

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 2945

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.04.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.04.2001 30.04.2001**
17.07.2001 11.02.2002

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0110579 2001/0110566 2001/0117423**
2002/0203203

(33) Země priority: **GB GB GB GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.02.2004**
(Věstník č. 2/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/GB2002/001981**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO2002/087573**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 487/06

C 07 D 471/16

A 61 K 31/519

A 61 K 31/4375

A 61 P 29/00

(71) Přihlašovatel:

GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

(72) Původce:

Di Fabio Romano, Verona, IT;

Micheli Fabrizio, Verona, IT;

Pasquarello Alessandra, Verona, IT;

St-Denis Yves, Verona, IT;

(74) Zástupce:

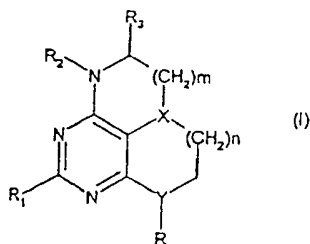
Čermák Karel jr., JUDr. Ph.D., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Antagonisty receptoru CRF

(57) Anotace:

Toto řešení se týká tricyklických pyrimidinových sloučenin obecného vzorce I včetně jejich stereoizomerů, proléčiv a farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů, kde R je aryl nebo heteroaryl; způsobů jejich přípravy, farmaceutických přípravků, které je obsahují a jejich použití při léčení poruch zprostředkovaných faktorem uvolňujícím kortikotropin.



Antagonisté CRF receptorů

Oblast techniky

Tento vynález se týká tricyklických derivátů, způsobů jejich přípravy, farmaceutických přípravků, které je obsahují a jejich použití v léčbě.

Dosavadní stav techniky

První faktor uvolňující kortikotropin (CRF) se izoloval z ovčích hypotalamů a byl identifikován jako peptid se 41 aminovými kyselinami (Vale a kol., Science 213: 1394-1397, 1981).

Bylo zjištěno, že CRF vytváří silné změny v endokrinní, nervové nebo imunitní systémové funkci. Má se za to, že CRF je významný fyziologický regulátor bazálního a stres uvolňujícího adrenokortikotropního hormonu („ACTH“), Bendorfinu, a jiných peptidů odvozených od propiomelanokortinu („POMC“) z adenohypofýzy (Vale a kol., Science 213: 1394-1397, 1981).

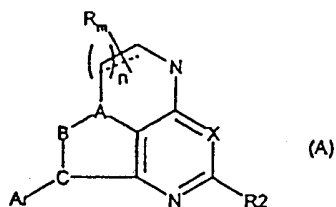
Kromě své role při stimulování tvorby ACTH a POMC, se CRF zdá být jedním z hlavních nervových mediátorů centrálního nervového systému a hraje rozhodující roli v zapojení celkové tělesné odezvy na stres.

Dodávání CRF přímo do mozku vyvolává behaviorální, fyziologické a endokrinní odpovědi identické s těmi, které byly pozorovány u zvířat vystavených stresujícímu prostředí.

Proto klinické údaje naznačují, že antagonisté CRF receptorů mohou být využitelné při léčení neuropsychiatrických poruch vykazujících nadměrné vylučování CRF, a zejména mohou představovat nová antidepresivní a/nebo anxiolytická léčiva.

Prvními antagonisty CRF receptorů byly peptidy (viz např. Rivier a kol., patent US 4 605 642; Rivier a kol, Science 224: 889, 1984). I když tyto peptidy potvrdily, že antagonisté CRF receptorů mohou zmírnit farmaceutické odezvy na CRF, peptidové antagonisty CRF receptorů trpěly obvyklými nevýhodami peptidových léčiv zahrnujícími nestabilitu a omezený orální účinek. Nedávno byly ohlášeny antagonisté CRF receptorů s malými molekulami.

WO 00/27846 popisuje antagonisty CRF receptorů s následujícím obecným vzorcem (A)



za podmínky, že nejméně jedním z A, B a C je dusík, A, B a C nejsou všechny dusík a buď A-B nebo B-C je dvojná vazba, A, B a C mohou být dusík nebo uhlík.

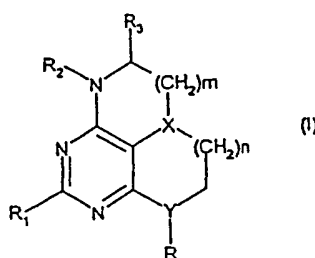
V důsledku fyziologického významu CRF zůstává výzkum biologicky účinných malých molekul, které mají významný vazebný účinek na CRF receptory, a které jsou schopné antagonisticky působit na CRF receptory, žádoucím cílem. Takové antagonisty CRF receptorů by byly využitelné při léčení endokrinních, psychiatrických a neurologických stavů nebo nemocí, obvykle zahrnujících poruchy související se stresem.

I když byly učiněny významné kroky pro dosažení regulace CRF pomocí podávání antagonistů CRF receptorů, v technice stále zůstává potřeba účinných farmaceutických přípravků obsahujících takové antagonisty CRF receptorů, právě tak jako způsobů týkajících se jejich použití pro léčení například poruch spojených se stresem. Tento vynález uspokojuje tyto potřeby a poskytuje další související výhody.

Podstata vynálezu

Vynález se zvláště týká nových sloučenin, které jsou účinnými a specifickými antagonisty receptorů faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF).

Tento vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce (I), včetně jejich stereoizomerů, proléčiv a farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů



kde

- R je aryl nebo heteroaryl, kde každá z výše uvedených skupin R může být substituována 1 až 4 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny obsahující: halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono nebo dialkylamino, nitro, kyano a skupinu R₄;
- R₁ je vodík, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, NH₂, halogen nebo kyano;
- R₂ je vodík nebo C(H)_n(R₅)_q(CH₂)_pZR₆;
- R₃ je vodík, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl nebo [CH(R₅)(CH₂)_p]_mZR₆;
- R₄ je C3-C7 cykloalkyl, který může obsahovat jednu nebo více dvojných vazeb; aryl; nebo 5 až 6členný heterocyklus;
- kde každá z výše uvedených skupin R₄ může být substituována jednou nebo více skupinami vybranými z: halogenu, C1-C6 alkyly, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyly, C2-C6 alkenylu, C2-C6 alkynylu, halo

	C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono nebo dialkylamino, nitro nebo kyano;
R ₅	je vodík, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl nebo (CH ₂) _p ZR ₆ ;
R ₆	je C1-C6 alkyl, který může být substituovaný jednou nebo více skupinami vybranými z halogenu, halo C1-C6 alkylu, C2-C6 alkenylu, C2-C6 alkynylu, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono nebo dialkylamino, nitro, kyano a skupiny R ₄ ;
Y a X	jsou nezávisle uhlík nebo dusík;
m a n	jsou nezávisle 0 nebo 1;
p	je 0 nebo celé číslo od 1 do 4;
q	je 1 nebo 2;
Z	je vazba, O, NH nebo S.

Kyselé adiční soli volné báze aminových sloučenin podle tohoto vynálezu se mohou připravit způsoby známými ze stavu techniky, a mohou se vytvořit z organických a anorganických kyselin.

Vhodnými organickými kyselinami jsou kyselina maleinová, jablečná, fumarová, benzoová, askorbová, jantarová, methansulfonová, p-toluensulfonová, octová, šťavelová, propionová, vinná, salicylová, citronová, glukonová, mléčná, mandlová, skořicová, asparagová, stearová, palmitová, glykolová, glutamová a benzensulfonová.

Vhodnými anorganickými kyselinami jsou kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná a dusičná.

Předpokládá se tedy, že pojem „farmaceuticky přijatelná sůl“ se strukturou (I) zahrnuje všechny přijatelné formy solí.

Solváty mohou být například hydráty.

Odkazy na sloučeniny podle vynálezu uvedené dále zahrnují jak sloučeniny obecného vzorce (I), tak jejich farmaceuticky

přijatelné kyselé adiční soli spolu s farmaceuticky přijatelnými solváty.

Dále, v kontextu s tímto vynálezem, jsou zahrnuty také proléčiva. Proléčiva jsou jakékoliv kovalentně vázané nosiče, které uvolňují sloučeninu obecného vzorce (I) in vivo, když se toto proléčivo podá pacientovi. Proléčiva se obecně připraví modifikováním funkčních skupin takovým způsobem, že modifikace se oddělí buď rutinním zpracováním nebo in vivo, za poskytnutí základní sloučeniny.

Proléčiva zahrnují například sloučeniny podle tohoto vynálezu, kde hydroxy, aminové nebo sulfhydrylové skupiny jsou navázány na každou skupinu, která se, když se podává pacientovi, oddělí za vytvoření hydroxy, amino nebo sulfhydrylových skupin. Reprezentativní příklady proléčiv tedy zahrnují (avšak bez omezení na ně) acetátové, formiátové a benzoátové deriváty alkoholových, sulfhydrylových a aminových funkčních skupin sloučenin obecného vzorce (I). Dále, v případě karboxylové kyseliny ($-\text{COOH}$), se mohou použít estery, jako jsou methylestery, ethylestery a podobně.

Pokud se týká stereoizomerů, sloučeniny obecného vzorce (I), mohou mít chirální centra a mohou se vyskytovat jako racemáty, racemické směsi a jako jednotlivé enantiomery nebo diastereomery. Všechny tyto izomerní formy jsou zahrnuty do tohoto vynálezu, včetně jejich směsí. Mimo to, některé krystalické formy sloučenin struktury (I) mohou existovat jako polymorfy, které jsou zahrnuty do toho vynálezu.

Pojem C1-C6 alkyl, jak se zde užívá, jako skupina nebo část skupiny, se týká přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku; příklady těchto skupin jsou methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl nebo hexyl.

Pojem C3-C7 cykloalkylová skupina znamená nearomatický monocyklický uhlovodíkový kruh o 3 až 7 uhlíkových atomech, jako

je například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl nebo cykloheptyl; zatímco nenasycené cykloalkyly zahrnují cyklopentenyl a cyklohexenyl a podobně.

Pojem halogen se vztahuje na atom fluoru, chloru, bromu a jodu.

Pojem halo C1-C6 alkyl znamená alkylovou skupinu, která má jeden nebo dva atomy uhlíku a kde nejméně jeden atom vodíku je nahrazen halogenem, jako je například trifluormethylová skupina a podobně.

Pojem C2-C6 alkenyl definuje uhlovodíkové radikály s přímým nebo rozvětveným řetězcem, které obsahují jednu nebo více dvojných vazeb, a které mají od 2 do 6 atomů uhlíku, jako je například ethenyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl nebo 3-hexenyl a podobně.

Pojem C1-C6 alkoxy skupina může být alkoxy skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, například methoxy, ethoxy, propoxy, prop-2-oxy, butoxy, but-2-oxy nebo methylprop-2-oxy a podobně.

Pojem halo C1-C6 alkoxy skupina může být C1-C6 alkoxy skupina, jak je definována výše, substituovaná nejméně jedním halogenem, přednostně fluorem, jako je OCHF_2 nebo OCF_3 .

Pojem C2-C6 alkynyl definuje uhlovodíkové radikály s přímým nebo rozvětveným řetězcem, které obsahují jednu nebo více trojných vazeb a které mají od 2 do 6 atomů uhlíku, což zahrnuje acetylenyl, propynyl, 1-butylnyl, 1-pentenyl, 3-methyl-1-butylnyl a podobně.

Pojem C1-C6 mono nebo dialkylamino představuje aminoskupinu nezávisle substituovanou jednou nebo dvěma C1-C6 alkylovými skupinami, které jsou definovány výše.

Pojem aryl znamená aromatický karbocyklický zbytek, jako je fenyl, bifenyl nebo naftyl.

Pojem heteroaryl znamená aromatický heterocyklický kruh s 5 až 10 členy, a který obsahuje nejméně jeden heteroatom vybraný z dusíku, kyslíku nebo síry, a který obsahuje nejméně jeden atom uhlíku, včetně jak mono- tak bicyklických kruhových systémů.

Typickými heteroaryly jsou například furyl, benzofuranyl, thiofenyl, benzothiofenyl, pyrrolyl, indolyl, isoindolyl, azaindolyl, pyridyl, chinoliny, isochinoliny, oxazolyl, isooxazolyl, benzoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, pyridaziny, pyrimidiny, pyraziny, triaziny, cinnoliny, ftalaziny a chinazoliny.

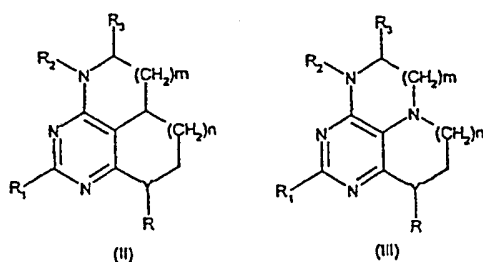
Pojem heterocyklus znamená 5 až 7členný monocyklický nebo 7 až 14členný polycyklický heterocyklický kruh, který je buď nasycený, nenasycený nebo aromatický, a který obsahuje od 1 do 4 heteroatomů nezávisle vybraných z dusíku, kyslíku nebo síry, a kde heteroatomy dusíku a síry mohou být případně oxidované, a heteroatom dusíku může být případně kvarternizovaný, včetně bicyklických kruhů, ve kterých výše uvedené heterocykly jsou sloučené s benzenovým kruhem a také s tricyklickými (nebo vyššími) heterocyklickými kruhy.

Heterocykly mohou být spojené pomocí libovolného heteroatomu nebo uhlíkového atomu. Heterocykly obsahují heteroaryly definované výše. Tedy navíc k aromatickým heterocyklům uvedeným výše jsou heterocykly také například morfoliny, pyrrolidinony, piperidiny, hydantoiny, valerolaktamy, oxirany, oxetany, tetrahydrofurany, tetrahydropyrany, tetrahydropyridiny, tetrahydropyrimidiny, tetrahydrothiofeny, tetrahydrothiopyrany a podobně.

Pojem 5 až 6členný heterocyklus znamená, podle definice uvedené výše, monocyklický heterocyklický kruh, který je buď nasycený, nenasycený nebo aromatický, a který obsahuje od 1 do 4 heteroatomů nezávisle vybraných z dusíku, kyslíku a síry, a kde

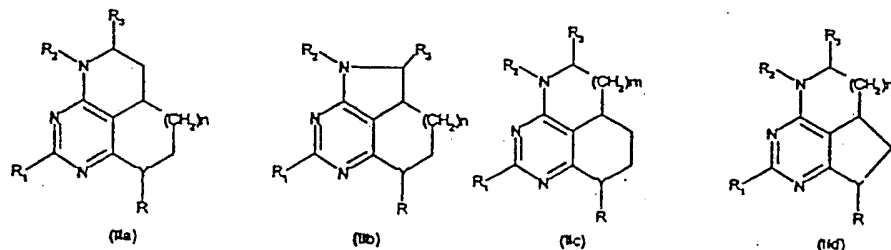
heteroatomy dusíku a síry mohou být případně oxidované, a heteroatom dusíku může být případně kvarternizovaný. Heterocyklus může být připojen pomocí libovolného heteroatomu nebo atomu uhlíku. Tento pojem tedy zahrnuje například morfolinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hydantoinyl, valerolaktamyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiofenyl, tetrahydrothiopyranyl a podobně.

Typické sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují následující struktury (II) a (III)

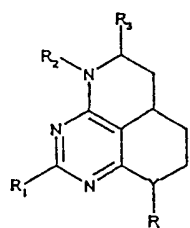


kde X odpovídá atomu uhlíku a dusíku, v tomto pořadí.

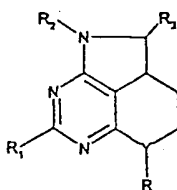
Tedy reprezentativní sloučeniny podle vynálezu zahrnují následující struktury (IIa), (IIb), (IIc), (IId), kde X odpovídá atomu uhlíku



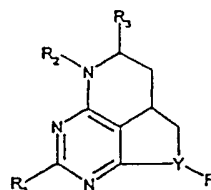
V závislosti na výběru X jsou typickými sloučeninami podle tohoto vynálezu například následující sloučeniny (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1).



(Ia-1)

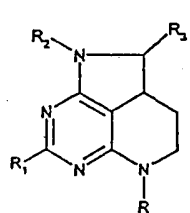


(Ib-1)

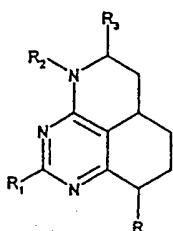


(Ic-1)

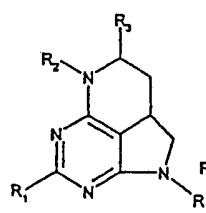
V závislosti na výběru X a Y jsou typickými sloučeninami podle tohoto vynálezu například následující sloučeniny (I-1), (I-2), (I-3) a (I-4).



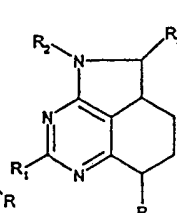
(I-1)



(I-2)



(I-3)



(I-4)

Konkrétní provedení vynálezu zahrnují například sloučeniny obecného vzorce (I); (II), (III), (IIa), (IIb), (IIc), (IId); (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1); (I-1), (I-2), (I-3), (I-4):

kde:

- R_2 a R_3 nejsou zároveň vodík.

~~Další konkrétní provedení podle vynálezu zahrnují například sloučeniny obecného vzorce (I); (II), (III), (IIa), (IIb), (IIc), (IId); (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1); (I-1), (I-2), (I-3), (I-4):~~

~~kde:~~

- ~~▪ R_1 je C1-C3 alkylová skupina nebo halo C1-C3 alkylová skupina, výhodně methyl nebo trifluormethyl.~~

Výhodná provedení vynálezu zahrnují například sloučeniny obecného vzorce (I); (II), (III), (IIa), (IIb), (IIc), (IId); (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1); (I-1), (I-2), (I-3), (I-4):

kde:

- R_2 a R_3 nejsou zároveň vodík; a
- R_1 je C1-C3 alkylová skupina nebo halo C1-C3 alkylová skupina, výhodně methyl nebo trifluormethyl.

Výhodnější provedení vynálezu zahrnují například sloučeniny obecného vzorce (I); (II), (III), (IIa), (IIb), (IIc), (IId); (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1); (I-1), (I-2), (I-3), (I-4):

kde:

- R_2 a R_3 nejsou zároveň vodík;
- R_1 je C1-C3 alkylová skupina nebo halo C1-C3 alkylová skupina, výhodně methyl nebo trifluormethyl;
- R je arylová skupina vybraná z: 2,4-dichlorfenylu, 2-chlor-4-methylfenylu, 2-chlor-4-trifluormethylu, 2-chlor-4-methoxyfenylu, 2,4,5-trimethylfenylu, 2,4-dimethylfenylu, 2-methyl-4-methoxyfenylu, 2-methyl-4-chlorfenylu, 2-methyl-4-trifluormethylu, 2,4-dimethoxyfenylu, 2-methoxy-4-trifluormethylfenylu, 2-methoxy-4-chlorfenylu, 3-methoxy-4-chlorfenylu, 2,5-dimethoxy-4-chlorfenylu, 2-methoxy-4-isopropylfenylu, 2-methoxy-4-trifluormethylfenylu, 2-methoxy-4-isopropylfenylu, 2-methoxy-4-methylfenylu, 2-trifluormethyl-4-chlorfenylu, 2,4-trifluormethylfenylu, 2-trifluormethyl-4-methylfenylu, 2-trifluormethyl-4-methoxyfenylu, 2-brom-4-isopropylfenylu, 4-methyl-6-dimethylaminopyridin-3-ylu, 4-dimethylamino-6-methylpyridin-3-ylu a 4-dimethylaminopyridin-3-ylu.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou:

- 5-(2,4-dichlorfenyl)-1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (I-1-1);
- 5-(2,4-dichlorfenyl)-1-(2-ethylbutyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-oktahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (I-1-2);
- 5-(2,4-dichlorfenyl)-1-(2-methoxy-1-methoxymethylethyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-oktahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (I-1-3);

7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluorethyl)-2-trifluormethylfenyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (I-1-4);

7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluorethyl)-2-trifluormethylfenyl]-1,2,2a(S),3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen;

7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluorethyl)-2-trifluormethylfenyl]-1,2,2a(R),3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen;

5-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (I-1-5);

5-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a-(S),3,4,5,5a,8b-oktahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen;

5-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a-(R),3,4,5,5a,8b-oktahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen;

9-(2,4-dichlorfenyl)-4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4H-1,3,4-triazafenalen (izomer 1) a 9-(2,4-dichlorfenyl)-4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,6a,7,8,9-hexahydro-4H-1,3,4-triazafenalen (izomer 2) (2-1-1);

5-cyklopropylmethyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (3-1-1);

1-(2,4-dichlorfenyl)-5-(2-methoxyethyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (3-1-2);

1-(2,4-dichlorfenyl)-5-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (3-1-3);

1-(2,4-dichlorfenyl)-5-(2-ethylbutyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (3-1-4);

1-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-5-(1-propylbutyl)-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (3-1-5);

7-methyl-5-(1-propylbutyl)-1-[4-(1,1,2-trifluorethyl)-2-trifluormethylfenyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (3-1-6);

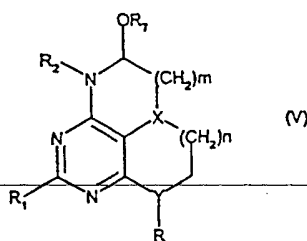
5-cyklopropylmethyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-4-propyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (3-1-7);

4-butyl-5-cyklopropylmethyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (3-1-8);

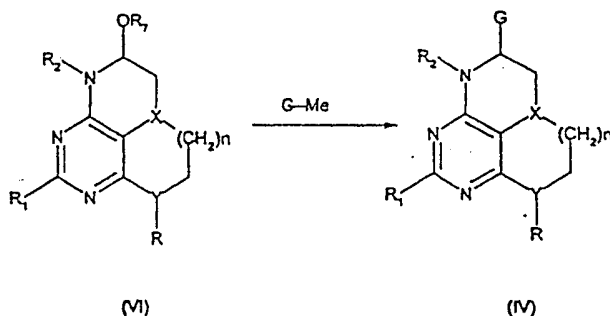
5-cyklopropylmethyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-4-propoxy-
-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (3-1-9);
4,5-dibutyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-
-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (3-1-10);
5-(2,4-dichlorfenyl)-1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-
-hexahydro-1,6,8-triazaacenaftylen (4-1-1).

