-5-(1,1-dioxo-6-thiomorfolin-4-yl)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad L19; 220 mg, 0,5 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 172 mg, 0,75 mmol) obecným postupem O. Získaný materiál se odchrání a cyklizuje reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu

obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (47 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 495 $[(M+H)^+]$;

teplota tání $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$ (rozklad).

Příklad 7

3-(8-Chlor-4-oxo-7-fenyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-chlor-5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxo-propionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad O3; 720 mg, 1,47 mmol) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě šedobílé pevné látky (457 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 371 (M^+) a 373 $[(M+2)^+]$;

teplota tání $242\text{--}244\text{ }^{\circ}\text{C}$ (rozklad).

Příklad 8

3-(8-Methyl-4-oxo-7-fenyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (5-amino-2-methylbifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad L7; 298 mg, 1,0 mmol) a 3-(2,2-dimethyl-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-yl)-benzonitrilu (příklad N4; 460 mg, 1,5 mmol) obecným postupem O. Získaný materiál (351 mg) se odchrání a cyklizuje reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (206 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 351 (M^+);

teplota tání $236\text{--}239\text{ }^{\circ}\text{C}$ (rozklad).

Příklad 9

3-[8-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad 014; 265 mg, 0,43 mmol) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě hnědé pevné látky (121 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 503 [(M+H)⁺];
teplota tání 239-243 °C (rozklad).

Příklad 10

3-(8-Morfolin-4-yl-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-morfolin-4-yl-4-fenylethynylfenyl}-karbamové kyseliny (příklad 010; 370 mg, 0,66 mmol) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle hnědé pevné látky (216 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 446 (M⁺);
teplota tání 239-243 °C (rozklad).

Příklad 11

3-[8-(2-Dimethylaminoethylsulfanyl)-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(2-dimethylaminoethylsulfanyl)-4-fenylethynylfenyl]karbamové kyseliny (příklad 04; 166 mg, 0,28 mmol) reakcí s trifluoroctovou kyselinou a

anisolem v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (103 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 465 $[(M+H)^+]$;

teplota tání 197 °C (rozklad).

Příklad 12

Methylester [4-(3-kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ylsulfanyl]-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methylesteru {5-t-butoxykarbonylamino-4-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2-fenylethynylfenylsulfanyl}-octové kyseliny (příklad 05; 421 mg, 0,72 mmol) reakcí s trifluorooctovou kyselinou a anisolem v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (309 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 465 $[(M+H)^+]$;

teplota tání 201 °C (rozklad).

Příklad 13

[4-(3-Kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ylsulfanyl]-octová kyselina

Roztok methylesteru [4-(3-kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ylsulfanyl]-octové kyseliny (příklad 12; 265 mg, 0,57 mmol) a LiOH·H₂O (26 mg, 0,63 mmol) v THF (5 ml), MeOH (1 ml) a H₂O (1 ml) se míchá 24 hodin při 23 °C. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (257 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 452 $[(M+H)^+]$;

teplota tání 202 °C (rozklad).

Příklad 14

Methylester [4-(3-kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yl]-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methylesteru {5-t-butoxykarbonylamino-4-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxo-propionylamino]-2-fenylethynylfenyl}-octové kyseliny (příklad 06; 846 mg, 1,53 mmol) reakcí s trifluorooctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (557 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 433 (M^+);
teplota tání 236 °C (rozklad).

Příklad 15

[4-(3-Kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yl]-octová kyselina

Do roztoku methylesteru [4-(3-kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yl]-octové kyseliny (příklad 14; 505 mg, 1,17 mmol) v THF (10 ml) se přidá LiOH·H₂O (54 mg, 1,28 mmol) v H₂O (2 ml) a MeOH (2 ml) a reakční směs se míchá 48 hodin při 23 °C. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (62 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 452 [$(M+H)^+$];
teplota tání 248 °C (rozklad).

Příklad 16

Methylester 4-(3-kyanofenyl)-8-jod-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methylesteru 5-t-butoxykarbonylamino-4-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2-jodbenzoové kyseliny (příklad 017; 430 mg, 0,763 mmol) reakcí s trifluorooctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P.

Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě lososově zbarvené pevné látky (199 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 445 (M^+);

teplota tání 247-248 °C (rozklad).

Příklad 17

2-[4-(3-Kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yl]-acetamid

[4-(3-Kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yl]-octová kyselina (příklad 15; 48 mg, 0,114 mmol) se nechá reagovat s Boc_2O (37 mg), NH_4HCO_3 (13 mg) a pyridinem (6 ml) v DMF (0,6 ml) 24 hodin při 23 °C [srovnej Tetrahedron Letters 1995, 36, 7115]. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (14 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 417 [$(M-H)^+$];

teplota tání 250 °C (rozklad).

Příklad 18

3-[8-(2-Methoxyethoxy)-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(2-methoxyethoxy)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad 07; 135 mg, 0,251 mmol) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle zelené pevné látky (82 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 435 (M^+);

teplota tání 174-176 °C.

Příklad 19

Methylester 4-(3-kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methylesteru 5-t-butoxykarbonylamino-4-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2-fenylethynylbenzoové kyseliny (příklad 09; 511 mg, 0,95 mmol) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě šedobílé pevné látky (321 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 419 (M^+);
teplota tání >250 °C.