Sloučeniny obecného vzorce (I), a jejich soli a solváty, se mohou připravit obecnými způsoby zde navrženými. V následujícím popise skupiny R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X, Y, Z, m, n, p a q mají význam, který byl výše definován pro sloučeniny obecného vzorce (I), pokud není uvedeno jinak.

Sloučeniny obecného vzorce (I), které, když R₃ je jiný než vodík a m je 1, jsou ekvivalentní sloučeninám obecného vzorce (IV), ve kterém G odpovídá předchozím významům R₃ jiným než vodík, se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce (V),

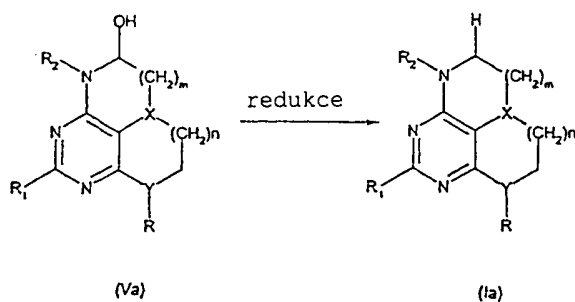


která, když R₇ je C1-C4 lineární nebo rozvětvená alkylová skupina a m je 1, je ekvivalentní sloučeninám obecného vzorce (VI). Pak sloučeniny obecného vzorce (VI) mohou reagovat s organokovovou sloučeninou GM,

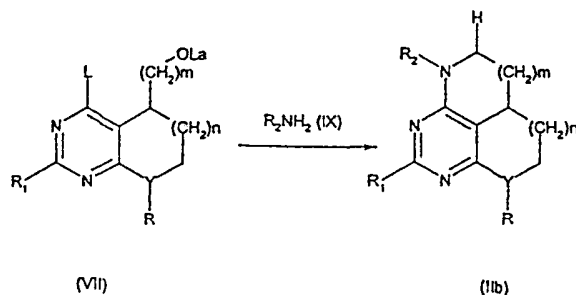


kde M je kov, za získání sloučenin obecného vzorce (IV), případně v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako je ethylether fluoridu boritého. Vhodné kovy pro tuto reakci zahrnují lithium, měď nebo hořčík.

Sloučeniny obecného vzorce (I), které, když R_3 je vodík, jsou ekvivalentní sloučeninám obecného vzorce (Ia), se mohou připravit redukcí sloučeniny obecného vzorce (V), kde R_7 je vodík a jsou ekvivalentem sloučenin obecného vzorce (Va), v přítomnosti organické kyseliny (např. trifluoroctové). Vhodná redukční činidla pro tuto reakci jsou trialkylsilany (např. triethylsilan). Reakce se přednostně provádí v aprotickém rozpouštědle, jako je dichlormethan.



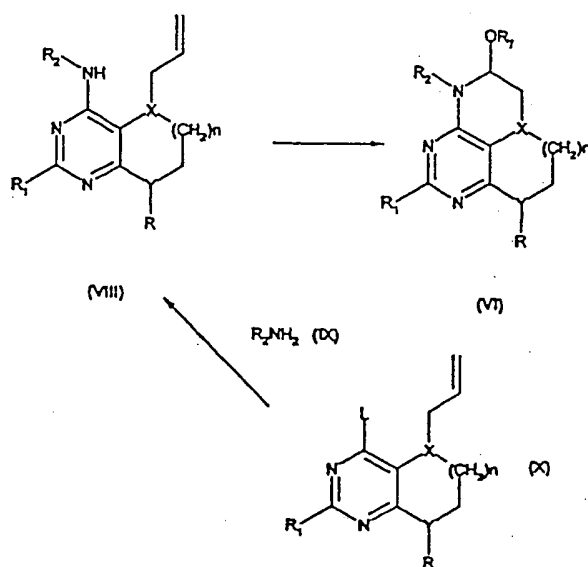
Sloučeniny obecného vzorce (IIb), odpovídající sloučeninám obecného vzorce (II), ve kterém R_3 je vodík, se mohou připravit ze sloučenin obecného vzorce (VII) podle následujícího obecného schéma:



kde L je odstupující skupina vybraná ze skupiny sestávající z halogenů, výhodně chloru a reakčních zbytků kyseliny sulfonové (jako je mesylát, triflát) a La představuje vhodnou reakční skupinu schopnou poskytnout spolehlivou odstupující skupinu OLa

(jako je mesylát, triflát). Reakce se uskutečňuje zahříváním s použitím přebytku aminu R_2NH_2 (IX), výhodně jako rozpouštědla.

Sloučeniny obecného vzorce (VI) se mohou připravit oxidací allylové skupiny sloučenin obecného vzorce (VIII) na odpovídající aldehyd, kterou následuje cyklizace in situ a konverze hydroxyskupiny na alkoxyskupinu, která bude podrobněji popsána dále.

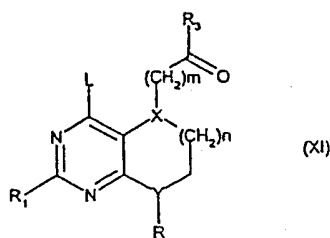


Oxidace se provádí oxidem osmičelým v přítomnosti oxidu N-methylmorfolinu (NMO), následovaná zpracováním s jodistanem sodným. Reakce se výhodně provádí v organickém rozpouštědle mísitelném s vodou, jako je aceton, tetrahydrofuran, případně v přítomnosti vody.

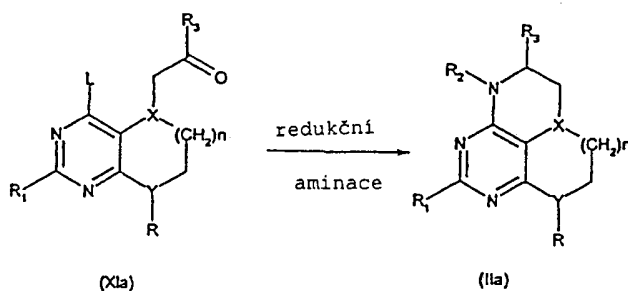
Konverze hydroxyskupiny na C1-C4 alkoxy se může provádět zpracováním hydroxyskupiny s C1-C4 alkoholem v přítomnosti vhodné anorganické kyseliny, např. kyseliny chlorovodíkové.

Sloučeniny obecného vzorce (VIII) se mohou připravit zpracováním sloučeniny obecného vzorce (X) s aminem R_2NH_2 (IX).

Podle jiného způsobu se mohou sloučeniny obecného vzorce (IIa) připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce (XI),



a když m je 1, je ekvivalentní sloučenině obecného vzorce (XIa)



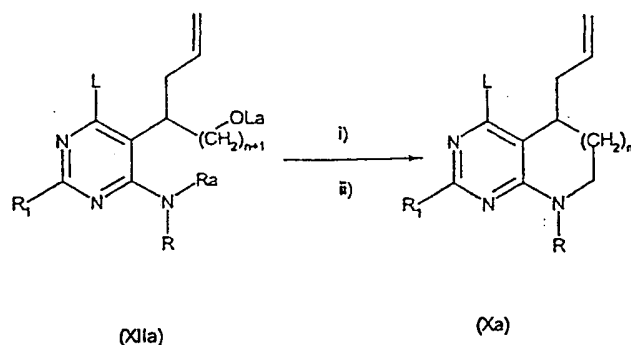
s aminem (IX) v přítomnosti vhodného redukčního činidla, s následnou cyklizací in situ.

Vhodná redukční činidla pro tuto reakci zahrnují hydrid, například hydrid boranu, nebo metalhydridový komplex, jako hydrid hlinito-lithný, hydroboritan, nebo organokovový komplex, jako je boranmethylsulfid, 9-borabicyklononan (9-BBN), triethylsilan, triacetoxyhydroboritan sodný, kyanohydroboritan sodný.

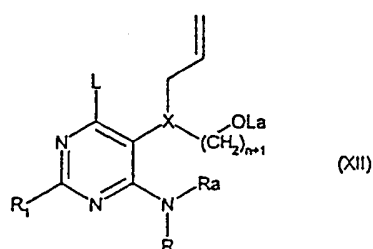
Nebo se borany mohou vytvořit in situ reagováním hydroboritanu sodného v přítomnosti jodu, anorganické kyseliny (např. kyseliny sírové) nebo organické kyseliny, jako je kyselina mravenčí, trifluoroctová, octová nebo methansulfonová.

Vhodnými rozpouštědly pro tuto reakci jsou alkohol (např. ethanol), ether (např. tetrahydrofuran) nebo halouhlovodík (např. dichlormethan) nebo amid (např. N,N-dimethylformamid), při teplotě v rozsahu od teploty místnosti do refluxní teploty reakční směsi.

Sloučeniny obecného vzorce (X), které, když Y je dusík a X je uhlík, jsou ekvivalentní sloučeninám obecného vzorce (Xa), se mohou získat ze sloučeniny obecného vzorce (XIIa),



ekvivalentní sloučeninám obecného vzorce (XII)



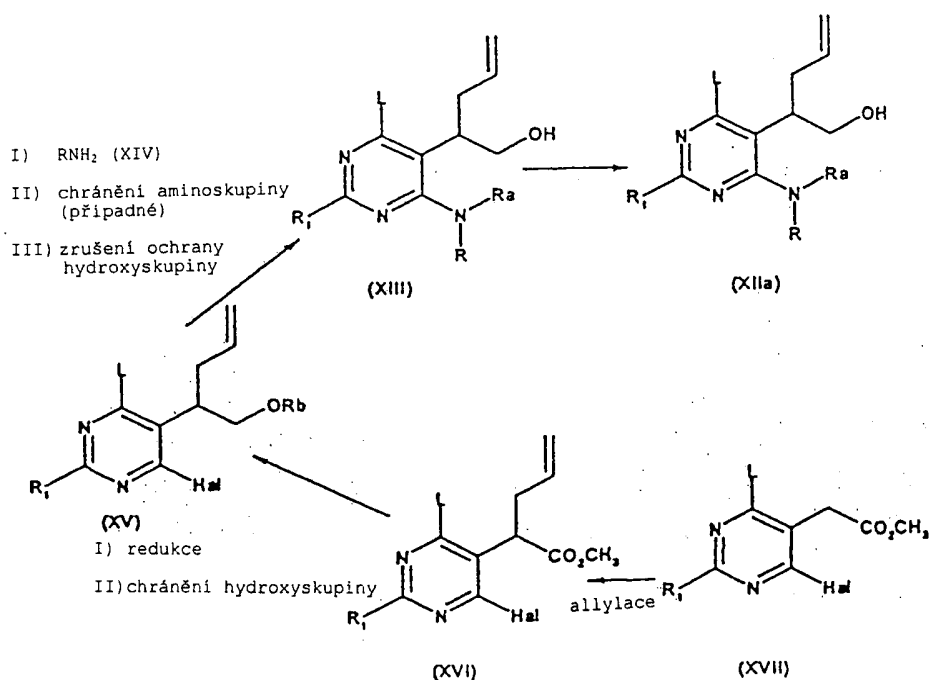
ve kterém X je uhlík, La je vhodná reakční skupina schopná vytvořit spolehlivou odstupující skupinu OLa (jako je mesylát) a Ra odpovídá vodíku nebo vhodné dusíkové chránící skupině, je-li to nutné.

Sloučeniny obecného vzorce (XIIa) se mohou vystavit následujícím reakcím:

- i) případnému odstranění dusíkové chránící skupiny Ra; a
- ii) cyklizaci v přítomnosti organické báze, jako je terciární amin, např. triethylamin.

Tyto reakce se mohou výhodně provádět v aprotickém rozpouštědle, jako je ether (např. tetrahydrofuran), halohlavin, jako je dichlormethan, nebo amid, jako je N,N-dimethylformamid.

Sloučeniny obecného vzorce (XII), které, když X je uhlík a n je 0, jsou ekvivalentní sloučeninám obecného vzorce (XIIa), se mohou připravit zavedením vhodné reakční skupiny La do sloučeniny obecného vzorce (XIII), ve kterém Ha, Ra, n jsou definovány výše.

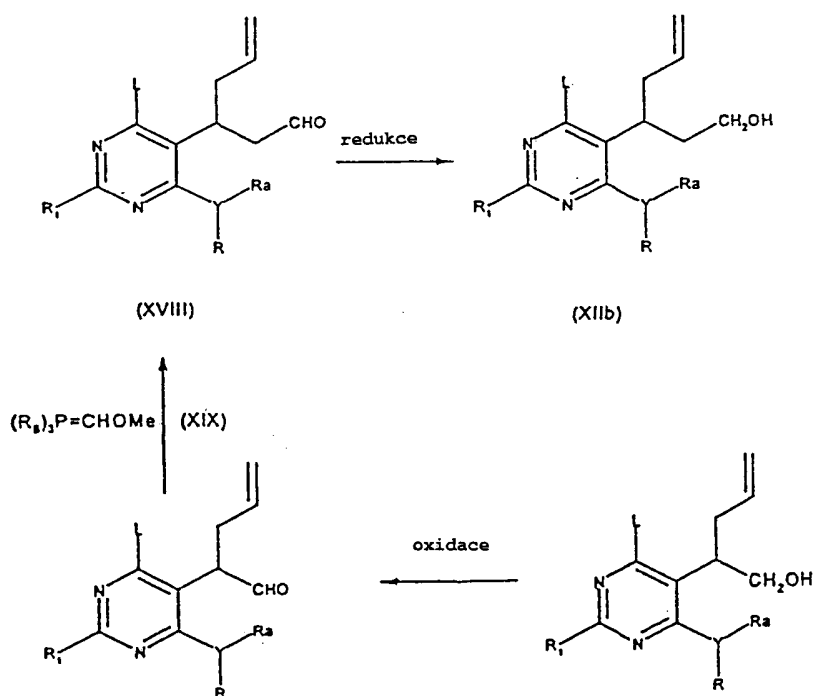


Sloučeniny obecného vzorce (XIII) se mohou získat reakcí sloučeniny obecného vzorce (XV), kde Rb je vhodná hydroxy chránící skupina, s aminem (XIV), následuje chránění dusíkové skupiny (je-li to nutné) a odstranění hydroxy chránící skupiny.

Reakce s aminem se výhodně provádí v aprotickém rozpouštědle, jako je DMF (dimethylformamid), v přítomnosti silné báze (např. hydridu sodného)

Sloučeniny obecného vzorce (XV) se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce (XVII) s allylhalogenidem (např. allyljodidem). Reakce se provádí v přítomnosti organické báze, jako je lithiuhexamethyldisilazan, při nízké teplotě a v aprotickém rozpouštědle (např. tetrahydrofuranu).

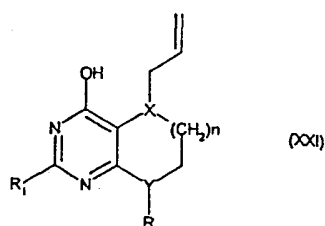
Sloučeniny obecného vzorce (XII), které, když n je 1 a X je uhlík, jsou ekvivalentní sloučeninám obecného vzorce (XIIb), se mohou připravit redukcí sloučeniny obecného vzorce (XVIII) vhodným redukčním činidlem, například hydroboritanem sodným, v rozpouštědle, jako je například alkohol (např. methanol).



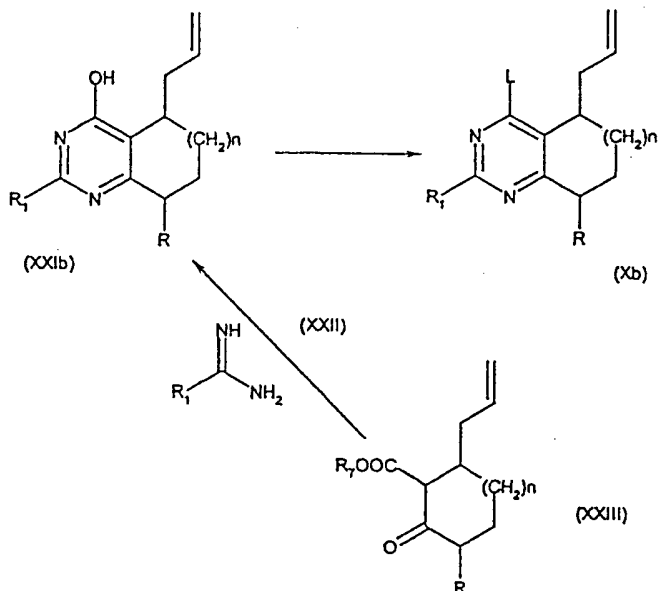
Sloučeniny obecného vzorce (XVIII) se mohou připravit Wittigovou reakcí sloučeniny obecného vzorce (XX) s fosforovým ylidem vzorce (XIX), ve kterém R_8 je derivát fenylu, následuje hydrolýza pomocí kyseliny (např. kyseliny chlorovodíkové). Reakce se provádí v aprotickém rozpouštědle, jako je acetonitril, nebo etheru, jako je tetrahydrofuran.

Sloučeniny obecného vzorce (XX) se mohou také připravit oxidací sloučeniny obecného vzorce (XIII). Oxidace se může provádět pomocí běžných způsobů známých pro konverzi hydroxyskupiny na aldehydovou skupinu. Čili, reakce se může provádět například s použitím Swernových podmínek.

Sloučeniny obecného vzorce (X), které, když Y je uhlík a X je uhlík, jsou ekvivalentní sloučeninám obecného vzorce (Xb), se mohou připravit halogenací sloučeniny obecného vzorce (XXI),



která, když X a Y jsou oba uhlík, je ekvivalentní sloučenině obecného vzorce (XXIb).

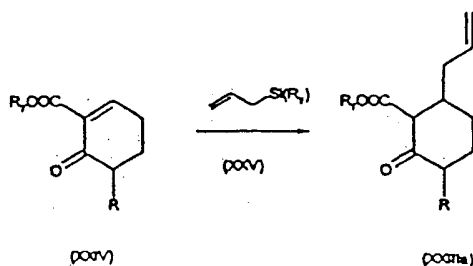


Halogenační reakce se může provádět pomocí běžných způsobů známých ze stavu techniky. Reakce se tedy může například provést zpracováním s PO(Hal)₃, kde je mezi halogeny výhodný chlor.

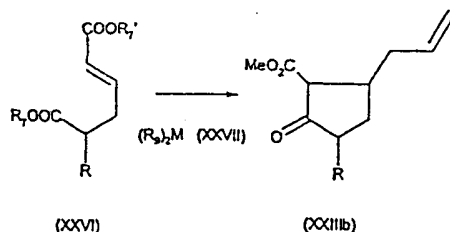
Sloučeniny obecného vzorce (XXIb) se mohou získat reakcí cyklohexanonu obecného vzorce (XXIII), ve kterém R₇ je definován dříve, se solí (např. hydrochloridem) acetamidinu vzorce (XXII).

Reakce se provádí v přítomnosti alkalického Cl-C4 alkoxylátu (např. methoxylátu sodného), v rozpouštědle, jako je methylalkohol.

Sloučeniny obecného vzorce (XXIII), které, když n je 1, jsou ekvivalentní sloučeninám obecného vzorce (XXIIIa), se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce (XXIV) s derivátem silanu vzorce (XXV), ve kterém R₇ je definován dříve. Reakce se provádí v přítomnosti Lewisovy kyseliny a v organickém rozpouštědle.

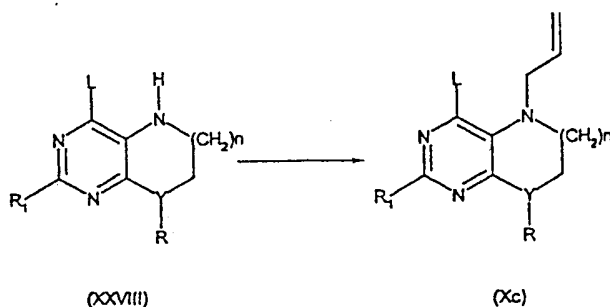


Sloučeniny obecného vzorce (XXIII), které, když n je 0, jsou ekvivalentní sloučeninám obecného vzorce (XXIIIb), se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce (XXVI), ve kterém R_7 je definován dříve a R_7' má stejný význam jako R_7 , ale ne současně,

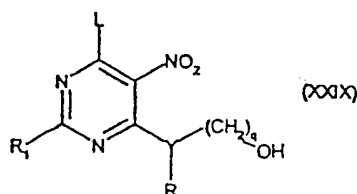


s organokovovou sloučeninou $(\text{R}_9)_2\text{M}$ vzorce (XXVII), ve kterém R_9 je allylová skupina a M je kov, případně v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako je ethylether fluoridu boritého. Vhodnými kovy pro tuto reakci jsou lithium, měď a hořčík.