Příklad 20

3-(8-Methoxy-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-methoxy-4-fenylethynylfenyl}-karbamové kyseliny (příklad 08; 359 mg, 0,7 mmol) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žlutohnědé pevné látky (87 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 391 (M^+);
teplota tání >250 °C.

Příklad 21

3-[8-(2-{2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-4-fenylethynylfenyl]-karbamo-

vé kyseliny (příklad 011; 300 mg, 0,437 mmol) reakcí s trifluorooctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (211 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 435 (M^+);
teplota tání 140-141 °C (rozklad).

Příklad 22

[4-(3-Kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b]-[1,4]diazepin-7-yloxy]-octová kyselina

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {5-t-butoxykarbonylamino-4-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2-fenylethynylfenoxy}-octové kyseliny (příklad 012; 698 mg, 1,14 mmol) reakcí s trifluorooctovou kyselinou v dichlormethanu a anisolem obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (265 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 434 [$(M-H)^-$];
teplota tání 257 °C (rozklad).

Příklad 23

3-(8-Kyanomethyl-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {5-kyanomethyl-2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylaminol-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad 013; 266 mg, 0,51 mmol) reakcí s trifluorooctovou kyselinou v dichlormethanu a anisolem obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (145 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 400 (M^+);
teplota tání 262 °C (rozklad).

Příklad 24

3-[8-(2,3-Dihydroxypropoxy)-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad 016; 265 mg, 0,435 mmol) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu a anisolem obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (62 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 452 [(M+H)⁺] a 474 [(M+Na)⁺];
teplota tání 230-234 °C (rozklad).

Příklad 25

4-(3-Jodfenyl)-7-(2-methoxyethoxy)-8-fenylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-[3-(3-jodfenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(2-methoxyethoxy)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad 015; 1,24 g, 1,89 mmol) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu a anisolem obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (517 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 536 (M⁺);
teplota tání 192 °C (rozklad).

Příklad 26

2-[4-(3-Kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yloxy]-acetamid

Do směsi [4-(3-kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yloxy]-octové kyseliny (příklad 22; 50 mg, 0,11 mmol), NH₄Cl (18 mg, 0,33 mmol) a NMM (56 mg, 0,55

mmol) v DMF (1,1 ml) se při 0 °C přidá EDC (42 mg, 0,22 mmol) a reakční směs se míchá 2 hodiny při 23 °C. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (5 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 417 [(M-H)⁻];

teplota tání 250 °C (rozklad).

Příklad 27

4-(3-Imidazol-1-ylfenyl)-7-(2-methoxyethoxy)-8-fenylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(2-methoxyethoxy)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad 018; 200 mg, 0,336 mmol) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu a anisolem obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (28 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 476 (M⁺);

teplota tání 187-189 °C.

Příklad 28

[RS]-3-[4-Oxo-8-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [RS]-[2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(2-oxo-[1,3]-dioxolan-4-ylmethoxy)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad 019; 400 mg, 0,67 mmol) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (287 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 477 (M⁺);

teplota tání 222 °C (rozklad).

Příklad 29

3-(8-Ethoxymethyl-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-ethoxymethyl-4-fenylethynylfenyl}-karbamové kyseliny (příklad 020; 140 mg, 0,26 mmol) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (93 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 419 (M^+);
teplota tání 229 °C.

Příklad 30

4-(3-Kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b]-[1,4]diazepin-7-ylmethylester 2,2-dimethylpropionové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 5-t-butoxykarbonylamino-4-[3-(3-kyano-fenyl)-3-oxopropionylamino]-2-fenylethynylbenzylesteru 2,2-dimethylpropionové kyseliny (příklad 021; 156 mg, 0,26 mmol) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (75 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 475 (M^+);
teplota tání 218 °C.

Příklad 31

3-(8-Hydroxymethyl-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 4-(3-kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b]-[1,4]diazepin-7-ylmethylesteru 2,2-dimethylpropionové kyseliny (příklad 30; 30 mg, 0,063 mmol) a LiOH·H₂O (8 mg, 0,289 mmol) v THF (2 ml),

MeOH (0,4 ml) a H₂O (0,4 ml) při 23 °C po dobu 3 dnů. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (17 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 391 (M⁺);

teplota tání >255 °C.

Příklad 32

7-Hydroxymethyl-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-8-fenylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-[2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-4-fenylethynyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-fenylkarbamové kyseliny (příklad 022) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (77 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 432 (M⁺);

teplota tání 227 °C.

Příklad 33

4-(3-Imidazol-1-ylfenyl)-7-(4-methoxypiperidin-1-yl)-8-fenylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxo-propionylamino]-5-(4-methoxypiperidin-1-yl)-4-fenylethynylfenyl]-karbamové kyseliny (příklad 023) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (159 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 516 [(M+H)⁺];

teplota tání 222 °C.

Příklad 34

3-[8-(4-Methoxypiperidin-1-yl)-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(4-methoxypiperidin-1-yl)-4-fenylethynylfenylkarbamové kyseliny (příklad 024) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (128 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 475 [(M+H)⁺];
teplota tání 250-251 °C.

Příklad 35

[4-(3-Imidazol-1-ylfenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yloxy]-acetonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {5-kyanomethoxy-2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-4-fenylethynylfenyl}-karbamové kyseliny (příklad 025) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (43 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 457 (M⁺);
teplota tání 214 °C.

Příklad 36

3-(8-Kyanomethoxy-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {5-kyanomethoxy-2-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-4-fenylethynylfenyl}-karbamové kyseliny (příklad 026) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P.

Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (71 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 416 (M^+);

teplota tání 212 °C.

Příklad 37

8-(4-Fluorfenylethynyl)-7-hydroxymethyl-4-(3-imidazol-1-yl-fenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-[4-(4-fluorfenylethynyl)-2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-fenyl]-karbamové kyseliny (příklad 027) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (462 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 450 (M^+);

teplota tání 234 °C (rozklad).

Příklad 38

8-(4-Fluorfenylethynyl)-7-[(2-hydroxyethyl)-methylamino]-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-(4-(4-fluorfenylethynyl)-2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-5-{methyl-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethyl]-amino}-fenyl)-karbamové kyseliny (příklad 028) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (73 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 493 (M^+);

teplota tání 217 °C (rozklad).

Příklad 39

4-(3-Imidazol-1-ylfenyl)-7-(4-oxopiperidin-1-yl)-8-fenyl-ethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {5-(4,4-diethoxypiperidin-1-yl)-2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxo-propionylamino]-4-fenylethynylfenyl}-karbamové kyseliny (příklad 029) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlor-methanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (180 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 499 (M^+);
teplota tání 231 °C (rozklad).

Příklad 40

N-t-Butyl-2-[4-(3-kyano-fenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yloxy]-acetamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z [4-(3-kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yloxy]-octové kyseliny (příklad 22; 87 mg, 0,2 mmol) reakcí s oxalylchloridem (26 μ l, 0,3 mmol) v DMF (0,6 ml) při 0 °C po dobu 1 hodiny a pak s t-butylaminem (106 μ l, 1,0 mmol) při 0 °C po dobu dalších 30 minut. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (21 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 490 (M^+);
teplota tání >250 °C.

Příklad 41

2-[4-(3-Kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yloxy]-N-methoxyacetamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z [4-(3-kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yloxy]-octová kyselina (příklad 22; 44 mg, 0,1 mmol) reakcí s

EDC (38 mg, 0,2 mmol), MeONH₂·HCl (9 mg, 0,11 mmol), NMM (0,021 ml, 0,3 mmol) a HOBt (15 mg, 0,11 mmol) v DMF (1 ml) při 0 až 23 °C po dobu 20 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (36 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 465 [(M+H)⁺];

teplota tání >250 °C.

Příklad 42

7-(2-Hydroxyethoxy)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-8-fenylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-{2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-4-fenylethynyl-5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethoxy]-fenyl}-karbamové kyseliny (příklad 029) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (48 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 462 (M⁺);

teplota tání 224-227 °C.

Příklad 43

8-(4-Fluorfenyl)-7-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-{4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-2-[4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-piperidin-1-yl]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 031) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (109 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 496 [(M+H)⁺];

teplota tání 238-240 °C.

Příklad 44

8-(4-Fluorfenylethynyl)-7-(2-hydroxyethoxy)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {5-(2-t-butoxyethoxy)-4-(4-fluorfenylethynyl)-2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-fenyl}-karbamové kyseliny (příklad 032) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (83 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 480 (M^+);
teplota tání 220-222 °C.

Příklad 45

8-(4-Fluorfenyl)-7-[4-(2-hydroxyethoxy)-piperidin-1-yl]-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-(4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-2-{4-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethoxy]-piperidin-1-yl}-bifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad 033) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (97 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 540 [$(M+H)^+$];
teplota tání 225-227 °C.

Příklad 46

8-(4-Fluorfenyl)-7-hydroxymethyl-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-[4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-bifenyl-4-yl]-karbamové

kyseliny (příklad 034) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (162 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 426 $[(M)^+]$;

teplota tání 180-195 °C.

Příklad 47

[8-(4-Fluorfenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yloxy]-acetonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-kyanomethoxy-4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 035) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (11 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 451 (M^+) ;

teplota tání 164 °C.

Příklad 48

7-Dimethylaminomethyl-8-(4-fluorfenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-dimethylaminomethyl-4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 036) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě hnědé pevné látky (180 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 454 $(M+H)^+$;

teplota tání 115-140 °C (rozklad).

Příklad 49

7-(2,2-Dimethyltetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrol-5-yl)-
8-(4-fluorfenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b]-
[1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-(2,2-dimethyltetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrol-5-yl)-4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 037) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (358 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 537 (M+);
teplota tání 240 °C (rozklad).

Příklad 50

7-(cis-3,4-Dihydroxypyrrolidin-1-yl)-8-(4-fluorfenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 7-(2,2-dimethyltetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrrol-5-yl)-8-(4-fluorfenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-onu (příklad 49; 304 mg, 0,57 mmol) reakcí s 13% HCl (15 ml) v THF (50 ml) při 23 °C po dobu 16 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (209 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 498 [(M+H)⁺];
teplota tání 244 °C.

Příklad 51

8-(4-Fluorfenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-7-methoxy-
1,3-dihydrobenzo[b][1,4] diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxo-propionylamino]-

2-methoxybifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 038) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (182 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 426 (M^+);
teplota tání 221 °C (rozklad).