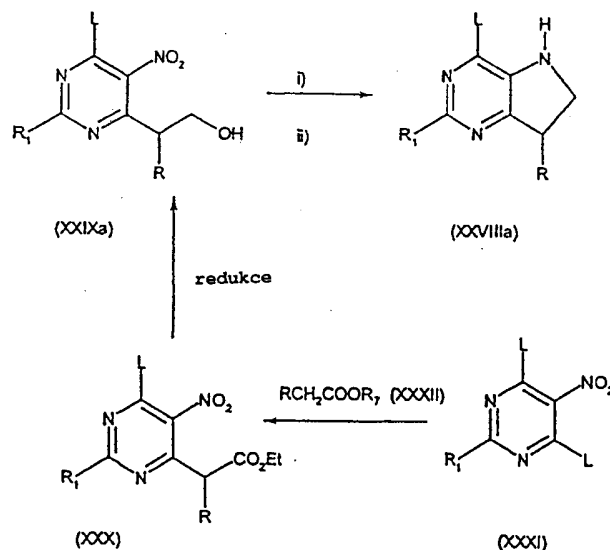
Sloučeniny obecného vzorce (X), které, když X je dusík, jsou ekvivalentní sloučenině obecného vzorce (Xc), se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce (XXVIII) s allylhalogenidem (např. allylbromidem). Reakce se provádí v přítomnosti anorganické báze, jako je hydrid sodný, při nízké teplotě a v aprotickém rozpouštědle (např. tetrahydrofuranu nebo N,N -dimethylformamidu).



Sloučeniny obecného vzorce (XXVIII), které, když n je 0 a Y je uhlík, jsou ekvivalentní sloučeninám obecného vzorce (XXVIIIa), se mohou připravit ze sloučeniny obecného vzorce (XXIX), ve kterém q je definováno předtím,



Sloučeniny obecného vzorce (XXIXa), odpovídající sloučeninám vzorce (XXIX), ve kterém q je 1 a Y je uhlík, se mohou podrobit následujícím reakcím:



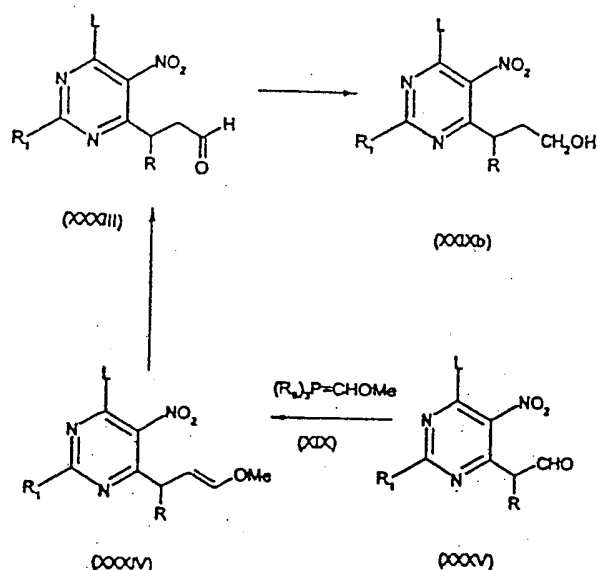
- i) konverzi hydroxyskupiny na vhodnou odstupující skupinu, jako je mesylát,
- ii) konverzi nitroskupiny na amin redukcí v přítomnosti $Na_2S_2O_4$ a anorganické báze, jako je uhličitan draselný, a cyklizaci in situ.

Sloučeniny obecného vzorce (XXIXa) se mohou připravit redukcí esterové sloučeniny obecného vzorce (XXX). Reakce se může obvykle provádět s hydroboritanem sodným v aprotickém rozpouštědle, jako je alkohol (např. methanol nebo ethanol), a výhodně zahřívát, např. na 40 až 100 °C. Sloučeniny obecného vzorce (XXX) se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce (XXXI) s esterovou sloučeninou vzorce (XXXII).

Reakce se provádí v aprotickém rozpouštědle, jako je DMF, a v přítomnosti anorganické báze (tj. hydridu sodného).

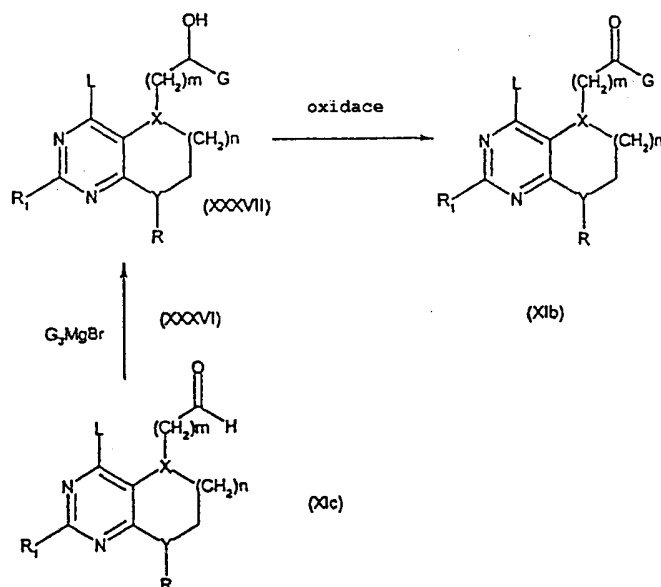
Sloučeniny obecného vzorce (XXIX), které, když n je 2 a Y je uhlík, jsou ekvivalentní sloučeninám obecného vzorce (XXIXb), se mohou připravit redukcí sloučenin obecného vzorce (XXXIII) s pomocí běžného redukčního činidla pro konverzi aldehydu

na alkohol. Tímto vhodným redukčním činidlem je hydroboritan sodný.

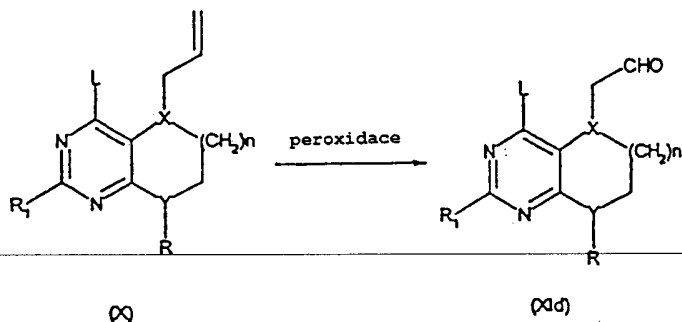


Sloučeniny obecného vzorce (XXXIII) se mohou získat hydrolýzou enoletheru obecného vzorce (XXXIV). Reakce se výhodně provádí v přítomnosti anorganické kyseliny, jako je například chlorovodík. Sloučeniny obecného vzorce (XXXIV) se mohou získat ze vzorce (XXXV) Wittigovou reakcí s ylidem (XIX), v přítomnosti vhodné organické báze, jako je $n\text{-BuLi}$. Reakce se provádí v aprotickém rozpouštědle, jako je acetonitril, nebo etheru, jako je tetrahydrofuran. Sloučeniny obecného vzorce (XXXV) se mohou připravit oxidací sloučenin vzorce (XXIXa), když Y odpovídá uhlíku, s pomocí běžných způsobů známých pro konverzi alkoholu na aldehyd.

Sloučeniny obecného vzorce (XI), které, když R_3 je jiný než vodík, jsou ekvivalentní sloučeninám obecného vzorce (XIb), se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce (XI), (která, když R_3 je vodík, je ekvivalentní sloučenině obecného vzorce (XIc)), s organokovovou sloučeninou $GMgBr$ vzorce (XXXVI), za získání sloučeniny alkoholu vzorce (XXXVII), která se může oxidovat na ketosloučeninu vzorce (XIb) podle následujícího schéma



Sloučeniny obecného vzorce (XIc), které, když m je 1, jsou ekvivalentní sloučeninám obecného vzorce (XIId), se mohou připravit oxidací sloučeniny obecného vzorce (X).

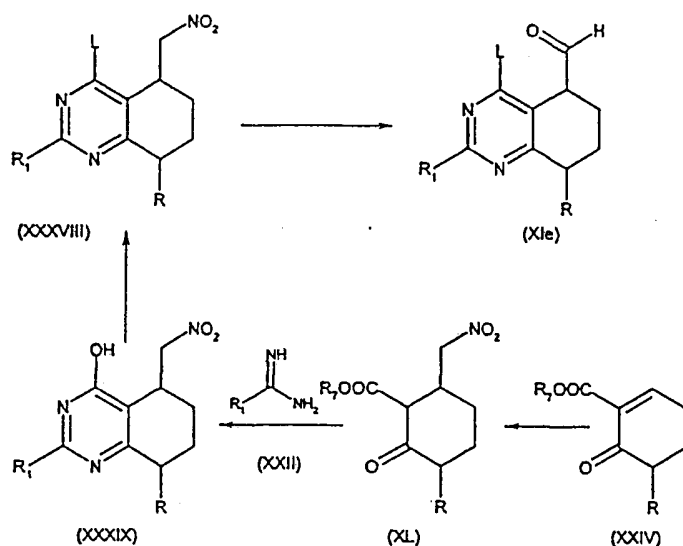


Oxidační reakce se výhodně provádí v přítomnosti ozonu při nízké teplotě, např. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, v rozpouštědle, jako je dichlormethan.

Oxidace se také provádí reakcí s oxidem osmičelým v přítomnosti oxidu N-methylmorfolinu (NMO), s následným zpracováním s jodistanem sodným. Reakce se výhodně provádí v organickém rozpouštědle mísitelném s vodou, jako je aceton nebo tetrahydrofuran, případně v přítomnosti vody.

Sloučeniny obecného vzorce (XIc), které, když X a Y jsou uhlík, m je 0 a n je 1, jsou ekvivalentní sloučeninám obecného

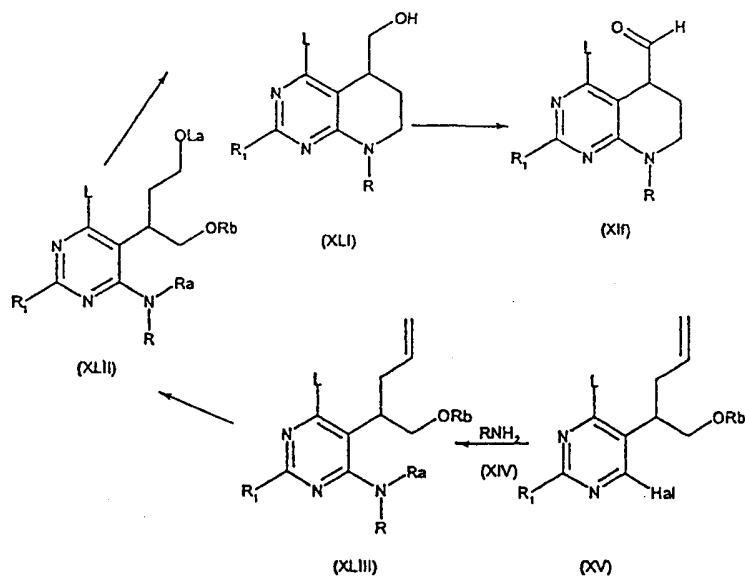
vzorci (XIe), se mohou připravit zpracováním sloučenin obecného vzorce (XXXVIII) s anorganickou bází, jako je hydroxid draselný, v rozpouštědle, jako je alkohol, dále reakcí s manganistanem draselným. Reakce se vhodně provádí ve vodě.



Sloučeniny obecného vzorce (XXXVIII) se mohou připravit halogenací sloučeniny obecného vzorce (XXXIX). Halogenační reakce se může provádět, jak je popsáno výše.

Sloučeniny obecného vzorce (XXXIX) se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce (XL) se solí (např. kyseliny chlorovodíkové) acetamidinu vzorce (XXII) za podmínek popsanych výše. Sloučeniny obecného vzorce (XL) se mohou připravit reagováním sloučenin obecného vzorce (XXIV), ve kterém R_1 je popsán výše, s nitromethanem.

Sloučeniny obecného vzorce (XIc), které, když X je uhlík, m je 0, n je 1 a Y je dusík, jsou ekvivalentní sloučeninám obecného vzorce (XIe), se mohou připravit oxidací sloučeniny obecného vzorce (XLI), pomocí běžných oxidačních způsobů známých pro konverzi hydroxyskupiny na aldehyd.



Sloučeniny obecného vzorce (XLI) se mohou připravit podrobením sloučeniny obecného vzorce (XLI), ve kterém La je vhodná odstupující skupina, jako je mesylát, Ra a Rb jsou definovány výše, následujícím reakcím:

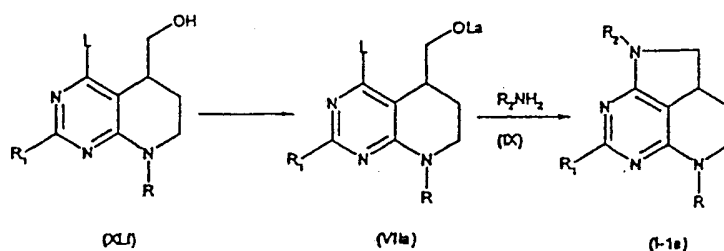
- i) případnému odstranění dusíkové chránící skupiny,
- ii) cyklizaci a
- iii) odstranění chránící hydroxyskupiny Rb.

Sloučeniny obecného vzorce (XLI) se mohou připravit, jak je vysvětleno výše, oxidací sloučeniny obecného vzorce (XLI), dále redukcí hydroxyskupiny a konverzí v odstupující skupině.

Oxidační reakce se výhodně provádí v přítomnosti ozonu při nízké teplotě, např. $-78^{\circ}C$, v rozpouštědle, jako je dichlormethan. Redukce se provádí s pomocí hydroboritanu sodného jako redukčního činidla.

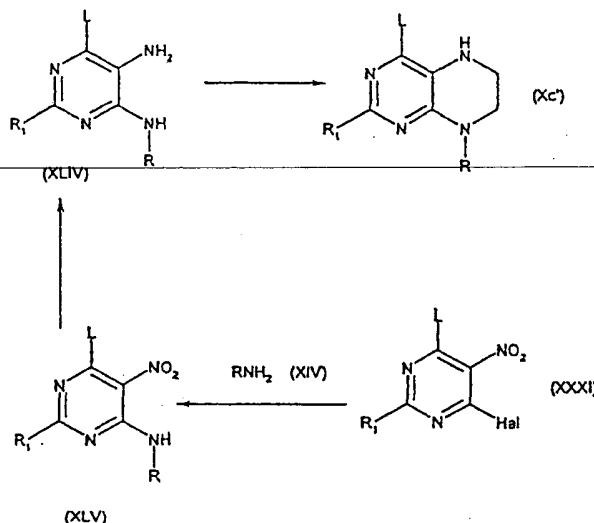
Sloučeniny obecného vzorce (XLI) se mohou získat ze sloučeniny obecného vzorce (XV) reakcí s aminem vzorce (XIV), s následným chráněním dusíkové skupiny.

Sloučeniny obecného vzorce (XLI) se mohou konvertovat na sloučeniny obecného vzorce (VIIa), které odpovídají sloučeninám obecného vzorce (VII), ve kterém X je uhlík, Y je dusík, m a n jsou 1, podle známých způsobů.



Podle předchozího schéma se sloučeniny obecného vzorce (VIIa) mohou konvertovat na sloučeninu obecného vzorce (I-1a), odpovídající sloučenině obecného vzorce (I-1), ve kterém R₃ je vodík.

Sloučeniny obecného vzorce (Xc), které, když X a Y jsou dusík a n je 1, jsou ekvivalentní sloučeninám obecného vzorce (Xc'), se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce (XLIV) s dibrommethanem v přítomnosti organické nebo anorganické báze. Reakce se vhodně provádí v aprotickém rozpouštědle, jako je N,N-dimethylformamid nebo acetonitril.

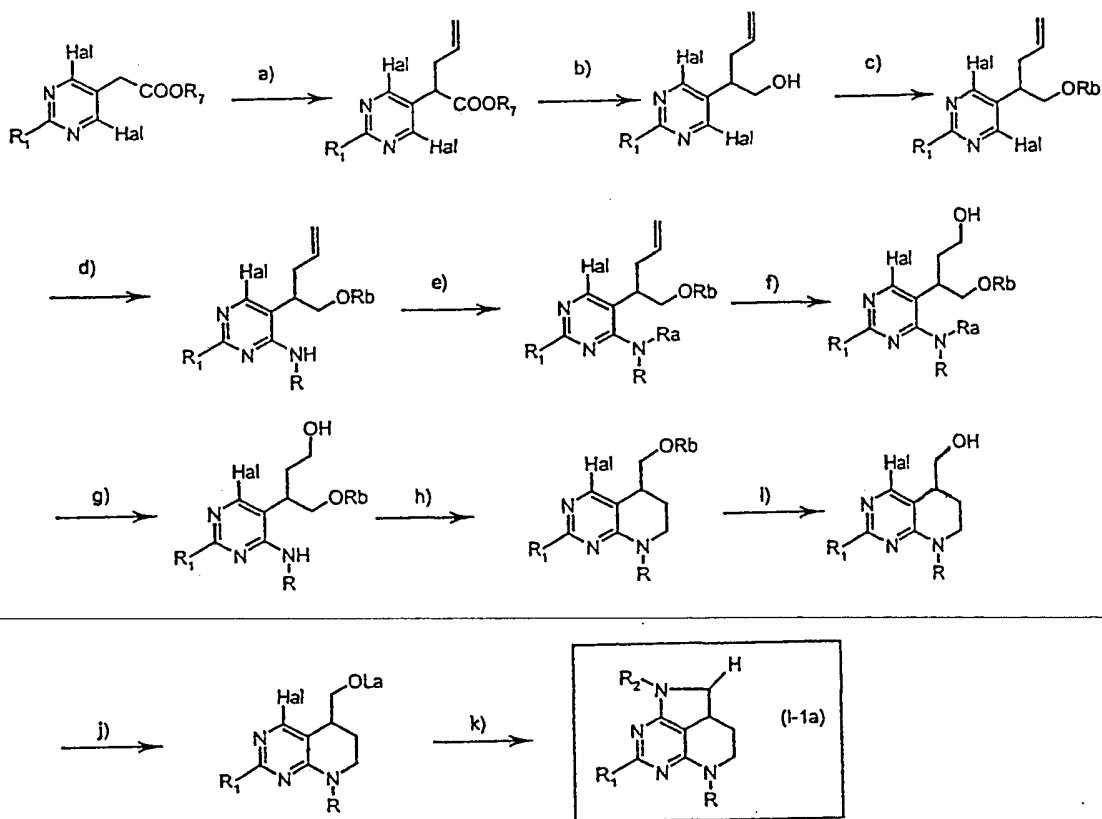


Sloučeniny obecného vzorce (XLIV) se mohou připravit zpracováním sloučenin obecného vzorce (XLV) se železem a organickou kyselinou, např. kyselinou chlorovodíkovou. Sloučeniny obecného vzorce (XLV) se mohou připravit reakcí sloučeniny (XXXI) a aminu (XIV).

Sloučeniny obecného vzorce (XVII), (XXIV), (XXVI) a (XXXI) jsou buď známé sloučeniny nebo se mohou připravit způsobem analogickým těm, které jsou popsány pro známé sloučeniny.

Stručně řečeno, sloučeniny obecného vzorce (I-1a) se mohou připravit podle následujícího Schéma 1:

Schéma 1



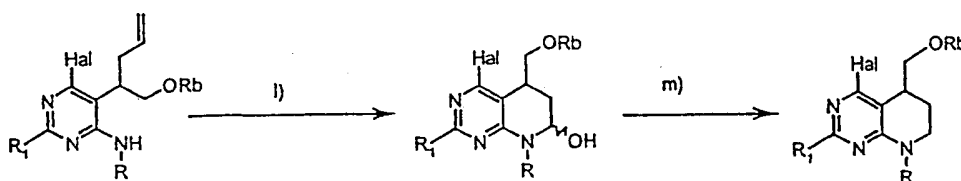
ve kterém Hal, R, R₁, R₇, R₂, La, Ra a Rb jsou definovány výše a výhodně je R₇ methylová skupina, Hal je chlor, Ra je t-butylkarbonyl, Rb je t-BuPh₂Si derivát, OLa je mesylová skupina a

krok a znamená allylování pomocí allyljodidu při 0 °C za bazických podmínek (např. LiHMDS); výchozí materiál se může připravit způsobem podobným tomu, který je popsán ve Wayne G.C. a kol., J. Prakt. Chem., (2000), 342(5), 504-7;

- krok b znamená redukci esterové skupiny vhodným redukčním činidlem, např. DIBAL-H, za obvyklých podmínek (CH_2Cl_2 , 0 °C až teplota místnosti);
- krok c znamená chránění hydroxyskupiny, výhodně pomocí $t\text{-BuPh}_2\text{SiCl}$, v DMF s DMAP jako katalyzátorem (0 °C až teplota místnosti);
- krok d znamená reakci s aminem RNH_2 (XIV), jak je popsáno výše;
- krok e znamená chránění aminoskupiny vhodnou chránicí skupinou, například působením $(\text{BOC})_2\text{O}$ v přítomnosti DMAP;
- krok f znamená, i) oxidaci pomocí OsO_4 v acetonu/vodě, pak ii) zpracování s NaIO_4 v THF/vodě, a nakonec iii) redukci pomocí NaBH_4 ve vhodném rozpouštědle (např. EtOH);
- krok g znamená odstranění chránicí skupiny z chráněné aminoskupiny (např. $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ v CH_2Cl_2);
- krok h znamená intramolekulární cyklizaci, například mesylaci hydroxyskupiny za bazických podmínek (tj. Et_3N);
- krok i znamená odstranění chránicí skupiny z chráněné hydroxyskupiny (např. $\text{Et}_3\text{N} - 3\text{HF}$ v DMF při 40 °C);
-
- krok j znamená přeměnu hydroxyskupiny na vhodnou odstupující skupinu (např. mesylace);
- krok k znamená reakci s aminem vzorce (IX), který je popsán výše.

Nebo se může syntéza pozměnit následujícími kroky uvedenými níže (vycházejícími z již popsanych meziproductů) podle Schéma 2

Schéma 2



ve kterém

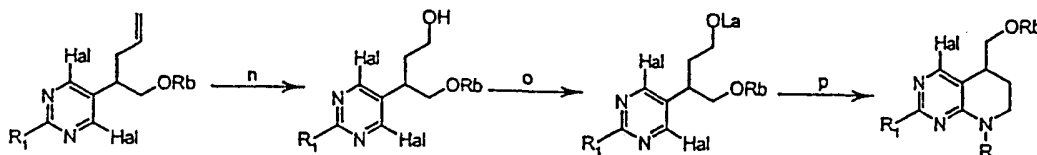
krok l znamená první dvě reakce předchozího kroku f, a

krok m znamená zpracování s Et_3SiH v přítomnosti $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$.

Syntéza se pak dokončí, jak je popsáno ve Schéma 1.

V další variantě se chránění aminoskupiny lze vyhnout pomocí následujícího pořadí kroků (vycházejících z již popsáných meziproduktů) podle Schéma 2a

Schéma 2a



ve kterém

krok n odpovídá dříve uvedenému kroku f);

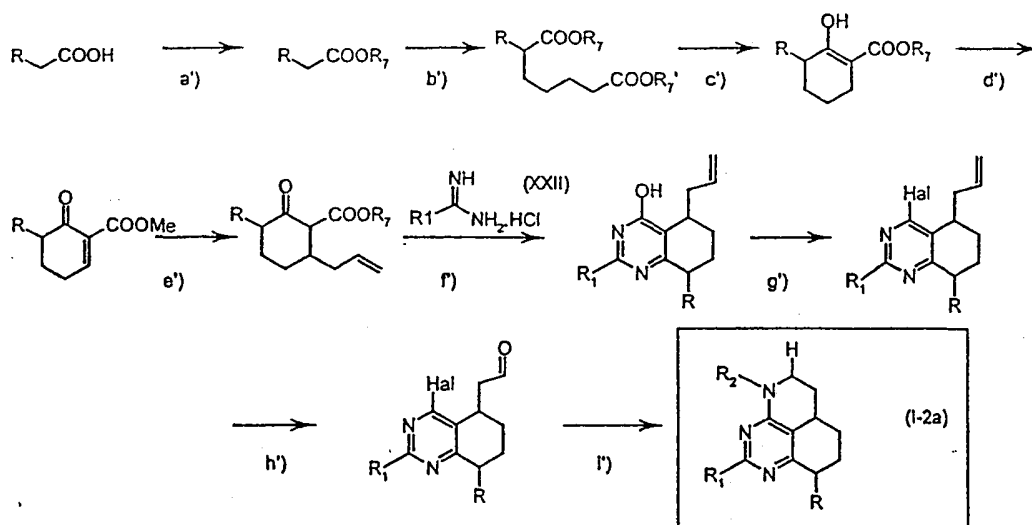
krok o odpovídá dříve uvedenému kroku j);

krok p znamená reakci s aminem RNH_2 vzorce (XIV), který je popsán výše.

Syntéza se pak dokončí, jak je popsáno ve Schéma 1.

V dalším provedení vynálezu, se sloučeniny obecného vzorce (I-2), které, když R_3 je vodík, jsou ekvivalentní sloučeninám obecného vzorce (I-2a), mohou připravit podle následujícího Schéma 3

Schéma 3



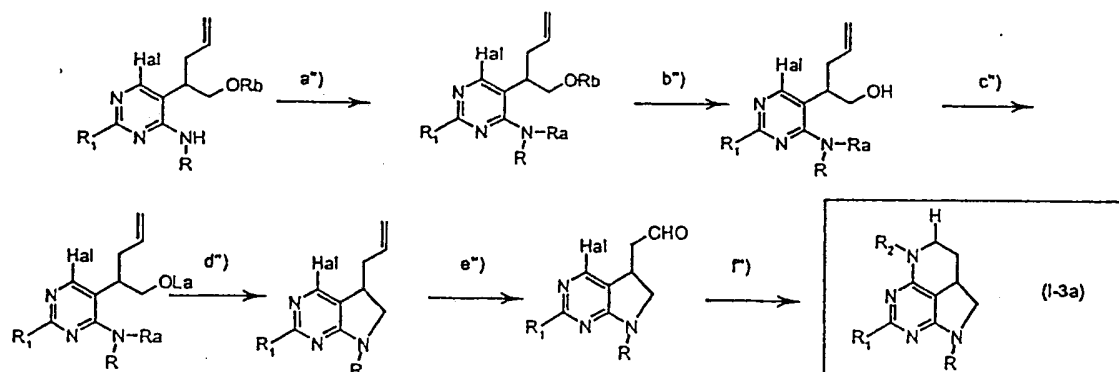
ve kterém Hal, R, R₁, R₂, R₇, R_b jsou definovány výše a přednostně R₇ je methylová skupina, Hal je chlor, R_b je derivát *t*-BuPh₂Si, OLa je mesylová skupina a

- krok a' znamená esterifikaci za obvyklých podmínek (R₇OH, kyselý katalyzátor, reflux);
- krok b' znamená alkylaci s vhodným alkylačním činidlem (např. 5-jodvalerátem metylu v přítomnosti LiHMDS);
- krok c' znamená intramolekulární cyklizaci za bazických podmínek (tj. MeONa, zpětný tok toluenu);
- krok d' znamená fenylselenenylaci s následnou oxidací pomocí H₂O₂ a následující eliminací;
- krok e' znamená 1,4-karboonylovou adicí s vhodným silanem, jako je allyltrimethylsilan, katalyzovanou pomocí TiCl₄;
- krok f' znamená reakci s amidinem vzorce (XXII), který je popsán výše;
- krok g' znamená halogenaci hydroxyskupiny (např. zpracování s POCl₃ za zpětného toku);
- krok h' znamená oxidační štěpení dvojné vazby, například pomocí ozonizace;

krok i' znamená redukční aminaci v přítomnosti NaBH_3CN s aminem vzorce (IX) a následnou intramolekulární cyklizací.

V dalším provedení vynálezu se sloučeniny obecného vzorce (I-3), které, když R_3 je vodík, jsou ekvivalentní sloučeninám obecného vzorce (I-3a), mohou připravit podle Schéma 4

Schéma 4



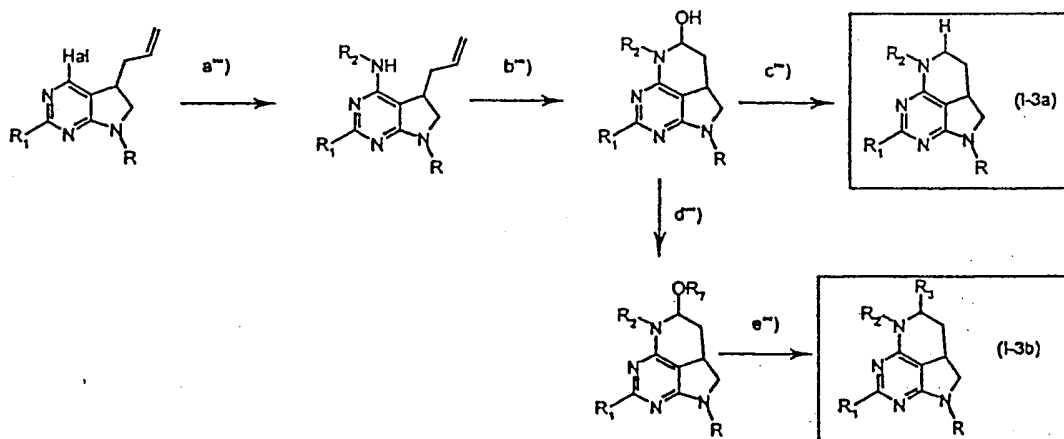
ve kterém

- krok a'' znamená chránění aminoskupiny vhodnou chránicí skupinou, například zpracováním s $(\text{BOC})_2\text{O}$ v přítomnosti DMAP;
- krok b'' odpovídá dříve uvedenému kroku i);
- krok c'' znamená mesylaci hydroxyskupiny za bazických podmínek (tj. Et_3N);
- krok d'' znamená odstranění chránicí skupiny z aminu, např. zpracováním s TFA, a pak následnou cyklizaci za bazických podmínek, např. Et_3N ;
- krok e'' odpovídá dříve uvedenému kroku h') nebo odpovídá dříve uvedenému kroku l);
- krok f'' odpovídá dříve uvedenému kroku i').

V další alternativě mohou být poslední stupně syntézy provedeny následujícím způsobem a sloučeniny obecného vzorce

(I-3), které, když R_3 je jiný než vodík, odpovídají sloučeninám obecného vzorce (I-3b) podle Schéma 5

Schéma 5

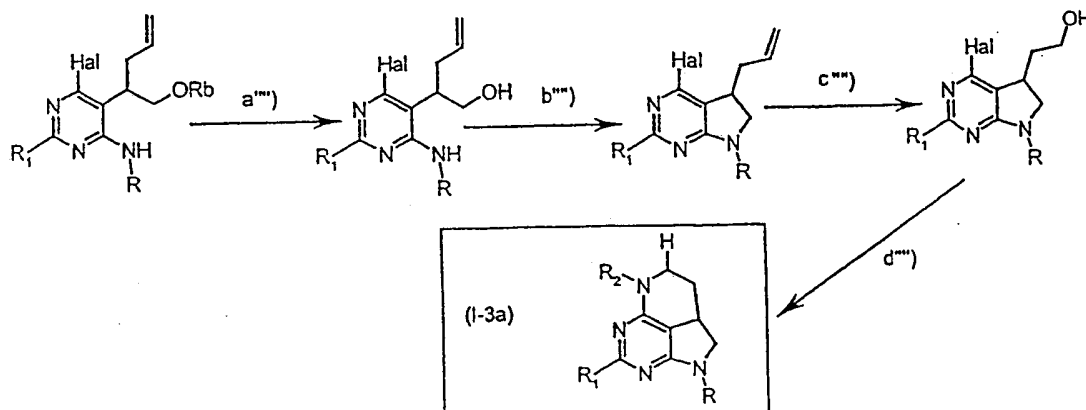


ve kterém

- krok a''' odpovídá dříve uvedenému kroku k);
- krok b''' odpovídá dříve uvedenému kroku l);
- krok c''' znamená redukci, např. zpracováním s Et_3SiH , TFA;
- krok d''' znamená vytvoření etherové skupiny, např. zpracováním s ethanolem v přítomnosti PTSA;
- krok e''' znamená reakci s organokovovou sloučeninou, jako je R_3Cu v přítomnosti $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Další sloučeniny obecného vzorce (I-3a), pokud není nutné chránit aminoskupinu, se mohou připravit, jak je ukázáno níže ve Schéma 6, které vychází z již známého meziprojektu:

Schéma 6

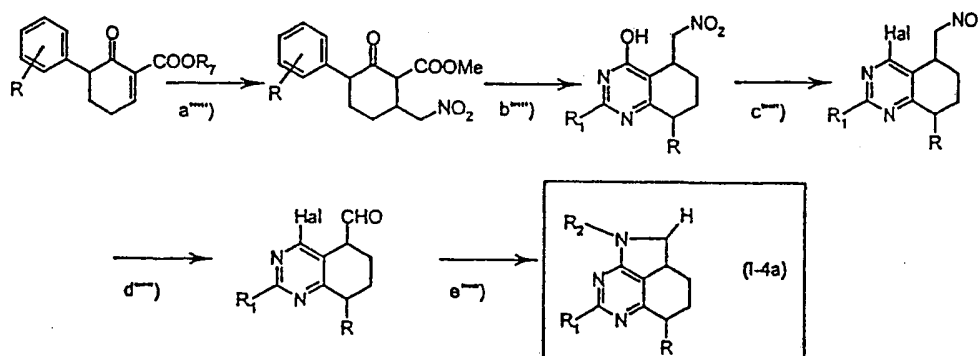


kde

- krok a^{''''} odpovídá dříve uvedenému kroku i);
 krok b^{''''} odpovídá dříve uvedenému kroku j), následovanému intramolekulární cyklizací in situ;
 krok c^{''''} odpovídá dříve uvedenému kroku f);
 krok d^{''''} odpovídá dříve uvedenému krokům j) a k).

V dalším provedení vynálezu se sloučeniny obecného vzorce (I-4), které, když R₃ je vodík, odpovídají sloučeninám obecného vzorce (I-4a), mohou připravit podle následujícího Schéma 7

Schéma 7



ve kterém

- krok a^{''''} znamená reakci s nitromethanem za obvyklých podmínek;
 krok b^{''''} znamená reakci s amidinem vzorce (XXII), jak je popsáno výše;
 krok c^{''''} odpovídá dříve uvedenému kroku g');
 krok d^{''''} znamená vytvoření aldehydové skupiny, např. zpracováním s KOH v methanolu, a následující oxidaci pomocí KMnO₄;
 krok e^{''''} odpovídá dříve uvedenému kroku i').

Příklady vhodné dusíkové chránicí skupiny zahrnují alkoxykarbonyl, např. *t*-butoxykarbonyl, a arylsulfonyl, např. fenylsulfonyl.

V každé z výše uvedených reakcí může být dusíková chránicí skupina odstraněna běžnými způsoby známými pro odstranění takové skupiny (jako jsou například ty, které jsou popsány v *Protective Groups in Organic Chemistry*, str. 46-119, editoval J.F.W. McOmie (Plenum Press, 1973)). Když je *R*_a alkoxykarbonyl, tak skupina se může odstranit kyselou hydrolýzou například s pomocí kyseliny trifluoroctové.

Příklady vhodné hydroxylové chránicí skupiny zahrnují trihydrokarbylsilylethery, jako je trimethylsilylether nebo *t*-butyldimethylsilylether.

Hydroxylové chránicí skupiny se mohou odstranit známými standardními postupy (jako jsou například ty, které jsou popsány v *Protective Groups in Organic Chemistry*, str. 46-119, editoval J.F.W. McOmie (Plenum Press, 1973)). Když *R*_b je například *t*-butyldimethylsilylová skupina, může se odstranit zpracováním s triethylamintrihydrofluoridem.

Farmaceuticky přijatelné soli se mohou také připravit z jiných solí, včetně jiných farmaceuticky přijatelných solí sloučeniny obecného vzorce (I), za použití běžných způsobů.

Sloučeniny obecného vzorce (I) se mohou snadno izolovat ve spojení s molekulami rozpouštědla krystalizací nebo odpařením z vhodného rozpouštědla za poskytnutí příslušných solvátů.

Je-li požadován určitý enantiomer sloučeniny obecného vzorce (I), může se získat například rozpuštěním odpovídající směsi enantiomerů sloučeniny obecného vzorce (I) pomocí běžných způsobů. Požadovaný enantiomer se tak získá z racemické sloučeniny obecného vzorce (I) pomocí chirálního HPLC postupu.

Předmět vynálezu rovněž zahrnuje izotopicky značené sloučeniny, které jsou identické s těmi, které jsou uvedeny ve vzorcích (I) a následujících, až na skutečnost, že jeden nebo více atomů jsou nahrazeny atomem, který má atomovou hmotnost nebo atomové hmotnostní číslo jiné než atomová hmotnost nebo atomové hmotnostní číslo běžně pozorované v přírodě. Příklady izotopů, které se mohou včlenit do sloučenin podle vynálezu, jsou izotopy vodíku, uhlíku, dusíku, kyslíku, fosforu, fluoru, jodu a chloru, jako jsou ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I a ^{125}I .

Sloučeniny podle tohoto vynálezu a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin, které obsahují shora uvedené izotopy a/nebo další izotopy dalších atomů, patří do rozsahu tohoto vynálezu. Izotopicky značené sloučeniny podle tohoto vynálezu, například ty, do nichž jsou včleněny radioaktivní izotopy, jako je ^3H , ^{14}C , jsou účinné v medicínských a/nebo substrátových zkouškách klasifikace tkání.

Tritiované, tj. ^3H , a uhlík-14, tj. ^{14}C , izotopy jsou zvláště výhodné pro jednoduchost jejich přípravy a detekovatelnost. ^{11}C a ^{18}F izotopy jsou zvláště vhodné pro PET (pozitronovou emisní tomografii), a ^{125}I je zvláště vhodný pro SPECT (jednofotonovou emisní computerovou tomografii), všechny jsou vhodné pro zobrazování mozku.

Dále, nahrazení těžšími izotopy, jako je deuterium, tj. ^2H , může poskytnout určité terapeutické výhody vyplývající z větší metabolické stability, například prodlouženého poločasu rozpadu in vivo nebo snížených požadavků dávkování, a proto mohou být za určitých okolností preferovány.

Izotopicky značené sloučeniny obecného vzorce I a následující, podle tohoto vynálezu, se mohou obecně připravit realizováním postupů popsaných ve schématech a/nebo v příkladech uvedených níže, nahrazením izotopicky neznačených činidel za snadno dostupná izotopicky značená činidla.

Antagonisté CRF receptorů podle tohoto vynálezu projevují aktivitu na povrchu CRF receptorů včetně CRF 1 a CRF 2 receptorů a mohou se použít při léčení stavů zprostředkovaných CRF nebo CRF receptory.

Účinnost sloučenin jako antagonistů CRF receptorů se může stanovit různými analytickými metodami. Vhodné CRF antagonisty podle vynálezu jsou schopné inhibovat specifického vázání CRF na jeho receptor a antagonizovat působení spojená s CRF. U sloučeniny struktury (I) se může hodnotit účinnost jako antagonista CRF jednou nebo více obecně uznávanými zkouškami pro tento účel, například testy popsány od DeSouza a kol. (J. Neuroscience 7: 88, 1987) a Battaglia a kol. (Synapse 1: 572, 1987).

Test vázání receptorů CRF se provedl za pomoci homogenního způsobu scintilační proximity (SPA). Ligand se váže na rekombinantní membránový preparát představující receptory CRF, který se na oplátku váže na SPA perličky pokryté agglutininem pšeničných klíčků. Podrobnosti testů budou popsány v příkladové části.

S ohledem na CRF receptorové vazebné sklony antagonisté CRF receptorů podle vynálezu mají K_i menší než $10 \mu\text{M}$. Ve výhodném provedení tohoto vynálezu antagonist CRF receptoru má K_i menší než $10 \mu\text{M}$.

Ve výhodnějším provedení je hodnota K_i menší než $1 \mu\text{M}$ a ještě výhodněji menší než $0,1 \mu\text{M}$. Jak je uvedeno podrobněji níže, hodnoty K_i typických sloučenin podle tohoto vynálezu byly stanoveny způsoby uvedenými v Příkladu 5.

Výhodné sloučeniny mající K_i menší než $1 \mu\text{M}$ jsou sloučeniny s čísly 3-1-3 a 3-1-10. Ještě výhodnější sloučeniny mající K_i menší než $0,1 \mu\text{M}$ jsou sloučeniny s čísly 1-1-1, 1-1-4, 1-1-5, 1-2-1, 3-1-5 a 3-1-6.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být vhodné pro léčení poruch centrálního nervového systému, kde jsou zapojeny CRF receptory. Zejména při léčení nebo prevenci závažných depresivních poruch zahrnujících bipolární depresi, unipolární depresi, jednorázové nebo recidivující depresivní záchvaty s nebo bez psychotických příznaků, katatonických příznaků, melancholických příznaků, atypických jevů nebo poporodního nástupu, při léčení úzkosti a léčení panických poruch. Další poruchy nálad, zahrnuté do pojmu závažné depresivní poruchy, zahrnují dysthymické onemocnění s časným nebo pozdním nástupem a s nebo bez atypických jevů, neurotickou depresi, posttraumatická stresová onemocnění a sociální fobie; demence Alzheimerova typu, s časným nebo pozdním nástupem, s depresivní náladou; vaskulární demence s depresivní náladou; poruchy nálady vyvolané alkoholem, amfetaminy, kokainem, halucinogeny, inhaláty, opiáty, fencyklidinem, sedativy, hypnotiky, anxiolytiky a dalšími látkami; schizoafektivní poruchu depresivního typu; a poruchu adaptace s depresivní náladou. Závažné depresivní poruchy mohou také vycházet z všeobecného zdravotního stavu, včetně například infarktu myokardu, diabetu, umělého přerušení těhotenství nebo potratu, atd.