Příklad 52

8-(4-Fluorfenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-7-(4-oxopiperidin-1-yl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 039) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžově hnědé pevné látky (150 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 494 [$(M+H)^+$];
teplota tání 204 °C.

Příklad 53

8-(4-Fluorfenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-7-methyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-2-methylbifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 040) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (216 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 410 (M^+);
teplota tání 196 °C.

Příklad 54

[8-(4-Fluorfenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yloxy]l-octová kyselina

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {4-t-butoxykarbonylamino-4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-bifenyl-2-yloxy}-octové kyseliny (příklad 041) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě béžové pevné látky (570 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 471 [(M+H)⁺];
teplota tání 209 °C (rozklad).

Příklad 55

2-[8-(4-Fluorfenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yloxy]l-N-hydroxyacetamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z [8-(4-fluorfenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yloxy]-octové kyseliny (příklad 54; 94 mg, 0,2 mmol) reakcí s O-tritylhydroxylaminem (61 mg, 0,22 mmol), HOBT (30 mg, 0,22 mmol), N-methylmorpholinem (66 µl, 0,6 mmol) a EDC (77 mg, 0,4 mmol) v DMF (2 ml) při teplotě 0 až 23 °C po dobu 18 hodin. Po extrakci a chromatografii se výsledná oranžová pevná látka míchá s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (71 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 486 [(M+H)⁺];
teplota tání 147-157 °C (rozklad).

Příklad 56

7-Chlor-8-(4-fluorfenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-chlor-4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionyl-amino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 042) reakcí s TPA v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (35 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 430 (M^+);
teplota tání 209-211 °C.

Příklad 57

8-(4-Fluor-fenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-7-(2-methoxyethoxy)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-2-(2-methoxyethoxy)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad 043) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (96 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 470 (M^+);
teplota tání 196-197 °C.

Příklad 58

8-(4-Fluorfenyl)-7-(2-hydroxyethoxy)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-(2-t-butoxyethoxy)-4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 044) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle zelené pevné látky (95 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 456 (M^+);
teplota tání 225 °C.

Příklad 59

8-(4-Fluorfenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-7-(2-oxooxazolidin-3-yl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad 045) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (35 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 481 (M^+);
teplota tání 230 °C.

Příklad 60

8-(4-Fluor-2-methylfenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-7-methoxy-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-2-methoxy-2'-methylbifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 046) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě béžové pevné látky (101 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 440 (M^+);
teplota tání 225 °C.

Příklad 61

8-(4-Fluorfenyl)-7-hydroxy-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-t-butoxy-4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 047) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem

P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (109 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 412 (M^+);

teplota tání 250 °C.

Příklad 62

8-(2-Fluorfenyl)-7-hydroxy-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-t-butoxy-2'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionyl-amino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 048) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (132 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 412 (M^+);

teplota tání 220 °C.

Příklad 63

8-(4-Fluorfenyl)-7-((R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (RS)-{4'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionyl-amino]-2-[(R)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 049) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (74 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 481 (M^+);

teplota tání 155-158 °C.

Příklad 64

8-(2-Fluorfenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-7-methoxy-1,3-dihydrobenzo[b][1,4] diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxo-propionylamino]-2-methoxybifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 050) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (68 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 426 (M^+);
teplota tání 216 °C (rozklad).

Příklad 65

3-[7-(4-Fluorfenyl)-8-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-t-butoxy-5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-4'-fluorbifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 051) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (66 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 371 (M^+);
teplota tání >250 °C.

Příklad 66

3-[7-(2-Fluorfenyl)-8-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-t-butoxy-5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2'-fluorbifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 052) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (80 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 371 (M^+);
teplota tání $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Příklad 67

3-[7-(2-Fluorfenyl)-8-methoxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxo-propionylamino]-2'-fluor-2-methoxy-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 053) reakcí s trifluorooctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (51 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 385 (M^+);
teplota tání $245-247\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Příklad 68

8-(2-Fluorfenyl)-7-methoxy-4-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2'-fluor-2-methoxy-5-{3-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-3-oxo-propionylamino}-bifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad 054) reakcí s trifluorooctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (207 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 440 (M^+);
teplota tání $220-222\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Příklad 69

5-[7-(2-Fluorfenyl)-8-methoxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl]-thiofen-2-karbonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {5-[3-(5-kyanothiofen-2-yl)-3-oxopropionylamino]-2'-fluor-2-methoxybifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 055) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (103 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 391 (M^+);
teplota tání >250 °C

Příklad 70

8-(2-Fluorfenyl)-7-methoxy-4-(3-[1,2,4]triazol-4-ylfenyl)-
1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2'-fluor-2-methoxy-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-4-ylfenyl)-propionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 056) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (22 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 427 (M^+);
teplota tání 188 °C (rozklad).

Příklad 71

4-[7-(2-Fluorfenyl)-8-methoxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-
[1,4]diazepin-2-yl]-pyridin-2-karbonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {5-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-2'-fluor-2-methoxybifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 057) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (68 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 386 (M^+);
teplota tání 240-242 °C.

Příklad 72

8-(4-Fluorfenyl)-7-hydroxy-4-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-t-butoxy-4'-fluor-5-{3-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-3-oxopropionylamino}-bifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad 058) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (49 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 427 [(M+H)⁺];
teplota tání 260 °C.