Sloučeniny podle vynálezu jsou účinné jako analgetika. Jsou zvláště vhodné pro léčení traumatické bolesti, jako je postoperativní bolest; traumatické avulzní bolesti, jako je brachiální plexus; chronické bolesti, jako je arthritická bolest vyskytující se při osteo-, revmatické nebo lupénkové arthritidě; neuropatické bolesti, jako je postherpetická neuralgie, bolest trojklaného nervu, segmentová nebo mezižeberní neuralgie, fibromyalgie, kauzalgie, periferní neuropatie, diabetická neuropatie, neuropatie vyvolaná chemoterapií, neuropatie spojená s AIDS, týlová neuralgie, neuralgie lícního nervu, neuralgie jazykohltanového nervu, reflexní sympatická dystropie, bolest umělé končetiny; různé formy bolesti hlavy, jako je migréna, akutní nebo chronická tenzní bolest hlavy, bolest spánku a dolní čelisti, bolest čelistní dutiny, klastrová bolest hlavy; bolesti zubů; bolesti z nádorů; bolesti útrobního původu;

gastrointestinální bolesti; bolesti ze skřípnutí nervu; bolesti ze sportovních zranění; dysmenorhey; menstruační bolesti; meningitidy; zánětu mozkové pleny; muskuloskeletální bolesti, bolesti dolních zad, např. spinální stenózy; vyhřeznuté ploténky; ischias; angíny; ankylozující spondylitidy; dny; popálenin; bolest jizev; svrabu; a thalamické bolesti, jako je poúrazová thalamická bolest.

Sloučeniny podle vynálezu jsou rovněž vhodné pro léčení dysfunkce chuti k jídlu a příjmu potravy a stavů, jako je anorexie, mentální anorexie a bulimie.

Sloučeniny podle vynálezu jsou také účinné při léčení poruch spánku, které zahrnují dysomnii, insomnii, spánkovou apnoei, narkolepsii a poruchy denního rytmu.

Sloučeniny podle vynálezu jsou vhodné i pro léčení nebo prevenci kognitivních poruch. Kognitivní poruchy zahrnují demenci, poruchy paměti a jinak nespecifikované kognitivní poruchy.

Dále sloučeniny podle vynálezu jsou také vhodné jako posilovače paměti a/nebo poznávání u zdravých lidí, kteří netrpí nedostatkem paměti a/nebo poznávání.

Sloučeniny podle vynálezu jsou též vhodné při léčení tolerance a závislosti na celé řadě látek. Například jsou účinné při léčení závislosti na nikotinu, alkoholu, kofeinu, fencyklidinu (cyklidinu podobných sloučeninách), nebo při léčení tolerance a závislosti na opiátech (např. hašiši, heroinu, morfinu) nebo benzodiazepinech; při léčení závislosti na kokainu, sedativních hypnotikách, amfetaminu nebo s amfetaminem příbuzných lécích (např. dextroamfetaminu, methylamfetaminu) nebo na jejich kombinacích.

Sloučeniny podle vynálezu jsou rovněž účinné jako protizánětlivá činidla. Jsou zvláště vhodné při léčení zánětu

u astma, chřipky, chronické bronchitidy a revmatické artritidy; při léčení zánětlivých onemocnění gastrointestinálního traktu, jako je Crohnova nemoc, ulcerativní kolitida, zánětlivé onemocnění střev (IBD) a poškození vyvolaného nesteroidními protizánětlivými léčivy; zánětlivých onemocnění kůže, jako je herpes a ekzém; zánětlivých onemocnění močového měchýře, jako je cystitida a nutková inkontinence; a očního a dentálního zánětu.

Sloučeniny podle vynálezu jsou také užitečné pro léčení alergických onemocnění, zvláště alergických onemocnění kůže, jako je kopřivka, a alergických nemocí dýchacích cest, jako je rhinitida.

Sloučeniny podle vynálezu jsou vhodné i pro léčení zvedání žaludku, tj. nevolnosti, říhání a zvracení. Nevolnost zahrnuje akutní zvracení, zpožděné zvracení a preventivní zvracení. Sloučeniny podle vynálezu jsou účinné při léčení jakkoliv vyvolané nevolnosti. Nevolnost může být například vyvolaná léky, jako jsou nádorová chemoterapeutická činidla, jako jsou alkylační činidla, např. cyklofosfamid, karmustin, lomustin a chlorambucil; cytotoxická antibiotika, např. daktinomycin, doxorubicin, mitomycin-C a bleomycin; antimetabolity, např. cytarabin, methotrexat a 5-fluoruracil; vincaalkaloidy, např. etoposid, vinblastin a vinkristin; a další, jako je cisplatina, dakarbazin, prokarbazin a hydroxymočovina; a jejich kombinacemi; nemocí z ozáření; léčením maligních nádorů, např. ozařováním hrudního koše nebo břišní dutiny, například při léčení rakoviny; otravami; toxiny, jako jsou toxiny vyvolané metabolickými poruchami nebo infekcí, např. gastritidou, nebo uvolněné během bakteriální nebo virové gastrointestinální infekce; těhotenstvím; vestibulárními poruchami, jako je nemoc z pohybu, vertigo, závrať a Menièreova nemoc; pooperační nevolností; gastrointestinální zácpou; sníženou gastrointestinální motilitou; útrobní bolestí, např. infarktem myokardu nebo zánětem pobřišnice; migrénou; zvýšeným nitrolebečním tlakem; sníženým nitrolebečním tlakem (např. výšková nemoc); opioidními analgetiky, jako je morfin; a poruchou

gastroezofageálního refluxu, kyselou poruchou trávení, přemírou jídla a pití, překyseleným žaludkem, zkaženým žaludkem, kyselým říháním/opakovaným zvracením, pálením žáhy, jako je občasné pálení žáhy, noční pálení žáhy a jídlem vyvolané pálení žáhy a dyspepsie.

Sloučeniny podle vynálezu jsou zvláště vhodné při léčení gastrointestinálních poruch, jako je dráždivý tračník (IBS); onemocnění kůže, jako je lupénka, svědění a úpal; chorob krevních cév, jako je angína, vaskulární bolest hlavy a Reynaudova choroba; cerebrální ischemie, jako je cerebrální křeč krevních cév následovaná subarachnoidálním krvácením; fibrotizujících a kolagenových chorob, jako je sklerodermie a eozinofilní fasciolóza; poruch spojených s posílením nebo potlačením imunity, jako je systematický lupus erythematodes, a revmatických chorob, jako je zánět vazivové tkáně; a kašle.

Sloučeniny podle vynálezu jsou vhodné pro léčení neurotoxického zranění, které následuje po mozkové mrtvici, tromboembolické mrtvici, hemorhagické mrtvici, cerebrální ischemii, cerebrální křeči krevních cév, hypoglykémii, hypoxii, anoxii, perinatální asfyxii při srdeční zástavě.

Vynález dále poskytuje sloučeninu obecného vzorce (I) nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát pro použití při léčení, zvláště v lidské medicíně.

Jako další stránka vynálezu je poskytnuto použití sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu k přípravě léčiva pro léčení poruch vyvolaných prostřednictvím CRF.

Další provedení poskytuje způsob ošetření savce, včetně člověka, zejména při léčení poruchy vyvolané prostřednictvím CRF, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

Ocení se, že odkaz na ošetření je zamýšlen včetně profylaxe i zmírnění uvedených symptomů.

Sloučeniny obecného vzorce (I) se mohou podávat jako nezpracované chemikálie, ale účinná látka je výhodně ve formě farmaceutického prostředku.

Tedy vynález poskytuje také farmaceutický přípravek, který obsahuje nejméně jednu sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a je připraven pro podávání jakoukoliv běžnou cestou. Takové přípravky jsou výhodně ve formě upravené pro použití v lékařství, zvláště lidské medicíně, a mohou se výhodně připravit běžným způsobem používajícím jeden nebo více přijatelných nosičů nebo pomocných látek.

Takové sloučeniny obecného vzorce (I) se mohou připravit pro orální, bukální, parenterální, topické (včetně oftalmického nebo nasálního), depotní nebo rektální podávání, nebo ve formě vhodné pro podávání inhalací nebo insuflací (buď ústy nebo nosem).

Pro orální podávání mohou být farmaceutické přípravky ve formě například tablet nebo kapslí, připravených obvyklými způsoby s farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami, jako jsou pojidla (např. předželatizovaný kukuřičný škrob, polyvinylpyrrolidon nebo hydroxypropylmethylelulóza); plnidla (např. laktóza, mikrokystalická celulóza nebo hydrofosforečnan vápenatý); mazadla (např. stearát hořečnatý, talek nebo křemen); bobtnadla (např. bramborový škrob nebo škrobglykolát sodný); nebo detergenty (např. laurylsulfát sodný). Tablety se mohou potáhnout způsoby známými ze stavu techniky. Kapalně přípravky pro orální podávání mohou být také ve formě roztoků, sirupů nebo suspenzí, nebo mohou být poskytnuty jako suchý produkt pro rozpuštění ve vodě nebo v jiném vhodném ředidle před použitím. Tyto kapalně přípravky se mohou připravit běžnými způsoby s farmaceuticky přijatelnými přísadami, jako jsou suspenzní činidla (např. sorbitový sirup, deriváty celulózy nebo hydrogenované jedlé tuky); emulgační činidla (např. lecitin nebo akácie); nevodná ředidla

(např. mandlový olej, olejové estery, ethylalkohol nebo destilované rostlinné oleje); a konzervační látky (např. methyl nebo propyl-p-hydroxybenzoáty nebo kyselina sorbová). Přípravky mohou také obsahovat, je-li to vhodné, tlumicí soli, příchutě, barviva a sladidla.

Přípravky pro orální podávání mohou být vhodně připravené pro poskytnutí řízeného uvolňování účinné sloučeniny.

Pro bukalní podávání může být přípravek ve formě tablety nebo se připraví běžným způsobem.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravit pro parenterální podávání bolusové injekce nebo kontinuální infuze. Přípravky pro injekce mohou být ve formě jednotkové dávky, např. v ampulích nebo vícedávkových nádobách, s přidáním konzervanty. Přípravky mohou mít formu suspenzí, roztoků nebo emulzí v olejových nebo vodných ředidlech, a mohou obsahovat pomocná činidla, jako jsou suspenzní, stabilizační a/nebo disperzní činidla. Nebo účinná složka může být ve formě prášku pro rozpuštění před použitím ve vhodném ředidle, např. sterilní apyrogenní vodě.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravit pro topické podávání ve formě mastí, krémů, gelů, pleťových vod, pesarů, aerosolů nebo kapek (např. očních, ušních nebo nosních kapek). Masti a krémy mohou být připraveny například s vodným nebo olejovým základem s přidáním vhodných zahušťovacích a/nebo gelačních činidel. Masti pro podávání do oka se mohou připravit sterilním způsobem s použitím sterilních složek.

Pleťové vody se mohou připravit s vodným nebo olejovým základem a obecně budou také obsahovat jedno nebo více emulgačních činidel, stabilizačních činidel, disperzních činidel, suspenzních činidel, zahušťovacích činidel nebo barviv. Kapky se mohou vytvořit s vodným nebo nevodným základem obsahujícím jedno nebo

více disperzních činidel, stabilizačních činidel, rozpouštědel nebo suspenzních činidel. Mohou také obsahovat konzervant.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být také ve formě rektálního prostředku, jako jsou čípky nebo zadržovací klystýry, např. obsahující běžné čípkové základy, jako je kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být také ve formě depotních přípravků. Takové dlouhodobě působící přípravky se mohou podávat implantováním (například subkutánním nebo intramuskulárním) nebo intramuskulární injekcí. Sloučeniny podle vynálezu se například mohou připravit s vhodnými polymerními nebo hydrofobními materiály (například jako emulze ve vhodném oleji) nebo iontově výměnnými pryskyřicemi, nebo ve formě těžko rozpustných derivátů, například těžko rozpustná sůl.

Pro intranasální podávání se sloučeniny podle vynálezu připravují ve formě roztoků pro podávání pomocí vhodného odměřovacího nebo jednotkového dávkového zařízení, nebo eventuálně ve formě práškové směsi s vhodným nosičem pro podávání pomocí vhodného dodávacího zařízení.

Požadovaná dávka sloučeniny podle vynálezu je asi 1 až 100 mg na den. Ocení se, že se mohou učinit potřebné běžné změny dávkování v závislosti na věku a stavu pacienta a přesná dávka bude nakonec na úsudku ošetřujícího lékaře nebo veterináře. Dávkování bude také záviset na cestě podání a na vybrané konkrétní sloučenině.

Pro parenterální podání bude tedy denní dávka typicky v rozmezí od 1 do 100 mg, výhodně 1 až 80 mg. Pro orální podání bude denní dávka typicky v rozmezí od 1 do 300 mg, například 1 až 100 mg.

Příklady provedení

V Meziproduktech a Příkladech pokud není uvedeno jinak:

Teploty tání (t.t.) se stanovily na přístroji pro měření teplot tání Gallenkamp a jsou nekorigované. Všechny teploty jsou ve °C. Infračervená spektra se změřila na přístroji FT-IR. Spektra protonové magnetické rezonance (^1H -NMR) jsou zaznamenána při 400 MHz, chemické změny jsou zapsány v ppm ve směru klesajícího pole (d) Me_4Si , použito jako vnitřní standard, a jsou značeny jako singlety (s), dublety (d), dublety dubletů (dd), triplety (t), kvartety (q) nebo multiplety (m). Sloupcová chromatografie se prováděla přes silikagel (Merck AG Darmstadt, Německo).

V textu se používají následující zkratky: EtOAc = ethylacetát, cHex = cyklohexan, CH_2Cl_2 = dichlormethan, Et_2O = diethylether, DMF = N,N-dimethylformamid, DIPEA = N,N-diisopropylethylamin, MeOH = methanol, Et_3N = triethylamin, TFA = kyselina trifluoroctová, THF = tetrahydrofuran, DIBAL-H = hydrid diisobutylhlinitý, DMAP = dimethylaminopyridin, LHMDs = hexamethyldisilazan lithný, TLC se vztahuje k chromatografii na tenké vrstvě na křemíkových destičkách, a sušení se týká roztoku vysušeného bezvodým síranem sodným, t.m. (TM) se týká teploty místnosti.

Meziprodukt 1

Methylester kyseliny (4,6-dichlor-2-methyl-pyrimidin-5-yl)- -octové

Do bezvodého MeOH (60 ml) se při 0 °C pod dusíkem po částech přidal sodík (1,74 g). Po spotřebování kovového sodíku se přidal hydrochlorid acetamidu (7,06 g). Po 20 minutách míchání se odfiltroval vysrážený NaCl. Roztok diethylesteru kyseliny 2-ethoxykarbonyljantarové (6,04 g) v bezvodém MeOH (20 ml) se

přidal do roztoku volného acetamidinu a směs se míchala při teplotě místnosti 2 dny. Reakční směs se zkoncentrovala do sucha ve vakuu a získaná žlutá pěna (8,69 g) se pak smíchala s POCl_3 (70 ml) a zahřívala při teplotě zpětného toku 3,5 hodiny. Vzniklý roztok se ochladil na teplotu místnosti a pomalu nalil do vody s ledem (600 ml) a NH_4OH (50 ml) za prudkého míchání. Produkt se extrahoval pomocí EtOAc (3 x 50 ml) a Et_2O (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty se promyly vodou (60 ml) a solankou (40 ml), vysušily pomocí Na_2SO_4 , přefiltrovaly a zkoncentrovaly ve vakuu. Hrubý olej se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1) za poskytnutí titulní sloučeniny ve formě žluté pevné látky (4,27 g).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 5,85 (m, 1H), 5,15 (dq, 1H), 5,11 (dq, 1H), 3,61 (dt, 2H), 2,67 (s, 3H).

MS (m/z): 202 $[\text{M}]^+$, 2Cl; 1,67 $[\text{MH}-\text{Cl}]^+$, 1 Cl.

Meziprodukt 2

Methylester kyseliny 2-(4,6-dichlor-2-methyl-pyrimidin-5-yl)-pent- -4-enové

Roztok meziproduktu 1 (1,33 g, 5,68 mmol) v bezvodém THF (8 ml) pod dusíkem se zpracovával s bis(trimethylsilyl)amidem lithným (1M roztok v hexanu, 11,5 ml, 2 ekv.) při 0 °C 15 minut, než se přidal allylbromid (0,99 ml, 2 ekv.). Směs se míchala 4 hodiny při teplotě místnosti a zchladila se vodou (20 ml). Produkt se extrahoval pomocí EtOAc (2 x 15 ml) a organická fáze se promyla vodou (2 x 15 ml) a solankou (1 x 15 ml), vysušila pomocí Na_2SO_4 a zkoncentrovala ve vakuu. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, EtOAc/cHex 1:9) za poskytnutí titulní sloučeniny (673,8 mg) ve formě bílé pevné látky.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 5,77 (m, 1H), 5,03 (m, 2H), 4,43 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,73 (s, 3H).

MS (m/z): 374 $[M]^+$, 2 Cl.

Meziprodukt 3

2-(4,6-dichlor-2-methyl-pyrimidin-5-yl)-pent-4-en-1-ol

Do roztoku meziproduktu 2 (257 mg) v bezvodém CH_2Cl_2 (9,3 ml) při -78°C pod dusíkem se přidal DIBAL-H (1M roztok v hexanu, 5,6 ml, 6 ekv.). Jakmile se přidávání dokončilo, reakční směs se míchala při -78°C 1 hodinu a při 0°C 2 hodiny. Reakční směs se nalila do roztoku 0,5N HCl v ledě (20 ml) a extrahovala pomocí CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty se vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 , přefiltrovaly a zkoncentrovaly ve vakuu za poskytnutí titulní sloučeniny (200 mg) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 5,76 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,8-2,6 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,50 (t, 1H).

MS (m/z): 247 $[M]^+$, 2 Cl.

Meziprodukt 4

5-[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-but-3-enyl]-4,6-dichlor-2-methylpyrimidin

Do roztoku meziproduktu 3 (200 mg) v bezvodém DMF (12 ml) při 0°C pod dusíkem se přidal *tert*-butyl-dimethylsilylchlorid (245 mg, 2 ekv.) a imidazol (553 mg, 10 ekv.). Reakce se míchala při teplotě místnosti 2 hodiny a přidalo se více *tert*-butyl-dimethylsilylchloridu (61 mg, 0,5 ekv.). Po 1 hodině se přidaly nasycený vodný NH_4Cl (15 ml) a EtOAc (15 ml) a vodná fáze se extrahovala dalším EtOAc (2 x 15 ml). Spojené extrakty se promyly vodou (10 ml), vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 , přefiltrovaly a zkoncentrovaly ve vakuu. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou

chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 19:1) za poskytnutí titulní sloučeniny (237 mg) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 5,72 (m, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,6-2,7 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

MS (m/z): 361 $[\text{M}]^+$, 2 Cl.

Meziprodukt 5

{5-[1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-but-3-enyl]-6-chlor-2-methyl-pyrimidin-4-yl}-(2,4-dichlorfenyl)amin

Roztok 2,4-dichloranilinu (192 mg) v bezvodém THF (12 ml) pod dusíkem se zpracovával s hydridem sodným (80% v minerálním oleji, 393 mg) při 0 °C po dobu 15 minut a pak se přidal meziprodukt 4 (434 mg, 1,19 mmol) v bezvodém THF (4 ml). Směs se zahřívala na teplotu zpětného toku 3 hodiny a ochladila se vodou (20 ml). Produkt se extrahoval pomocí EtOAc (2 x 20 ml), vysušil pomocí bezvodého Na_2SO_4 a zkoncentroval ve vakuu. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, EtOAc/cHex 9:1) za poskytnutí titulní sloučeniny (419 mg) ve formě žlutého oleje.

NMR (^1H , CDCl_3), T = 55 °C: δ 8,35 (bs, 1H), 8,13 (bd, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,03 (m, 2H), 4,10 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,65 (bm, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

MS (m/z): 486 $[\text{MH}]^+$, 3 Cl.

Meziprodukt 6

tert-Butylester kyseliny{5-[1-(tert-butyl-dimethyl-silanyl-oxymethyl)-but-3-enyl]-6-chlor-2-methyl-pyrimidin-4-yl}-(2,4-dichlorfenyl)-karbamové

Do roztoku meziproduktu 5 (419 mg) v bezvodém CH₂Cl₂ (17 ml) pod dusíkem se přidal (Boc)₂O (376 mg, 2 ekv.) a DMAP (katalyzátor). Reakční směs se míchala při teplotě místnosti 18 hodin. Roztok se zředil vodou (10 ml) a extrahoval pomocí EtOAc (3 x 15 ml). Spojené organické extrakty se vysušily pomocí bezvodého Na₂SO₄, přefiltrovaly a zkoncentrovaly do sucha ve vakuu. Sloupcová chromatografie hrubého produktu (silikagel, cHex/EtOAc 9:1) poskytla titulní sloučeninu (420 mg) ve formě žluté pevné látky.

NMR (¹H, CDCl₃, 40 °C): δ 7,47 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 5,66 (m, 1H), 5,03-4,89 (m, 2H), 3,98-3,8 (m, 2H), 3,43 (b, 1H), 2,8-2,6 (m, 2H), 2,56 (bs, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,77 (s, 9H), -0,02 (s, 3H), -0,10 (s, 3H).

MS (m/z): 588 [MH]⁺, 3 Cl.

Meziprodukt 7

tert-Butylester kyseliny [6-chlor-5-(1-(hydroxymethyl-but-3-enyl)-2-methyl-pyrimidin-4-yl)-(2,4-dichlorfenyl)-karbamové

Do roztoku meziproduktu 6 (50 mg) v bezvodém DMF (1 ml) pod dusíkem se přidal TEA.3HF (21 µl, 1,5 ekv.). Reakce se míchala při teplotě místnosti 18 hodin. Roztok se zředil vodou (10 ml) a extrahoval pomocí EtOAc (3 x 15 ml). Spojené organické extrakty se vysušily pomocí bezvodého Na₂SO₄, přefiltrovaly a zkoncentrovaly do sucha ve vakuu. Sloupcová chromatografie hrubého produktu (silikagel, cHex/EtOAc 8:2) poskytla titulní sloučeninu (30 mg) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (^1H , DMSO, $T = 70\text{ }^\circ\text{C}$): δ 7,69 (d, 1H), 7,43–7,33 (m, 2H), 5,64 (m, 1H), 5,00–4,88 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

MS (m/z): 472 $[\text{MH}]^+$, 3 Cl.

Meziprodukt 8

2-{4-[*tert*-butoxykarbonyl-(2,4-dichlorfenyl)-amino]-6-chlor-
-2-methyl-pyrimidin-5-yl}-pent-4-enyl ester kyseliny
methansulfonové

Do roztoku meziproduktu 7 (130 mg) v bezvodém CH_2Cl_2 (5,52 ml) při teplotě místnosti pod dusíkem se přidal Et_3N (192 μl , 5 ekv.) a $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (43 μl , 2 ekv.). Reakce se míchala při teplotě místnosti 18 hodin. Reakční směs se zředila vodou (20 ml) a extrahovala pomocí EtOAc (3 x 25 ml). Spojené organické extrakty se vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 , přefiltrovaly a zkoncentrovaly ve vakuu. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2) za poskytnutí titulní sloučeniny (148 mg) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (^1H , DMSO, $T = 70\text{ }^\circ\text{C}$): δ 7,72 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 5,56 (m, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

IR (cm^{-1}): 1725, 1641, 1362

MS (m/z): 550 $[\text{MH}]^+$, 3 Cl.

Meziprodukt 9

5-Allyl-4-chlor-7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-
-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

Roztok meziproduktu 8 (120 mg) v TFA 20%/ CH_2Cl_2 (7 ml) se míchal při teplotě místnosti 2 hodiny. Pro odstranění TFA se

rozpouštědlo z reakční směsi odpařilo ve vakuu a prováděly se opakovaná přidávání CH_2Cl_2 a odpaření. Hrubý meziprodukt se pak rozpustil v bezvodém THF (5 ml) a přidal se Et_3N (284 μl , 5 ekv.). Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se přidala voda a vodná vrstva se extrahovala pomocí EtOAc (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty se vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 , přefiltrovaly a zkoncentrovaly do sucha ve vakuu za poskytnutí titulní sloučeniny (124 mg) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,49 (dd, 1H), 7,30 (d+s, 2H), 5,77 (m, 1H), 5,16-5,12 (m, 2H), 4,00 (t, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).

MS (m/z): 354 $[\text{MH}]^+$, 3 Cl.

Meziprodukt 10

[4-Chlor-7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-acetaldehyd

Roztok meziproduktu 9 (30 mg) v CH_2Cl_2 (4 ml) se ozonizoval (5 g.h^{-1}) při -78°C po dobu 5 minut. Když všechnen výchozí materiál zmizel (podle TLC v cHex/EtOAc 75/25), reakční směs se nejdříve obohacovala kyslíkem a pak dusíkem po dobu 20 minut. Do ochlazené reakční směsi se přidal $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (25 μl , 4 ekv.) a teplota se nechala zahřát na teplotu místnosti. Roztok se míchal 18 hodin při této teplotě. Rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu a hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 3:1) za poskytnutí titulní sloučeniny (8 mg) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 9,87 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,30 (m, 2H), 4,23 (t, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,29 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,44 (s, 3H).

MS (m/z): 356 $[\text{MH}]^+$, 3 Cl.

Meziprodukt 11

5-[1-(tert-Butyl-difenyl-silanyloxymethyl)-but-3-enyl]-4,6-
-dichlor-2-methyl-pyrimidin

Do roztoku meziproduktu 3 (152 mg) v bezvodém DMF (4 ml) při 0 °C pod dusíkem se přidaly DMAP (3,8 mg), imidazol (420 mg) a Ph_2BuSiCl (0,32 ml). Reakční směs se míchala při teplotě místnosti 2 hodiny. Do tohoto roztoku se přidalo 5 ml nasyceného vodného roztoku NH_4Cl a směs se extrahovala pomocí Et_2O (2 x 15 ml). Spojené organické extrakty se promyly jednou vodou, jednou solankou a vysušily pomocí Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly, rozpouštědlo se odpařilo a surový žlutý olej se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za poskytnutí titulní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje (270 mg).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,65 (dd, 2H), 7,56 (dd, 2H), 7,49–7,36 (m, 6H), 5,67 (m, 1H), 5,03 (dd, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 0,98 (s, 9H).

MS (m/z): 485 $[\text{M}]^+$, 2 Cl.

Meziprodukt 12

{5-[1-(tert-Butyl-difenyl-silanyloxymethyl)-but-3-enyl]-6-
-chlor-2-methyl-pyrimidin-4-yl}-(2,4-dichlorfenyl)-amin

Do roztoku 2,4-dichloranilinu (80 mg) v bezvodém THF (1 ml) při 0 °C pod dusíkem se přidal NaH (80 % v minerálním oleji, 31 mg) a nechal se reagovat při teplotě místnosti 30 minut. Do této směsi ochlazené zpět na 0 °C se přidal roztok meziproduktu 11 (227 mg, 0,467 mmol) v bezvodém THF (2 ml). Reakční směs se míchala při teplotě zpětného toku 5 hodin. Pak se zchladila vodou (20 ml) a extrahovala pomocí Et_2O (4 x 20 ml). Spojené organické extrakty se promyly jednou vodou, jednou solankou a vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly, rozpouštědlo

se odpařilo a surový oranžový olej se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za poskytnutí titulní sloučeniny ve formě žlutého oleje (131,6 mg).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,2-7,7 (bd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,40-7,20 (m, 9H), 5,70 (m, 1H), 5,07 (dd, 1H), 4,94 (dd, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,50 (m, 3H), 0,95 (s, 9H).

MS (m/z): 610 $[\text{MH}]^+$, 3 Cl.

Meziprodukt 13

tert-Butylester kyseliny {5-[1-(tert-butyl-difenyl-silanyloxymethyl)-but-3-enyl]-6-chlor-2-methyl-pyrimidin-4-yl}-(2,4-dichlorfenyl)-karbamové

Do roztoku meziproduktu 12 (128 mg) v bezvodém CH_2Cl_2 (2 ml) při teplotě místnosti pod dusíkem se přidaly Boc_2O (61 mg) a DMAP (3 mg). Reakční směs se míchala při teplotě místnosti 16 hodin. Úplná konverze výchozího materiálu se získala po 2 dnech přidáním čerstvého Boc_2O (58 + 46 mg) a katalytického množství DMAP. ~~Reakční směs se pak zředila vodou a extrahovala pomocí CH_2Cl_2~~ (2 x 5 ml). Spojené organické extrakty se promyly jednou vodou a vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly, rozpouštědlo se odpařilo a surový žlutý olej se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1) za poskytnutí titulní sloučeniny ve formě světle žlutého oleje (138 mg).

NMR (^1H , DMSO, 70 °C): δ 7,67 (d, 1H), 7,54-7,30 (m, 5H+5H), 7,19 (m, 2H), 5,51 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,84 (bm, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,90 (s, 9H).

IR (nujol, cm^{-1}): 1732

MS (m/z): 710 $[\text{MH}]^+$, 3 Cl, 722 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 610 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

Meziprodukt 14

tert-Butylester kyseliny {5-[1-(tert-butyl-difenyl-
-silanyloxymethyl)-3-hydroxy-propyl]-6-chlor-2-methyl-
-pyrimidin-4-yl}-(2,4-dichlorfenyl)-karbamové

Roztok meziproduktu 13 (108 mg) ve 3 ml $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (9:1) se ochladil na $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Za magnetického míchání v roztoku po dobu 30 minut probublával O_3 . Pod dusíkovou atmosférou při nízké teplotě se přidal NaBH_4 (23,1 mg). Reakční směs se míchala 3 hodiny při teplotě místnosti. Pak se zchladila vodou a extrahovala pomocí CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). Spojené organické extrakty se promyly jednou nasyceným vodným NH_4Cl a vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly, rozpouštědlo se odpařilo a surový žlutý olej se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1) za poskytnutí titulní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje (59 mg).

NMR (^1H , DMSO, $70\text{ }^\circ\text{C}$): δ 7,65 (d, 1H), 7,48–7,34 (m, 5H+5H), 7,28 (d, 1H), 7,12 (bd, 1H), 5,51 (m, 1H), 4,18 (t, 1H), 4,02 (bt, 1H), 3,82 (bm, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,29 (bm, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,84 (bm, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,89 (s, 9H).

IR (film, cm^{-1}): 1733

MS (m/z): 714 $[\text{MH}]^+$, 3 Cl, 736 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 3 Cl, 678 $[\text{MH}-\text{HCl}]^+$, 2 Cl, 614 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

Meziprodukt 15

3-{4-[tert-Butoxykarbonyl-(2,4-dichlorfenyl)-amino]-6-chlor-
-2-methyl-pyrimidin-5-yl}-4-(tert-butyl-difenyl-silanyloxy)-
-butylester kyseliny methansulfonové

Do roztoku meziproduktu 14 (57 mg) v bezvodém CH_2Cl_2 (1 ml) se při teplotě místnosti pod dusíkem přidaly Et_3N (55 μl) a MsCl (13 μl). Reakční směs se míchala 5 hodin, zředila vodou a

extrahovala pomocí CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). Spojené organické extrakty se promyly jednou vodou, jednou solankou a vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly, rozpouštědlo se odpařilo pro získání hrubé bezbarvé titulní sloučeniny (60 mg).

NMR (^1H , DMSO, 70 °C): δ 7,65 (d, 1H), 7,50-7,34 (m, 5H+5H), 7,24 (bd, 1H), 7,15 (bd, 1H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,89 (s, 9H).

IR (nujol, cm^{-1}): 1725

MS (m/z): 794 $[\text{MH}]^+$, 3 Cl, 694 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

Meziprodukt 16

4-(tert-Butyl-difenyl-silanyloxy)-3-[4-chlor-6-(2,4-dichlorfenyl-amino)-2-methyl-pyrimidin-5-yl]-butylester
kyseliny methansulfonové

Do roztoku meziproduktu 15 (58 mg) v bezvodém CH_2Cl_2 (1 ml) při teplotě místnosti pod dusíkem se přidal TFA (200 μl , 35 ekv.). Reakční směs se míchala 16 hodin, pak se odpařila za sníženého tlaku, zředila několikrát pomocí CH_2Cl_2 a znovu odpařila za získání hrubé titulní sloučeniny (64 mg) ve formě žlutého oleje.

MS (m/z): 694 $[\text{MH}]^+$, 3 Cl.

Meziprodukt 17

5-(tert-Butyl-difenyl-silanyloxymethyl)-4-chlor-8-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Do roztoku meziproduktu 16 (64 mg) v bezvodém THF (1 ml) při 0 °C pod dusíkem se přidal Et_3N (100 μl). Reakční směs se míchala 16 hodin při teplotě místnosti, pak se zředila vodou a extrahovala pomocí Et_2O (2 x 20 ml). Spojené organické extrakty se

promyly jednou vodou, jednou solankou a vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly, rozpouštědlo se odpařilo a hrubý olej se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za získání titulní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje (26,4 mg).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,74-6,98 (m, 5H+5H+1H+2H), 4,10-3,90, 3,76-3,55, 3,48-3,28 (m, 5H), 2,58-2,38 (m, 1H), 2,24, 2,22 (s, 3H), 2,1-1,9 (m, 1H), 1,07 (s, 9H).
MS (m/z): 598 $[\text{MH}]^+$, 3 Cl.

Meziprodukt 18

[4-Chlor-8-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro- -pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-methanol

Do roztoku meziproduktu 17 (22 mg) v bezvodém DMF (2 ml) při teplotě místnosti pod dusíkem se přidal $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (20 μl). Reakční směs se míchala 4 hodiny při 40 °C, pak se zředila vodou a extrahovala pomocí Et_2O (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty se promyly jednou vodou, jednou solankou a vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly, rozpouštědlo se odpařilo a hrubý olej se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 2:1) za získání titulní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje (13 mg).

NMR (^1H , DMSO, 90 °C): δ 7,66 (bs, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 3,82 (bt, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,66-3,36 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,94 (m, 1H).
MS (m/z): 358 $[\text{MH}]^+$, 3 Cl, 360.

Meziprodukt 19

4-chlor-8-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-
-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-ylmethylester kyseliny
methansulfonové

Do roztoku meziproduktu 18 (13 mg) v bezvodém CH_2Cl_2 (1 ml) při 0 °C pod dusíkem se přidaly Et_3N (20,0 μl) a MsCl (6,0 μl). Reakční směs se míchala 16 hodin při teplotě místnosti, pak se zředila vodou a extrahovala pomocí CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty se promyly jednou vodou, jednou solankou a vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo za získání surové titulní sloučeniny (14,7 mg) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,50 (dd, 1H), 7,40-7,15 (m, 2H), 4,50-4,15 (m, 2H), 3,90-3,70 (m, 1H), 3,65-3,30 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,45-2,2 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,2-2,0 (m, 1H).

MS (m/z): 438 $[\text{MH}]^+$, 3 Cl.

Meziprodukt 20

Methylester kyseliny 5-jod-valerové

Do roztoku methyl-4-bromvalerátu (14 g) v acetonu (63 ml) se přidal NaI (11,5 g) a směs se zahřívala za zpětného toku 2 hodiny. Pak se ochladila na teplotu místnosti a odfiltrovala se sraženina. Filtrát se odpařil a ke zbytku se přidal ether. Vzniklá suspenze se přefiltrovala a etherová fáze se promyla 5% vodným NaHSO_3 (3 x 100 ml) a solankou (1 x 100 ml) a vysušila pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo za získání hrubé titulní sloučeniny ve formě žlutého oleje (15,85 g).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 3,68 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).

MS (m/z): 242 $[\text{M}]^+$, 211 $[\text{M}-\text{OMe}]^+$, 115 $[\text{M}-\text{I}]^+$.

Meziprodukt 21

Dimethylester kyseliny 2-(2,4-dichlorfenyl)-pimelové

Do roztoku methyl-2,4-dichlorfenylacetátu (2 g) v bezvodém THF (27 ml) při -78°C pod dusíkem se přidal po kapkách 1M roztok LHMDs v THF (10,04 ml) a směs se míchala při -78°C 30 minut. Pak se po kapkách přidal čistý meziprodukt 20 (2,87 g, 1,3 ekv.) při -78°C a přikapávací nálevka se promyla bezvodým THF (2 ml). Chladicí lázeň se pak odstranila a směs se míchala při teplotě místnosti 3,5 hodiny. Za sníženého tlaku se odpařilo rozpouštědlo. Zbytek se rozpustil v etheru, promyl vodou (3 x 30 ml) a solankou (1 x 30 ml) a vysušil pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1) za získání titulní sloučeniny ve formě světle žlutého oleje (2,7 g).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,39 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,10 (t, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,29 (t, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,40–1,20 (m, 2H).

IR (film, cm^{-1}): 1738

MS (m/z): 332 $[\text{M}]^+$, 300 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 159.

Meziprodukt 22

Methylester kyseliny 3-(2,4-dichlorfenyl)-2-hydroxy-cyklohex-
-1-enkarboxylové

Do bezvodého MeOH (26 ml) se po částech za prudkého míchání při 0°C pod dusíkem přidal sodík (0,7 g). Po spotřebování kovového sodíku se přidal bezvodý toluen (100 ml) a směs MeOH/toluen (36 ml) se oddestilovala pomocí Dean-Starkova aparátu. Směs se nechala ochladit na teplotu místnosti před přidáním roztoku meziproduktu 21 (2,52 g) v bezvodém toluenu (15 ml). Směs se zahřívala za zpětného toku 3,5 hodiny a pak se před okyselením

pomocí AcOH ochladila na teplotu místnosti. Organická fáze se promyla vodou. Vodná fáze se extrahovala pomocí EtOAc (2 x 20 ml) a spojené organické extrakty se promyly vodou (2 x 20 ml), solankou (2 x 20 ml) a vysušily pomocí bezvodého Na₂SO₄. Pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za získání titulní sloučeniny (bezbarvý olej: 1,8 g).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 12,19 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,07 (t, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,60 (m, 2H).

MS (m/z): 300 [M]⁺, 265, 233.

Meziprodukt 23

Methylester kyseliny 5-(2,4-dichlorfenyl)-6-oxo-cyklohex-1-enkarboxylové

Fenylselenenylchlorid (2,44 g) se umístil do dvouhrdlé baňky pod dusíkem a rozpustil v bezvodém CH₂Cl₂ (21 ml). Hnědý roztok se ochladil na 0 °C a přidal se bezvodý pyridin (0,9 ml) za vzniku žlutého roztoku, který se míchal při 0 °C 30 minut. Po kapkách se přidal roztok meziproduktu 22 (1,5 g) v bezvodém CH₂Cl₂ (12 ml) při 0 °C a reakční směs se míchala při teplotě místnosti 4,5 hodiny. Reakční směs se pak přemístila do separační nálevky a promyla 1M HCl (2 x 10 ml) a vodou (3 x 10 ml). Vrstva CH₂Cl₂ se pak přemístila do baňky a ochladila na 0 °C. Přidal se vodný H₂O₂ (30% hmotnostně, 3 ml) a směs se míchala 10 minut při 0 °C s následným přidavkem druhého podílu H₂O₂ (3 ml). Reakční směs se odfarbila a vytvořila se bílá pevná látka. Po 20 minutách při 0 °C se směs promyla nasyceným vodným NaHCO₃ (2 x 10 ml) a solankou (1 x 10 ml) a vysušila pomocí bezvodého Na₂SO₄. Pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo za poskytnutí titulní sloučeniny (1,45 g) ve formě světle žlutého oleje, který po ochlazení ztuhl.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,77 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,40–2,20 (m, 2H).

IR (film, cm^{-1}): 1737, 1673.

MS (m/z): 298 $[\text{M}]^+$, 263 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 126.

Meziprodukt 24

5-Allyl-8-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-5,6,7,8- -tetrahydrochinazolin-4-ol

Do roztoku meziproduktu 23 (690 mg) v bezvodém CH_2Cl_2 (6,5 ml) se při -78°C přidal TiCl_4 (0,255 ml). Vzniklý hnědý roztok se míchal při -78°C 5 minut, pak se přidal roztok allyltrimethylsilanu (0,440 ml) v bezvodém CH_2Cl_2 (6,5 ml). Po míchání po dobu 1,5 hodiny při -78°C se reakce zastavila vodou, zředila pomocí CH_2Cl_2 a směs se nechala zahřát na teplotu místnosti. Vodná vrstva se extrahovala pomocí CH_2Cl_2 a organická fáze se promyla solankou (1 x 10 ml) a vysušila pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo za získání allylované sloučeniny (676 mg) ve formě světle žlutého oleje a ve formě směsi diastereoizomerních enolesterů a ketoesterů.

Do bezvodého MeOH (6 ml) pod dusíkem se po částech přidal sodík (140 mg, 3 ekv.). Po spotřebování kovového sodíku se přidal hydrochlorid acetamidinu (600 mg). Po 10 minutách míchání se odfiltrovala sraženina NaCl a promyla bezvodým MeOH (2 ml). Roztok volného acetamidinu se přidal k surovému allylovanému produktu (676 g) a směs se míchala při teplotě místnosti 18 hodin. Rozpouštědlo se odpařilo a hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2 $\rightarrow$ 97:3) za získání titulní sloučeniny ve formě směsi 3:1 dvou diastereoizomerů (538 mg).

NMR (^1H , CDCl_3) (*anti* izomer): δ 11,82 (bs, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,06 (m, 2H), 4,34 (d, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,49 (m, 1H).

NMR (^1H , CDCl_3) (*syn* izomer): δ 11,70 (bs, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,23 (bt, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,02-1,80 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 2H).

MS (m/z): 348 $[\text{M}]^+$, 307 $[\text{M-allyl}]^+$.

Meziprodukt 25

Anti-5-Allyl-4-chlor-8-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-
-tetrahydrochinazolin (izomer 1) a Syn-5-allyl-4-chlor-8-
-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin
(izomer 2)

Meziprodukt 24 (538 mg) se rozpustil v POCl_3 (5 ml) a směs se zahřívala za zpětného toku 2 hodiny. POCl_3 se odpařil, zbytek se rozpustil v CH_2Cl_2 a zpracoval s koncentrovaným NH_4OH . Oddělily se dvě fáze a vodná vrstva se extrahovala pomocí CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty se promyly solankou (2 x 10 ml) a vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za získání titulní sloučeniny izomeru 1 (262 mg) a titulní sloučeniny izomeru 2 (94 mg) ve formě bezbarvých olejů.

Izomer 1: NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,44 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,14 (m, 2H), 4,63 (d, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,64 (m, 1H).

MS (m/z): 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Izomer 2: NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,36 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,83 (bd, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,10–5,06 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,22–2,00 (m, 2H), 1,90–1,78 (m, 2H).

MS (m/z): 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Meziprodukt 26

[5-Allyl-7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-cyklopropylmethylamin

Roztok meziproduktu 9 (160 mg, 0,451 mmol) v cyklopropylmethylaminu (0,5 ml) se zahříval při 130 °C v lahvičce (se šroubovacím uzávěrem) 4 hodiny. Amin se pak odpařil a zbytek se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, gradient: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1 až 7:3) za získání titulní sloučeniny (162 mg, 0,416 mmol, 92%) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,43 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,20–5,13 (m, 2H), 4,39 (bt, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,40–3,30 (m, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,08 (m, 1H), 0,60–0,27 (m, 4H).