Příklad 73

4-Fluor-3-[7-(2-fluorfenyl)-8-methoxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {5-[3-(5-kyano-2-fluorfenyl)-3-oxopropionylamino]-2'-fluor-2-methoxybifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 059) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (52 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 404 [(M+H)⁺];
teplota tání >250 °C.

Příklad 74

4-[7-(4-Fluorfenyl)-8-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-pyridin-2-karbonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-t-butoxy-5-(3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino)-4'-fluorbifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 060) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P.

Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (24 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 372 (M^+);
teplota tání 164 °C.

Příklad 75

8-(2-Fluorfenyl)-7-hydroxy-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-
1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-t-butoxy-2'-fluor-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-propionylamino]-bifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad 061) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (61 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 414 [$(M+H)^+$];
teplota tání >250 °C.

Příklad 76

3-[8-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-7-(2-fluor-enyl)-
4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-2'-fluorbifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad 062) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (132 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 497 [$(M+H)^+$];
teplota tání 253 °C.

Příklad 77

7-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-8-(2-fluorfenyl)-
4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-2'-fluor-5-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 063) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (133 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 538 [(M+H)⁺];
teplota tání 225 °C.

Příklad 78

8-(2-Fluorfenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-7-(4-oxopiperidin-
1-yl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 7-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)-8-(2-fluorfenyl)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-onu (příklad 77; 54 mg, 0,1 mmol) mícháním v 1N HCl (1 ml) a acetonu (1 ml) při 23 °C po dobu 44 hodin. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (39 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 493 (M⁺);
teplota tání 230 °C.

Příklad 79

8-(2-Fluorfenyl)-7-hydroxy-4-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-
1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-t-butoxy-2'-fluor-5-{3-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-3-oxopropionylamino}-bifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad 064) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obec-

ným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (111 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 425 $[(M-H)^-]$;
teplota tání $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Příklad 80

4-[7-(2-Fluorfenyl)-8-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl]pyridin-2-karbonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-t-butoxy-5-[3-(2-kyanopyridin-4-yl)-3-oxopropionylamino]-2'-fluorbifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 065) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (47 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 371 $[(M-H)^-]$;
teplota tání $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Příklad 81

8-(2-Fluorfenyl)-7-hydroxy-4-[3-(2-methylsulfanylimidazol-1-yl)-fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-t-butoxy-2'-fluor-5-{3-[3-(2-methylsulfanylimidazol-1-yl)-fenyl-3-oxopropionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 066) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (148 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 457 $[(M-H)^-]$;
teplota tání $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Příklad 82

3-[7-(2,5-Difluorfenyl)-8-methoxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2',5'-difluor-2-methoxybifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 067) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (49 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 403 (M^+);
teplota tání 251 °C.

Příklad 83

8-(2,5-Difluorfenyl)-7-methoxy-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-fenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2',5'-difluor-2-methoxy-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-fenyl)-propionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 068) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (78 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 445 (M^+);
teplota tání 241 °C.

Příklad 84

2-[7-(2-Fluorfenyl)-8-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-thiofen-3-karbonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-t-butoxy-5-[3-(3-kyanothiofen-2-yl)-3-oxopropionylamino]-2'-fluor-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 069) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P.

Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě oranžové pevné látky (82 mg).

hmotnostní spektrum (ISN) 376 [(M-H)⁻];
teplota tání 242 °C.

Příklad 85

5-[7-(2-Fluorfenyl)-8-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl]-thiofen-2-karbonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2-t-butoxy-5-[3-(5-kyanothiofen-2-yl)-3-oxopropionylamino]-2'-fluor-bifenyl-4-ylkarbamové kyseliny (příklad 070) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (126 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 377 (M⁺)

Příklad 86

8-(4-Fluorfenyl)-7-hydroxy-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-t-butoxy-4'-fluor-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-propionylamino]-bifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 071) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (78 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 414 [(M+H)⁺];
teplota tání >250 °C.

Příklad 87

3-[7-(2-Fluorfenyl)-8-(2-methoxyethoxy)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru [5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2'-fluor-2-(2-methoxyethoxy)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad 072) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (141 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 429 (M^+);
teplota tání 211-213 °C.

Příklad 88

3-[7-(2-Fluorfenyl)-8-hydroxymethyl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzob][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (PS)-[5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2'-fluor-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-bifenyl-4-yl]-karbamové kyseliny (příklad 073) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (69 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 385 (M^+);
teplota tání 90-91 °C.

Příklad 89

8-(2-Fluorfenyl)-7-hydroxy-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)-fenyl]-1,3-dihydrobenzob[1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru (2'-fluor-2-(4-methoxybenzyloxy)-5-{3-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)-fenyl]-3-oxopropionylamino}-bifenyl-4-yl)-karbamové kyseliny (příklad 074) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (278 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 428 ($M+H$)⁺;
teplota tání 237 °C.

Příklad 90

3-[7-(2,5-Difluorfenyl)-8-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {2-t-butoxy-5-[3-(3-kyanofenyl)-3-oxopropionylamino]-2',5'-difluorbifenyl-4-yl}-karbamové kyseliny (příklad 075) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (56 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 390 (M+H)⁺;
teplota tání >250 °C.

Příklad 91

8-(4-Fluorfenylethynyl)-7-hydroxy-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {5-t-butoxy-4-(4-fluorfenylethynyl)-2-[3-(3-imidazol-1-ylfenyl)-3-oxopropionylamino]-fenyl}-karbamové kyseliny (příklad 076) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (55 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 436 (M⁺);
teplota tání 247 °C.

Příklad 92

8-(4-Fluorfenylethynyl)-7-hydroxy-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z t-butylesteru {5-t-butoxy-4-(4-fluorfenylethynyl)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-propionylamino]-fenyl}-karbamové kyseliny (příklad 077) reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu

obecným postupem P. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (56 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 437 (M^+);

teplota tání 243 °C.

Následující příklady ukazují, že 4-aryl-8-jod-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ony mohou také sloužit jako výchozí látky pro Sonogashirovu reakci, jak uvádí syntetické schéma G.

Příklad 93

3-(4-Oxo-7-fenylethynyl-8-thiomorfolin-4-yl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 3-(7-jod-4-oxo-8-thiomorfolin-4-yl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-benzonitrilu (příklad 1; 437 mg, 0,895 mmol) a fenylacetylenem (0,15 ml, 1,34 mmol) obecným postupem K. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (334 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 391 (M^+);

teplota tání 234-235 °C (rozklad).

Příklad 94

(RS)-3-[4-Oxo-8-(1-oxothiomorfolin-4-yl)-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril

Směs 3-(4-oxo-7-fenylethynyl-8-thiomorfolin-4-yl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-benzonitrilu (příklad 27; 50 mg, 0,180 mmol) a Davisova činidla (116 mg, 0,432 mmol) v dichlormethanu (4,5 ml) se míchá 1 hodinu při 23 °C. produkt se oddělí filtrací a promyje se dichlormethanem. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě světle žluté pevné látky (16 mg).

hmotnostní spektrum (ISP) 479 [$(M+H)^+$] a 501 [$(M+Na)^+$];

teplota tání >250 °C (rozklad).

Jak uvádí syntetické schéma I, vede palladiem katalyzovaná karbonylace 4-(3-jodfenyl)-8-fenylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-onu v přítomnosti sekundárních aminů přímo k odpovídajícím amidům.

Příklad 95

3-[8-(2-Methoxyethoxy)-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z 4-(3-jodfenyl)-7-(2-methoxyethoxy)-8-fenylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-onu (příklad 25; 268 mg, 0,5 mmol) a hexamethyldisilazanu (0,52 ml, 2,5 mmol) obecným postupem Q. Sloučenina uvedená v názvu se získá ve formě žluté pevné látky (102 mg).

hmotnostní spektrum (EI) 453 (M^+);
teplota tání 227-230 °C (rozklad).

Příklad I

Konvenčním způsobem se připraví tablety následujícího složení:

	mg/tableta
aktivní složka	100
prášková laktosa	95
bílý kukuřičný škrob	35
polyvinylpyrrolidon	8
Na karboxymethylškrob	10
<u>stearan hořečnatý</u>	<u>2</u>
hmotnost tablety	250

Příklad II

Konvenčním způsobem se připraví tablety následujícího složení:

	mg/tableta
aktivní složka	200
prášková laktosa	100

bílý kukuřičný škrob	64
polyvinylpyrrolidon	12
Na karboxymethylškrob	20
<u>stearan hořečnatý</u>	<u>4</u>
hmotnost tablety	400

Příklad III

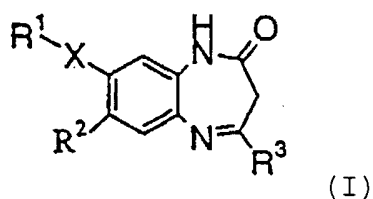
Konvenčním způsobem se připraví tobolky následujícího složení:

	mg/tobolka
aktivní složka	50
krystalická laktosa	60
krystalická laktosa	34
mastek	5
<u>stearan hořečnatý</u>	<u>1</u>
hmotnost tablety	150

Aktivní složka s vhodnou velikostí částic, krystalická laktosa a mikrokrytalická celulosa se homogenně smísí, prosejí a pak se přimíchá mastek a stearan hořečnatý. Finální směs se plní do tobolek z tvrdé želatiny vhodné velikosti.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



kde

X je jednoduchá vazba nebo ethyndiyllová skupina, kde v případě, že X je jednoduchá vazba, pak

R¹ je atom halogenu nebo fenylová skupina, která je popřípadě substituovaná skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, nižší alkylová skupina, nižší halogenalkylová skupina, nižší alkoxy skupina, nižší halogenalkoxy skupina nebo kyanoskupina;

a v případě, že X je ethyndiyllová skupina skupina, pak

R¹ je fenylová skupina popřípadě substituovaná skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, nižší alkylová skupina, nižší halogenalkylová skupina, nižší cykloalkylová skupina, nižší alkoxy skupina nebo nižší halogenalkoxy skupina;