MS (m/z): 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (2 Cl).

Meziprodukt 27

5-Cyklopropylmethyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftylen-4-ol

Do roztoku meziproduktu 26 (160 mg, 0,411 mmol) ve směsi 8:1 acetonu s vodou (8 ml) se přidal N-methylmorfolin-N-oxid (100 mg, 2 ekv.), dále 4% vodný roztok OsO_4 (0,260 ml, 0,1 ekv.) a reakční směs se míchala při teplotě místnosti 3,5 hodiny. Roztok se pak zkoncentroval za sníženého tlaku a přidal nasycený vodný Na_2SO_3 (50 ml). Vodná fáze se extrahovala pomocí EtOAc (3 x 10 ml) a

vysušila pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly a odpařilo se rozpouštědlo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 1:1). Získala se titulní sloučenina ve formě bezbarvého oleje (111 mg, 0,284 mmol, 69%).

NMR (^1H , $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,68 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 5,92 (d, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,13 (t, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,43 (dt, 1H), 1,06 (m, 1H), 0,50-0,20 (m, 4H).

MS (m/z): 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (2 Cl).

Meziprodukt 28

5-Cyklopropylmethyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methoxy-7-methyl- -1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftylen

Roztok PTSA (1,5 mg, 0,042 ekv.) v bezvodém MeOH (1,5 ml) se přidal do nezředěného meziproduktu 27 (73 mg, 0,187 mmol) a vzniklý roztok se míchal při teplotě místnosti 18 hodin. Rozpouštědlo se pak odpařilo a zbytek se rozpustil v CH_2Cl_2 (10 ml). Pak se přidal roztok připravený zředěním nasyceného vodného NaHCO_3 vodou (1:1, 10 ml) a vodná fáze se extrahovala pomocí CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Spojené organické extrakty se promyly vodou (1 x 10 ml), nasyceným vodným NaCl (1 x 10 ml) a vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly a odpařilo se rozpouštědlo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 1:1). Získala se titulní sloučenina ve formě žlutého oleje a použila se v následujícím kroku bez dalšího čištění (68 mg, 0,168 mmol, 90%).

NMR (^1H , aceton- d_6): δ 7,53 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 4,93 (t, 1H), 4,23 (t, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,13 (dd, 1H), 2,53 (dddd, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,40 (dt, 1H), 1,09 (m, 1H), 0,50-0,20 (m, 4H).

MS (m/z): 405 $[\text{MH}]^+$ (2 Cl).

Meziprodukt 29

Alternativní příprava meziproduktu 2: 2-[4-chlor-7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-ethanol

Do roztoku meziproduktu 10 (93 mg, 0,261 mmol) ve směsi 2:1 bezvodého $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (3 ml) při 0 °C pod dusíkem se přidal NaBH_4 (20 mg, 2 ekv.). Reakční směs se míchala při teplotě místnosti 1 hodinu. Reakce se pak zastavila vodou (10 ml) a zkoncentrovala za sníženého tlaku. Vodná fáze se extrahovala pomocí EtOAc (3 x 10 ml) a spojené organické extrakty se vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly a odpařilo se rozpouštědlo. Získala se titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky (80 mg, 0,223 mmol, 85%) a použila se v následujícím kroku bez dalšího čištění.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,54 (d, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 4,20 (t, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 1,99 (m, 1H).

MS (m/z): 358 $[\text{MH}]^+$ (3 Cl).

Meziprodukt 30

2-[4-Chlor-7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-ethylester kyseliny methansulfonové

Do roztoku meziproduktu 29 (80 mg, 0,223 mmol) v bezvodém CH_2Cl_2 (2 ml) se při teplotě místnosti pod dusíkem přidal triethylamin (155 μl , 5 ekv.), následovaný mesylchloridem (35 μl , 2 ekv.). Reakční směs se míchala při teplotě místnosti 1 hodinu. Pak se zchladila vodou (10 ml) a extrahovala pomocí CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty se promyly jednou solankou a vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly a

odpařilo se rozpouštědlo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 1:1). Získala se titulní sloučenina ve formě světle žlutého oleje (71 mg, 0,163 mmol, 73%).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,48 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,09 (t, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,14 (m, 1H).

MS (m/z): 436 $[\text{MH}]^+$ (3 Cl).

Meziprodukt 31

{5-[1-(tert-Butyl-difenyl-silanyloxymethyl)-but-3-enyl]-6-chlor-2-methyl-pyrimidin-4-yl}-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-amin

Do roztoku 2,4-bis(trifluormethyl)anilinu (2,11 g, 9,21 mmol) v bezvodém DMF (45 ml) se při 0 °C pod dusíkem přidal NaH 80% v oleji (608 mg, 2,2 ekv.). Po 30 minutách se reakční směs zahřála na teplotu místnosti. Po 30 minutách se přidal roztok meziproduktu 11 (4,46 g, 9,21 mmol) v bezvodém DMF (30 ml). Reakční směs se nechala při teplotě místnosti 15 minut, pak se zchladila na 0 °C a zředila vodou. Vodná fáze se extrahovala pomocí EtOAc (3 x 50 ml) a spojené organické extrakty se promyly vodou (50 ml), solankou (50 ml) a pak vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly a odpařilo se rozpouštědlo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 97:3) za získání titulní sloučeniny (4,546 g, 6,71 mmol, 73%) ve formě čirého oleje.

NMR (^1H , DMSO): δ 8,34 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,54-7,31 (m, 10H), 5,7 (m, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 0,91 (s, 9H).

MS (m/z): 678 $[\text{MH}]^+$.

Meziprodukt 32

5-(tert-Butyl-difenyl-silanyloxymethyl)-4-chlor-2-methyl-8-
-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-
-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ol

Do roztoku meziproduktu 31 (2 g, 2,95 mmol) ve směsi 8:1 acetonu/H₂O (36 ml) se při teplotě místnosti přidaly N-methyl-morfolin-N-oxid (716 mg, 2 ekv.) a OsO₄ 4% v H₂O (1,8 ml, 0,1 ekv.). Po 3,5 hodinách se rozpouštědlo odpařilo a přidal se nasycený roztok Na₂SO₃. Produkt se extrahoval pomocí EtOAc (2 x 20 ml) a spojené organické extrakty se vysušily pomocí bezvodého Na₂SO₄. Pevné látky se odfiltrovaly a odpařilo se rozpouštědlo. Získaný olej se rozpustil ve směsi 9:1 THF/H₂O (45 ml) a přidal se NaIO₄ (947 mg, 1,5 ekv.). Reakční směs se míchala při teplotě místnosti 18 hodin. Pak se zředila vodou a produkt se extrahoval pomocí EtOAc (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty se promyly solankou a vysušily pomocí bezvodého Na₂SO₄. Pevné látky se odfiltrovaly a odpařilo se rozpouštědlo za získání titulní sloučeniny (1,932 g, 2,85 mmol, 96%) ve formě směsi dvou diastereoizomerů.

NMR (¹H, aceton):

Izomer 1: δ 8,15 (m, 2H), 7,72 (m, 5H), 7,44 (m, 6H), 6,19 (d, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,08 (dd, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,07 (s, 9H).

Izomer 2: δ 8,15 (m, 2H), 7,72 (m, 5H), 7,44 (m, 6H), 5,8-5,4 (m, 2H), 4-3,8 (m, 2H), 3,6-3,4 (m, 1H), 3-2,8 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,07 (s, 9H).

MS (m/z): 680 [MH]⁺.

Meziprodukt 33

5-(tert-Butyl-difenyl-silanyloxymethyl)-4-chlor-2-methyl-8-
-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-
-pyrido[2,3-d]pyrimidin

Do roztoku meziproduktu 32 (1,93 g, 2,84 mmol) v bezvodém CH_2Cl_2 (50 ml) se při -78°C přidaly Et_3SiH (1,82 ml, 4 ekv.) a $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1,58 ml, 4,4 ekv.). Reakční směs se míchala 1 hodinu při -78°C a pak se nechala zahřát na teplotu místnosti a míchala 18 hodin. Pak se přidal nasycený roztok NaHCO_3 a produkt se extrahoval pomocí CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty se vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 , pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za získání titulní sloučeniny (0,607 g, 9,16 mmol, 32%) ve formě bílé pevné látky.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,98-7,94 (d, 1H), 7,88-7,80 (dd, 1H), 7,7-7,58 7,44-7,32 (m, 10H), 7,35-7,14 (d, 1H), 3,98-3,94 (dd, 1H), 3,73-3,55 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,44-3,36 3,38-3,3 (2m, 2H), 2,55-2,4 (m, 1H), 2,17-2,15 (s, 3H), 2,04-1,9 (m, 1H), 0,98 (s, 9H).

MS (m/z): 664 $[\text{MH}]^+$.

Meziprodukt 34

{4-Chlor-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-5,6,7,8-
-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-methanol

Do roztoku meziproduktu 33 (600 mg, 0,91 mmol) v bezvodém DMF (15 ml) se při teplotě místnosti pod dusíkem přidal $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (1,25 ml, 8,4 ekv.) a reakční směs se zahřívala při 40°C po dobu 6,5 hodiny. Pak se zchladila na teplotu místnosti a zředila vodou. Produkt se extrahoval pomocí Et_2O (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty se promyly solankou a vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Hrubý

produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 6:4) za získání titulní sloučeniny (337 mg, 0,8 mmol, 88%) ve formě čirého oleje.

NMR (^1H , DMSO): δ 8,26-8,12 (m, 2H), 7,9-7,8 (d, 1H), 5,08-4,98 (t, 1H), 3,9-3,6 (2H), 3,7-3,3 (2H), 3,24-3,10 (1H), 2,3 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,0-1,8 (m, 1H).

MS (m/z): 426 [MH] $^+$.

Meziprodukt 35

4-Chlor-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-yl-methylester kyseliny methansulfonové

Do roztoku meziproduktu 34 (200 mg, 0,47 mmol) v bezvodém CH_2Cl_2 (10 ml) se pod dusíkem při 0 °C přidaly Et_3N (0,26 ml, 4 ekv.) a MsCl (73 μl , 2 ekv.). Reakční směs se zahřála na teplotu místnosti a míchala 18 hodin. Pak se zředila vodou a produkt se extrahoval pomocí CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty se promyly solankou a vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly, rozpouštědlo se odpařilo a hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 6:4) za získání titulní sloučeniny (203 mg, 0,4 mmol, 86%) ve formě čirého oleje.

NMR (^1H , DMSO): δ 8,3-8,14 (m, 2H), 7,95-7,8 (d+d, 1H), 4,56-4,20 (2H), 3,9-3,4 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,2-1,9 (m, 2H).

MS (m/z): 504 [MH] $^+$.

Meziprodukt 36

{4-Chlor-2-methyl-7-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-6,7-
-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-acetaldehyd

Do roztoku meziproduktu 31 (0,6 g, 0,886 mmol) v bezvodém DMF (15 ml) se při teplotě místnosti pod dusíkem přidal $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (1,22 ml, 8,4 ekv.). Reakční směs se míchala při teplotě místnosti 18 hodin. Reakční směs se zředila vodou a produkt se extrahoval pomocí Et_2O (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty se promyly solankou a vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2) za získání alkoholového meziproduktu (346 mg, 89%), který se rozpustil v bezvodém CH_2Cl_2 (15 ml) a ochladil na 0 °C. Přidaly se Et_3N (0,44 ml, 4 ekv.) a MsCl (0,122 ml, 2 ekv.) a reakční směs se zahřála na teplotu místnosti a míchala 18 hodin. Reakční směs se zředila vodou a produkt se extrahoval pomocí CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty se vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 , pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2) za získání cyklického pyrrolidinového meziproduktu (276 mg, 83%). Tento meziprodukt se rozpustil ve směsi 8:1 acetonu/ H_2O (18 ml) a přidaly se N-methyl-morfolin-N-oxid (230 mg, 2 ekv.) a OsO_4 (403 μl , 0,1 ekv.). Reakční směs se míchala při teplotě místnosti 6 hodin. Rozpouštědlo se odpařilo a přidal se nasycený roztok Na_2SO_3 . Produkt se extrahoval pomocí EtOAc (3 x 20 ml) a spojené organické extrakty se vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Hrubý produkt se rozpustil ve směsi 9:1 THF/ H_2O (15 ml) a přidal se NaIO_4 (210 mg, 1,5 ekv.). Reakční směs se míchala při teplotě místnosti 18 hodin, pak se zředila vodou a produkt se extrahoval pomocí EtOAc (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty se promyly solankou a vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo za získání titulní sloučeniny (250 mg, 0,59 mmol, 90%) ve formě čirého oleje.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 9,86 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,4 (s, 3H).

MS (m/z): 424 $[\text{MH}]^+$.

Meziprodukt 37

2-{4-Chlor-2-methyl-7-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-ethylester kyseliny methansulfonové

Do roztoku meziproduktu 36 (250 mg, 0,59 mmol) ve směsi 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (15 ml) se při 0 °C pod dusíkem přidal NaBH_4 (44 mg, 2 ekv.). Reakční směs se míchala 30 minut při 0 °C. Přidával se koncentrovaný HCl , dokud se nedosáhlo $\text{pH} = 7$. Reakční směs se zředila vodou a produkt se extrahoval pomocí CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty se promyly solankou a vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo za získání bílé pevné látky (alkoholový meziprodukt, 231 mg, 0,54 mmol, 93%), která se rozpustila v bezvodém CH_2Cl_2 (15 ml). Reakční směs se zchladila na 0 °C, pak se přidaly Et_3N (302 μl , 4 ekv.) a MsCl (85 μl , 2 ekv.). ~~Reakční směs se míchala~~ při teplotě místnosti 18 hodin, pak se zředila vodou a produkt se extrahoval pomocí CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty se vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 , pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 6:4) za získání titulní sloučeniny (252 mg, 0,50 mmol, 93%) ve formě čirého oleje.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,05 (bs, 1H), 7,94 (bd, 1H), 7,53 (bd, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,07 (t, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,13 (m, 1H).

MS (m/z): 504 $[\text{MH}]^+$.

Meziprodukt 38 a 39

4-Chlor-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-5,6,7,8-
-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(S)-yl-methylester
kyseliny (S)-2-acetoxy-propionové a 4-chlor-2-methyl-8-(2,4-
-bis-trifluormethyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-
-d]pyrimidin-5(R)-yl-methylester kyseliny (R)-2-acetoxy-
-propionové

Do roztoku meziproduktu 34 (320 mg, 0,753 mmol) v CH₂Cl₂ (7 ml) se při 0 °C pod dusíkem přidaly DMAP (230 mg, 2,5 ekv.), Et₃N (0,73 ml, 7 ekv.) a (S)-2-acetoxypropionylchlorid (0,61 ml, 6,4 ekv.). Reakční směs se míchala při 0 °C 30 minut, zahřála na teplotu místnosti a zředila nasyceným roztokem NaHCO₃. Produkt se extrahoval pomocí CH₂Cl₂ (3 x 30 ml) a spojené organické extrakty se vysušily pomocí bezvodého Na₂SO₄. Pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 8:2). Pomocí preparativní chirální HPLC se oddělily dva diastereoizomery: získaly se meziprodukt 38 (97 mg, 0,18 mmol, d.e. = 97%) a meziprodukt 39 (89,7 mg, 0,17 mmol, d.e. > 99%) ve formě bílých pevných látek.

NMR (¹H, aceton):

Meziprodukt 38: δ 8,22-8,13 (m, 2H), 7,96-7,8 (d+d, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,56-4,34 (m, 2H), 4,07-3,54 (m, 3H), 2,34-2,05 (m, 2H), 2,7 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,48 (d+d, 3H).

Meziprodukt 39: δ 8,22-8,14 (m, 2H), 7,96-7,81 (d+d, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,5-4,3 (m, 2H), 4,1-3,54 (m, 3H), 2,7 (s, 3H), 2,3-2,0 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,47 (d, 3H).

MS (m/z): 540 [MH]⁺.

HPLC:

Přípravná:

Předkolona/chránicí kolona:

filtr Rhodyne

Typ kolony:	Daicel CHIRALPAK AD
Délka kolony [cm]:	25
Vnitřní průměr [mm]:	2
Objem nástřiku [μl]:	500
Mobilní fáze:	n-hexan-IPA 90/10 obj./obj.
Rychlost průtoku [ml/min]:	6,5
Typ detektoru:	DAD
Vlnová délka [nm]:	225, 292
: <u>Meziprodukt 38:</u>	21,8, retenční čas (min)
: <u>Meziprodukt 39:</u>	26,5, retenční čas (min)
: <u>Analytická:</u>	
Předkolona/chránící kolona:	filtr Rhodyne
Typ kolony:	CHIRALPAK AD
Délka kolony [cm]:	25
Vnitřní průměr [mm]:	4,6
Velikost částic [μm]:	5
Teplota kolony [°C]:	teplota místnosti
Teplota automatického vzorkovače [°C]:	teplota místnosti
Objem nástřiku [μl]:	20
Mobilní fáze:	n-hexan/isopropylalkohol 90/10 obj./obj.
Rychlost průtoku [ml/min]:	1,0
Typ detektoru:	DAD
Vlnová délka [nm]:	225
: <u>Meziprodukt 38:</u>	6,88, retenční čas (min)
Předkolona/chránící kolona:	filtr Rhodyne
: Typ kolony:	CHIRALPAK AD
Délka kolony [cm]:	25
: Vnitřní průměr [mm]:	4,6
Teplota kolony [°C]:	teplota místnosti
Teplota automatického vzorkovače [°C]:	teplota místnosti
Mobilní fáze:	n-hexan/2-propanol 90/10 obj./obj.
Rychlost průtoku [ml/min]:	1,0
Typ detektoru:	DAD
Vlnová délka [nm]:	220-350

Meziprodukt 39:

8,29, retenční čas (min)

Meziprodukt 40

{4-Chlor-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(S)-yl}-methanol

Do roztoku meziproduktu 38 (90 mg, 0,167 mmol) ve směsi 4:1 THF/H₂O (5 ml) se při 0 °C přidal LiOH (14 mg, 2 ekv.) a reakční směs se míchala 50 minut. Pak se zředila vodou a produkt se extrahoval pomocí Et₂O (2 x 10 ml) a pomocí EtOAc (1 x 10 ml). Spojené organické extrakty se vysušily pomocí bezvodého Na₂SO₄. Pevné látky se odfiltrovaly, rozpouštědlo se odpařilo a hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 6:4) za získání titulní sloučeniny (65 mg, 0,15 mmol, 92%, e.e. = 97%) ve formě čirého oleje.

NMR (¹H, DMSO): δ 8,3-8,1 (m, 2H), 7,88-7,81 (d+d, 1H), 5,00 (br, 1H), 3,9-3,6 (m, 2H), 3,7-3,3 (m, 2H), 3,2-3,1 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,00-1,8 (m, 1H).

MS (m/z): 426 [MH]⁺.

HPLC:

Analytická

Předkolona/chránící kolona:	filtr Rhodyne
Typ kolony:	Daicel CHIRALPAK AD
Délka kolony [cm]:	25
Vnitřní průměr [mm]:	0,46
Teplota kolony [°C]:	teplota místnosti
Teplota automatického vzorkovače [°C]:	teplota místnosti
Objem nástřiku [μl]:	20
Mobilní fáze:	n-hexan/IPA/EtOH
Krok 1:	čas-retence A-retence B:
	95/3,5/1,5
Rychlost průtoku [ml/min]:	1,0

Typ detektoru:	DAD
Vlnová délka [nm]:	225
<u>Meziprodukt 40:</u>	10,28, retenční čas (min)

Meziprodukt 41

4-Chlor-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-5,6,7,8-
-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(S)-yl-methylester
kyseliny methansulfonové

Do roztoku meziproduktu 40 (62 mg, 0,145 mmol) v bezvodém CH_2Cl_2 (5 ml) se při 0 °C pod dusíkem přidaly Et_3N (80 μl , 4 ekv.) a MsCl (23 μl , 2 ekv.). Reakční směs se nechala ohřát na teplotu místnosti, míchala se 1 hodinu a pak se zředila vodou. Produkt se extrahoval pomocí CH_2Cl_2 (3 x 20 ml) a spojené organické extrakty se promyly solankou a vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 6:4) za získání titulní sloučeniny (67 mg, 0,13 mmol, 92%, e.e. = 95%) ve formě čirého oleje.

~~NMR (^1H , DMSO): δ 8,3-8,14 (m, 2H), 7,94-7,83 (d, 1H), 4,55-4,20 (2H), 3,94-3,4 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,25-1,94 (m, 2H).~~

MS (m/z): 504 $[\text{MH}]^+$.