R² je atom halogenu; hydroxyskupina; nižší alkylová skupina; nižší halogenalkylová skupina; nižší alkoxy skupina; hydroxymethylová skupina; hydroxyethoxyskupina; nižší alkoxy-(ethoxy)_n-skupina (n = 1 až 4); nižší alkoxymethylová skupina; kyanomethoxyskupina; morfolin-4-ylová skupina; thiomorfolin-4-ylová skupina; 1-oxothiomorfolin-4-ylová skupina; 1,1-dioxothiomorfolin-4-ylová skupina; 4-oxo-piperidin-1-ylová skupina; 4-alkoxypiperidin-1-ylová skupina; 4-hydroxypiperidin-1-ylová skupina; 4-hydroxyethoxypiperidin-1-ylová skupina; nižší 4-alkylpiperazin-1-ylová skupina; alkoxykarbonylová skupina;

2-dialkylaminoethylsulfanylová skupina; N,N-bis(nižší)alkylamino(nižší)alkylová skupina; karbamoylmethylová skupina; alkylsulfonylová skupina; nižší alkoxykarbonyl-nižší alkylová skupina; alkylkarboxy-nižší alkylová skupina; karboxy-nižší alkylová skupina; alkoxykarbonylmethylsulfanylová skupina; karboxymethylsulfanylová skupina; 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-ylová skupina; karboxy-nižší alkoxyskupina; kyano-nižší alkylová skupina; 2,3-dihydroxy-nižší alkoxyskupina, karbamoylmetoxyskupina; 2-oxo-[1,3]-dioxolan-4-yl-nižší alkoxyskupina; (2-hydroxy-nižší alkyl)-nižší alkylaminoskupina; hydroxykarbamoyl-nižší alkoxyskupina; 2,2-dimethyltetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5c]-pyrrol-5-ylová skupina; nižší alkoxykarbamoylnižší alkoxyskupina; 3R-hydroxypyrrolidin-1-ylová skupina; 3,4-dihydroxypyrrolidin-1-ylová skupina; 2-oxooxazolidin-3-ylová skupina; nižší alkylkarbamoylmetoxyskupina; nebo aminokarbamoyl-nižší alkoxyskupina;

R³ je 5- nebo 6-členná arylová skupina nebo heteroarylová skupina, které jsou popřípadě substituované skupinou ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu; kyanoskupina; nitroskupina; azidoskupina; hydroxyskupina; karboxyskupina; morfolin-4-karbonylová skupina; karbamoylová skupina; thiokarbamoylová skupina; N-hydroxykarbamoylová skupina; trimethylsilylethynylová skupina;

nebo nižší alkylová skupina; nižší alkoxyskupina; halogen-nižší alkylová skupina; 4-nižší alkylpiperazin-1-karbonylová skupina; nižší alkylkarbamoylová skupina, které jsou popřípadě substituované skupinou vybranou z množiny, kterou tvoří aminoskupina, nižší alkylaminoskupina, acylaminoskupina, oxoskupina, hydroxyskupina, nižší alkoxyskupina, nižší alkylthioskupina, nebo karboxyskupina, která je popřípadě esterifikována nebo amidována;

nebo popřípadě substituovaný pětičlenný aromatický heterocyklus, který může být popřípadě substituovaný skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří aminoskupina, nižší alkylaminoskupina,

acylamínoskupina, oxoskupina, hydroxyskupina, nižší alkoxy-
skupina, nižší alkylthioskupina, nebo karboxyskupina, která je
popřípadě esterifikována nebo amidována, nebo nižší alkylová
skupina, která je popřípadě substituovaná skupinou vybranou ze
skupiny, kterou tvoří atom halogenu, aminoskupina, nižší alkyl-
aminoskupina, acylaminoskupina, hydroxyskupina, nižší alkoxy-
skupina, nižší alkylthioskupina, acyloxyskupina, nižší alkeno-
ylová skupina, nižší alkylsulfinylová skupina, nižší alkylsul-
fonylová skupina, cykloalkylsulfinylová skupina, cykloalkylsul-
fonylová skupina, hydroxyimínoskupina, alkoxyimínoskupina, kar-
boxyskupina, která je popřípadě esterifikována nebo amidována,
nižší alkenylová skupina, oxoskupina, kyanoskupina, karbamoyl-
oxyskupina, sulfamoylová skupina, která je popřípadě substitu-
ovaná nižší alkylovou skupinou, nebo amidinoskupina, která je
popřípadě substituovaná nižší alkylovou skupinou, $-C(NRR')=NR''$
(kde R, R' a R'' jsou atomy vodíku nebo nižší alkylové skupiny)

a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli.

2. Sloučeniny podle nároku 1, kde R³ je fenylová skupina sub-
stituovaná v poloze meta kyanoskupinou; atomem halogenu nebo
imidazolylovou skupinou, která je popřípadě substituovaná
nižší alkylovou skupinou nebo methylsulfanylovou skupinou;
1,2,3-triazolylová skupina; 1,2,4-triazolylová skupina; nebo
isoxazolylová skupina, která je popřípadě substituovaná niž-
ší alkylovou skupinou.

3. Sloučeniny podle nároku 2, kterými jsou:

3-(8-chlor-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]di-
azepin-2-yl)-benzonitril;

3-[8-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-
3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril;

3-(8-chlor-4-oxo-7-fenyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-
2-yl)-benzonitril;

methylester [4-(3-kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ylsulfanyl]-octové kyseliny;

2-[4-(3-kyanofenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yl]-acetamid;

3-(8-methoxy-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]-diazepin-2-yl)-benzonitril;

3-(8-kyanomethyl-4-oxo-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-benzonitril;

4-(3-jodfenyl)-7-(2-methoxyethoxy)-8-fenylethynyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on;

4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-7-(2-methoxyethoxy)-8-fenylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on;

[RS]-3-[4-oxo-8-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-7-fenylethynyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]benzonitril;

7-hydroxymethyl-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-8-fenylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on;

[4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-2-oxo-8-fenylethynyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yloxy]-acetonitril;

8-(4-fluorfenylethynyl)-7-hydroxymethyl-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on;

7-(2-hydroxyethoxy)-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-8-fenylethynyl-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on;

8-(4-fluorfenyl)-7-[4-(2-hydroxyethoxy)-piperidin-1-yl]-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on;

8-(4-fluorfenyl)-7-hydroxy-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on;

8-(2-fluorfenyl)-7-methoxy-4-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl]-
1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on;

8-(2-fluorfenyl)-7-hydroxy-4-(3-[1,2,3]triazol-1-ylfenyl)-
1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on;

8-(2-fluorfenyl)-7-hydroxy-4-[3-(2-methylimidazol-1-yl)-fenyl -
1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on;

8-(2-fluorfenyl)-7-hydroxy-4-[3-(2-methylsulfanylimidazol-
1-yl)-fenyl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on;

8-(2,5-difluorfenyl)-7-methoxy-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-
fenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on;

8-(2-fluorfenyl)-7-hydroxy-4-[3-(3-methylisoxazol-5-yl)-fenyl)-
1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on;

3-[7-(2,5-difluorfenyl)-8-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo-
[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitril;

8-(4-fluorfenylethynyl)-7-hydroxy-4-(3-imidazol-1-ylfenyl)-
1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on; a

8-(4-fluorfenylethynyl)-7-hydroxy-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-
fenyl)-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on.

4. Sloučeniny podle nároku 1, kde R^3 je thiofenylová skupina, výhodně thiofen-2-ylová skupina, která je popřípadě substituovaná kyanoskupinou nebo atomem halogenu; nebo R^3 je pyridinylová skupina, výhodně pyridin-4-ylová skupina, která je popřípadě substituovaná v poloze 2 kyanoskupinou nebo atomem halogenu, nebo kde R^3 je thiazolylová skupina, která je popřípadě substituovaná v poloze 2 imidazolylovou skupinou nebo 4-methylimidazolylovou skupinou.

5. Sloučeniny podle nároku 4, kterými jsou:

5-[7-(2-fluorfenyl)-8-methoxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-
[1,4]diazepin-2-yl]-thiofen-2-karbonitril;

2-[7-(2-fluorfenyl)-8-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydro-1H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl]-thiofen-3-karbonitril;

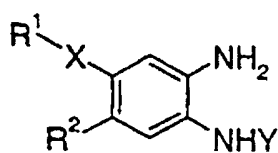
4-[7-(2-fluorfenyl)-8-methoxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl]-pyridin-2-karbonitril;

4-[7-(4-fluorfenyl)-8-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl]-pyridin-2-karbonitril;

4-[7-(2-fluorfenyl)-8-hydroxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-yl]-pyridin-2-karbonitril; a

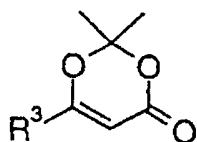
8-(2-fluorfenyl)-4-[2-(4-methylimidazol-1-yl)-thiazol-4-yl]-1,3-dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-on.

6. Léčivo v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jednu nebo několik sloučenin podle kteréhokoliv z nároků 1 až a farmaceuticky upotřebilných přísad.
7. Léčivo podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m , že je určeno pro léčení nebo prevenci akutních a/nebo chronických neurologických poruch včetně psychózy, schizofrenií, Alzheimerovy choroby, kognitivních poruch a poruch paměti.
8. Způsob přípravy sloučenin vzorce I podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje reakci sloučeniny vzorce II

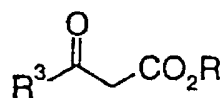


(II)

se sloučeninou vzorce IV nebo IVa

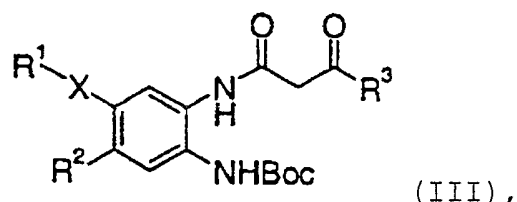


(IV)



(IVa),

kde R je ethylová nebo butylová skupina, za vzniku sloučeniny vzorce III



u které se následně odchrání aminoskupina a která se cyklizuje za získání sloučeniny vzorce I podle nároku 1.

9. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 připravená způsobem podle nároku 9 nebo ekvivalentní způsobem.

10. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 pro léčení akutních a/nebo chronických neurologických poruch včetně psychózy, schizofrenie, Alzheimerovy choroby, kognitivních poruch a poruch paměti.

11. Použití jedné nebo několika sloučenin podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 nebo jejich jedné nebo několika farmaceuticky přijatelných kyselých adičních solí pro přípravu léčiv pro léčení nebo prevenci chorob.

12. Použití podle nároku 13 pro léčení nebo prevenci akutních a/nebo chronických neurologických poruch včetně psychózy, schizofrenie, Alzheimerovy choroby, kognitivních poruch a poruch paměti.

13. Vynález podle přiloženého popisu.