HPLC:

Analytická

Předkolona/chránící kolona:	filtr Rhodyne
Typ kolony:	CHIRALPAK AD
Délka kolony [cm]:	25
Vnitřní průměr [mm]:	4,6
Velikost částic [μm]:	5
Teplota kolony [°C]:	teplota místnosti
Teplota automatického vzorkovače [°C]:	teplota místnosti

Objem nástřiku [μl]:	20
Mobilní fáze:	n-hexan/EtOH/IPA
	73,5/1,5/25 obj./obj.
Rychlost průtoku [ml/min]:	1,0
Typ detektoru:	DAD
Vlnová délka [nm]:	225
<u>Meziprodukt 41:</u>	6,52, retenční čas (min)

Meziprodukt 42

{4-Chlor-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(R)-yl}-methanol

Do roztoku meziproduktu 39 (83 mg, 0,154 mmol) ve směsi 4:1 THF/H₂O (5 ml) se při 0 °C přidal LiOH (14 mg, 2 ekv.) a reakční směs se míchala 20 minut. Pak se zředila vodou a produkt se extrahoval pomocí Et₂O (2 x 10 ml) a pomocí EtOAc (1 x 10 ml), a spojené organické extrakty se vysušily pomocí bezvodého Na₂SO₄. Pevné látky se odfiltrovaly, rozpouštědlo se odpařilo a hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 7:3) za získání titulní sloučeniny (61 mg, 0,14 mmol, 93%, e.e. > 99%) ve formě čirého oleje.

NMR (¹H, DMSO): δ 8,26-8,12 (m, 2H), 7,9-7,8 (d, 1H), 5,08-4,98 (t, 1H), 3,9-3,6 (m, 2H), 3,7-3,3 (m, 2H), 3,24-3,1 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,00-1,8 (m, 1H).

MS (m/z): 426 [MH]⁺.

HPLC:

Analytická

Předkolona/chránicí kolona:	filtr Rhodyne
Typ kolony:	CHIRALPAK AD
Délka kolony [cm]:	15
Vnitřní průměr [mm]:	4,6
Objem nástřiku [μl]:	10

Mobilní fáze:	n-hexan/ethanol/IPA
Krok 1:	čas-retence A-retence B:
	95/1,5/3,5 obj./obj.
Rychlost průtoku [ml/min]:	1,0
Typ detektoru:	DAD
Vlnová délka [nm]:	225
<u>Meziprodukt 42:</u>	9,417, retenční čas (min)

Meziprodukt 43

4-Chlor-2-methyl-8-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-5,6,7,8-
-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(R)-yl-methylester
kyseliny methansulfonové

Do roztoku meziproduktu 42 (58 mg, 0,136 mmol) v bezvodém CH₂Cl₂ (5 ml) se při 0 °C pod dusíkem přidaly Et₃N (76 µl, 4 ekv.) a MsCl (21 µl, 2 ekv.). Reakční směs se nechala ohřát na teplotu místnosti, míchala se 1 hodinu a pak se zředila vodou. Produkt se extrahoval pomocí CH₂Cl₂ (3 x 20 ml) a spojené organické extrakty se promyly solankou a vysušily pomocí bezvodého Na₂SO₄. Pevné látky se odfiltrovaly, rozpouštědlo se odpařilo a hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 7:3) za získání titulní sloučeniny (57,6 mg, 0,11 mmol, 85%, e.e. > 99%) ve formě čirého oleje.

NMR (¹H, DMSO): δ 8,3-8,14 (m, 2H), 7,95-7,8 (d, 1H), 4,56-4,20 (2H), 3,9-3,4 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,2-1,9 (m, 2H).

MS (m/z): 504 [MH]⁺.

HPLC:

Analytická

Předkolona/chránicí kolona:	filtr Rhodyne
Typ kolony:	CHIRALPAK AD
Délka kolony [cm]:	25

Vnitřní průměr [mm]:	4,6
Velikost částic [μm]:	3
Objem nástřiku [μl]:	10
Mobilní fáze:	n-hexan/ethanol/IPA
Krok 1:	čas-retence A-retence B:
	75/1,5/23,5 obj./obj.
Rychlost průtoku [ml/min]:	1,0
Typ detektoru:	DAD
Vlnová délka [nm]:	225
<u>Meziprodukt 43:</u>	4,703, retenční čas (min)

Meziprodukt 44

Methylester kyseliny 3-(2,4-dichlor-fenyl)-2-hydroxy-6- -nitromethyl-cyklohex-1-enkarboxylové

Do roztoku meziproduktu 23 (26 mg, 0,087 mmol) v bezvodé směsi Et₂O/THF (0,5 ml/0,1 ml) se přidal nitromethan (0,005 ml, 1,1 ekv.) a Amberlyst A21 (slabě bazická pryskyřice: 260 mg). Při teplotě místnosti se bez míchání pomalu odpařilo rozpouštědlo. Po 2,5 hodinách se suchá pryskyřice zředila pomocí Et₂O a dekantovala. Dále se propláchla pomocí Et₂O (7x) a spojené organické frakce se odpařily. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1) za získání titulní sloučeniny (25 mg, 80%) ve formě čirého oleje.

NMR (¹H, CDCl₃): δ 12,72 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,64 (dd, 1H), 4,50 (t, 1H), 4,07 (bm, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 2,08 (bm, 1H), 1,85 (bm, 3H).

MS (m/z): 359 [MH]⁺ (2 Cl).

Meziprodukt 45

8-(2,4-Dichlor-fenyl)-2-methyl-5-nitromethyl-5,6,7,8-
-tetrahydro-chinazolin-4-ol

Pod dusíkem se do roztoku bezvodého MeOH (1,5 ml) po částech přidal sodík (21 mg, 3,1 ekv.). Po spotřebování kovového sodíku se přidal hydrochlorid acetamidinu (96 mg, 3,3 ekv.). Po 10 minutách míchání se odfiltroval vysrážený NaCl a promyl se bezvodým MeOH (2 ml). Roztok volného acetamidinu se přidal k meziproduktu 44 (106 mg, 0,294 mmol) a směs se míchala při teplotě místnosti 18 hodin. Rozpouštědlo se odpařilo a hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, EtOAc/cHex 8:2) za získání titulní sloučeniny ve formě čirého oleje (81 mg, 75%).

MS (m/z): 368 $[MH]^+$ (2 Cl).

Meziprodukt 46

4-Chlor-8-(2,4-dichlor-fenyl)-2-methyl-5-nitromethyl-5,6,7,8-
-tetrahydro-chinazolin

Roztok meziproduktu 45 (73 mg, 0,198 mmol) v $POCl_3$ (2 ml) se zahříval při teplotě refluxu 2,5 hodiny. $POCl_3$ se odpařil a zbytek se vložil do CH_2Cl_2 . Organická fáze se promyla koncentrovaným NH_4OH , fáze se oddělily a vodná vrstva se extrahovala pomocí CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty se promyly nasyceným vodným NaCl a vysušily pomocí bezvodého Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Hrubá titulní sloučenina (68 mg, 89%) se použila jako taková v dalším kroku.

MS (m/z): 386 $[MH]^+$ (3 Cl).

Meziprodukt 47

4-Chlor-8-(2,4-dichlor-fenyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-
-chinazolin-5-karbaldehyd

Do míchaného meziproduktu 46 (64 mg, 0,166 mmol) v bezvodém MeOH (1 ml) se při -10 °C pod dusíkem po kapkách přidal metanolický KOH (0,1M, 2,3 ml). Po míchání při -10 °C po dobu 15 minut se po kapkách přidal roztok KMnO₄ (18 mg, 0,7 ekv.) a MgSO₄ (20 mg, 1 ekv.) v H₂O (2,5 ml) (teplota reakce se držela pod 0 °C). Reakční směs se míchala při 0 °C 24 hodin. Pak se přefiltrovala přes Celit a celitový koláč se promyl pomocí CH₂Cl₂. Rozpouštědlo se odpařilo a vodná fáze se extrahovala pomocí CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty se vysušily pomocí bezvodého Na₂SO₄, pevné látky se odfiltrovaly a rozpouštědlo se odpařilo. Získaný surový olej se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1 → 8:2). Titulní sloučenina se získala ve formě směsi 65:35 diastereomerů (27 mg, 46%, čirý olej).

MS (m/z): 355 [MH]⁺ (3 Cl).

PŘÍKLAD 1

Syntéza typických sloučenin struktury (I-1)

5-(2,4-Dichlorfenyl)-1-(1-ethyl-propyl)-7-methyl-
-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (I-1-1)

Roztok meziproduktu 19 (14 mg) v čistém 3-pentylaminu (60 µl) se míchal při 120 °C 8 hodin. Reakční směs se pak zředila vodou a extrahovala pomocí Et₂O (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty se promyly jednou vodou, jednou solankou a vysušily pomocí bezvodého Na₂SO₄. Pevné látky se odfiltrovaly, rozpouštědlo se odpařilo a surový světle žlutý olej se přečistil sloupcovou chromatografií

(silikagel, cHex/EtOAc 8:2) za získání titulní sloučeniny ve formě světle žlutého oleje (5,9 mg).

5-(2,4-Dichlorfenyl)-1-(2-ethyl-butyl)-7-methyl-
-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-oktahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftylen
(I-1-2)

Roztok meziprojektu 19 (10,0 mg) v čistém 2-ethyl-*n*-butylaminu (100 µl) se míchal v uzavřené lahvičce při 120 °C 7 hodin. Reakční směs se pak ochladila na teplotu místnosti a okamžitě se přečistila sloupcovou chromatografií (silikagel, toluen/EtOAc 95:5) za získání titulní sloučeniny ve formě světle žlutého oleje (1,9 mg).

5-(2,4-Dichlorfenyl)-1-(2-methoxy-1-methoxymethyl-ethyl)-7-
-methyl-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-oktahydro-1,5,6,8-tetraaza-
-acenaftylen (I-1-3)

Roztok meziprojektu 19 (16,5 mg) v čistém 2-methoxy-1-(methoxymethyl)ethylaminu (52,6 mg) se míchal při 150 °C (lahvička se šroubovacím uzávěrem) 4 hodiny. Reakční směs se pak zchladila na teplotu místnosti a okamžitě se přečistila sloupcovou chromatografií (silikagel, toluen/EtOAc 6:4) za získání titulní sloučeniny ve formě světle žlutého oleje (4,2 mg).

7-Methyl-1-(1-propylbutyl)-5-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-
-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftylen (I-1-4)

Meziprodukt 35 (135 mg, 0,27 mmol) a 4-aminoheptan (0,5 ml, 12 ekv.) se zahřívaly při 130 °C (lahvička se šroubovacím uzávěrem) 3 hodiny. Reakční směs se pak zchladila na teplotu místnosti a zředila pomocí CH₂Cl₂. Rozpouštědlo se odpařilo a hrubý

produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1) za získání titulní sloučeniny (29,4 mg, 0,06 mmol, 23%) ve formě žluté pevné látky.

Rozlišení enantiomerů

První enantiomer

7-Methyl-1-(1-propylbutyl)-5-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-
-1,2,2a(S),3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftýlen

Meziprodukt 41 (60 mg, 0,119 mmol) a 4-aminoheptan (178 μ l, 10 ekv.) se zahřívaly při 130 °C (lahvička se šroubovacím uzávěrem) 3 hodiny. Reakční směs se zředila pomocí CH₂Cl₂ a rozpouštědlo se odpařilo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za získání titulní sloučeniny (19,4 mg, 0,04 mmol, 33%, e.e. = 95%) ve formě čirého oleje.

HPLC:

Analytická

Typ kolony:	CHIRALPAK OD
Délka kolony [cm]:	25
Vnitřní průměr [mm]:	4,6
Teplota kolony [° C]:	35
Objem nástřiku [μ l]:	10
Mobilní fáze:	CO ₂ /EtOH (0,15% IPA) 85/15
Krok 1:	čas-retence A-retence B: 75/1,5/23,5 obj./obj.
Rychlost průtoku [ml/min]:	2,5
Typ detektoru:	UV
Vlnová délka [nm]:	225
Tlak kolony [bar]:	150
Titulní sloučenina:	2,55, retenční čas (min)

¹H-NMR a MS data jsou stejná, jako je uvedeno v následující Tabulce 1 pro sloučeninu I-1-4.

Druhý enantiomer

7-Methyl-1-(1-propylbutyl)-5-(2,4-bis-trifluormethyl-fenyl)-
-1,2,2a(R),3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftylen

Meziprodukt 43 (55 mg, 0,109 mmol) a 4-aminoheptan (163 µl, 10 ekv.) se zahřivaly při 130 °C (lahvička se šroubovacím uzávěrem) 3 hodiny. Reakční směs se zředila pomocí CH₂Cl₂ a rozpouštědlo se odpařilo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za získání titulní sloučeniny (25,7 mg, 0,053 mmol, 49%, e.e. > 99%) ve formě čirého oleje.

HPLC:

Analytická

Typ kolony:	CHIRALPAK OD
Délka kolony [cm]:	25
Vnitřní průměr [mm]:	4,6
Teplota kolony [° C]:	35
Objem nástřiku [µl]:	10
Mobilní fáze:	CO ₂ /EtOH (0,15% IPA) 85/15
Rychlost průtoku [ml/min]:	2,5
Typ detektoru:	UV
Vlnová délka [nm]:	225
Tlak kolony [bar]:	150
Titulní sloučenina:	2,12, retenční čas (min)

¹H-NMR a MS data jsou stejná, jako je uvedeno v následující Tabulce 1 pro sloučeninu I-1-4.

5-(2,4-Dichlorfenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-
-1,2,2a(S),3,4,5,5a,8b-oktahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftylen

Roztok meziprojektu 19 (120 mg, 0,276 mmol) v 4-aminoheptanu (100 µl) se zahřival při 130 °C (lahvička se šroubovacím uzávěrem) 18 hodin. Amin se odpařil a zbytek se okamžitě přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, toluen/EtOAc 9:1 → 8:2) za získání titulní sloučeniny ve formě čirého oleje (7 mg, 0,017 mmol, 36%).

Rozlišení enantiomerů

První enantiomer

5-(2,4-Dichlorfenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-
-1,2,2a(S),3,4,5,5a,8b-oktahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftylen

Meziprodukt 47 (120 mg, 0,276 mmol) a 4-aminoheptan (0,412 ml, 10 ekv.) se míchaly při 130 °C (lahvička se šroubovacím uzávěrem) 18 hodin. Reakční směs se pak zředila pomocí CH₂Cl₂ (5 ml) a rozpouštědlo se odpařilo. Vzniklý hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9,5:0,5) za poskytnutí titulní sloučeniny (62 mg, 53%, e.e.% > 99%) ve formě čirého oleje.

HPLC:

Analytická

Předkolona/chránící kolona:	filtr Rheodyne
Typ kolony:	CHIRALPAK AD
Délka kolony (cm):	25
Vnitřní průměr (mm):	4,6
Velikost částic (µm):	5
Teplota kolony (° C):	teplota místnosti
Teplota automatického vzorkovače [°C]:	teplota místnosti
Objem nástřiku [µl]:	20

Mobilní fáze:	n-hexan/ <i>tert</i> -butanol
	90/10 a/a
Rychlost průtoku [ml/min]:	1
Typ detektoru:	DAD
Vlnová délka [nm]:	220-350
Titulní sloučenina:	10,2, retenční čas (min)

¹H-NMR a MS data jsou stejná, jako je uvedeno v následující Tabulce 1 pro sloučeninu I-1-5.

Druhý enantiomer

5-(2,4-Dichlorfenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a-
-(R),3,4,5,5a,8b-oktahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftylen

Meziprodukt 49 (130 mg, 0,298 mmol) a 4-aminoheptan (0,342 ml, 10 ekv.) se míchaly při 130 °C (lahvička se šroubovacím uzávěrem) 18 hodin. Reakční směs se pak zředila pomocí CH₂Cl₂ (5 ml) a rozpouštědlo se odpařilo. Vzniklý hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9,5:0,5) za poskytnutí titulní sloučeniny (74 mg, 59%, e.e.% = 90%) ve formě čirého oleje.

HPLC:

Analytická

Předkolona/chránicí kolona:	filtr Rheodyne
Typ kolony:	CHIRALPAK AD
Délka kolony (cm):	25
Vnitřní průměr (mm):	4,6
Velikost částic (µm):	5
Teplota kolony (° C):	teplota místnosti
Teplota automatického vzorkovače [°C]:	teplota místnosti
Objem nástřiku [µl]:	20
Mobilní fáze:	n-hexan/ <i>tert</i> -butanol
	90/10 a/a
Rychlost průtoku [ml/min]:	1

Typ detektoru:

DAD

Vlnová délka [nm]:

220-350

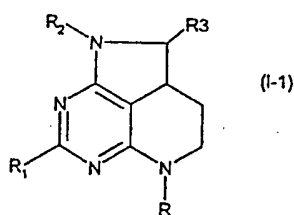
Titulní sloučenina:

7,5, retenční čas (min), 90%

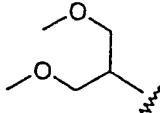
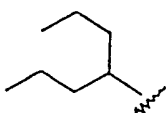
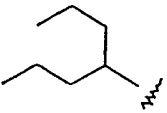
^1H -NMR a MS data jsou stejná, jako je uvedeno v následující Tabulce 1 pro sloučeninu I-1-5.

Všechna analytická data jsou obsažená v následující Tabulce 1.

Tabulka 1



Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytická data
I-1-1	2,4-di-chlorfenyl	CH ₃		H	NMR (^1H , CDCl ₃ , 55 °C): δ 7,46 (d, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,63 (bm, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 4H), 1,00 (t, 3H), 0,82 (t, 3H). MS (m/z): 391 [MH] ⁺ , 2 Cl.
I-1-2	2,4-di-chlorfenyl	CH ₃		H	NMR (^1H , CDCl ₃): δ 7,46 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,60 (m, 2H+1H), 3,40 (m,

					1H), 3,06 (m, 1H), 2,70 (dd, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,40-1,20 (m, 4H), 0,94 (t, 6H). MS (m/z): 405 [MH] ⁺ .
I-1-3	2,4-di-chlorfenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃ , 55 °C): δ 7,43 (bs, 1H), 7,23 (bs, 2H), 4,30 (bm, 1H), 3,80 (bm, 1H), 3,59 (m, 5H), 3,40 (bm, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,26 (bs, 3H), 2,24 (bm, 1H), 1,75 (bm, 1H). MS (m/z): 423 [MH] ⁺ .
I-1-4	2,4-tri-fluormethyl-fenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,06-3,24 (bm, 5H), 2,23-2,2 (bm, 4H), 1,74-1,1 (bm, 10H), 0,97 (t, 3H), 0,91 (t, 3H). MS (m/z): 487 [MH] ⁺ .
I-1-5	2,4-tri-fluormethyl-fenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,46 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,67 (t, 1H), 3,64 (bm, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,20 (t, 1H), 2,27 (m, 4H), 1,55-1,10 (m, 8H), 0,95 (t, 3H), 0,88 (t, 3H). MS (m/z): 419 [MH] ⁺ , 2 Cl.

PŘÍKLAD 2

Syntéza reprezentativních sloučeniny struktury (1-2)

9-(2,4-Dichlorfenyl)-4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,6a,7,8,9-
-hexahydro-4H-1,3,4-triazafenalen (izomer 1) a 9-(2,4-
-dichlorfenyl)-4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,6a,7,8,9-
-hexahydro-4H-1,3,4-triazafenalen (izomer 2) (2-1-1)

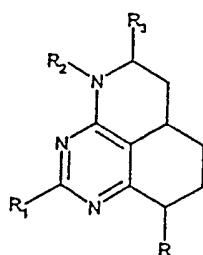
Meziprodukt 25 (izomer 1) se rozpustil v bezvodém CH_2Cl_2 (6 ml) a zpracovával s O_3 (5g/hr) při -78°C 20 minut. Přidal se dimethylsulfid (1 ml) a směs se nechala zahřát na teplotu místnosti a míchala přes noc. Pak se reakční směs vysušila pomocí Na_2SO_4 , pevné látky se odfiltróvaly a rozpouštědlo se odpařilo. Surový aldehyd (106 mg) se získal ve formě směsi 1:1 dvou diastereoizomerů a použil se bez dalšího čistění.

Do roztoku aldehydu připraveného výše (30 mg) v bezvodém MeOH (1 ml) se přidal 1-ethylpropylamin (0,010 ml) a reakční směs se míchala při teplotě místnosti 3 hodiny. Pak se přidal 1M roztok NaBH_3CN v THF (0,162 ml) a reakční směs se míchala při teplotě místnosti 3 hodiny. Rozpouštědlo se odpařilo a zbytek rozdělil mezi vodu a EtOAc. Vodná vrstva se extrahovala pomocí EtOAc (4 x 10 ml) a spojené organické extrakty se promyly solankou (2 x 10 ml), vysušily pomocí Na_2SO_4 . Pevné látky se odfiltróvaly a rozpouštědlo se odpařilo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 7:3) za získání titulní sloučeniny (16 mg) ve formě směsi dvou diastereoizomerů.

Dva stereoizomery se oddělily preparativní TLC (1% NH_4OH v toluenu/EtOAc 95:5) za získání izomeru 1 (5,4 mg) a izomeru 2 (5,6 mg) ve formě žlutých olejů.

Všechna analytická data jsou obsažena v následující Tabulce 2.

Tabulka 2



(1-2)

Slouč. č.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytická data
2-1-1	2,4-di-chlorfeny 1	CH ₃		H	Izomer 1: NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,31 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,01 (bs, 1H), 5,01 (bs, 1H), 4,41 (bs, 1H), 3,34 (bd, 1H), 3,17 (dt, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,37 (bs, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,67 (bd, 1H), 1,55 (m, 4H), 1,50-1,35 (m, 2H), 0,87 (t, 3H), 0,79 (t, 3H). MS (m/z): 404 [M+H].
	2,4-di-chlorfeny 1	CH ₃		H	Izomer 2: NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,40 (bs, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,03 (bs, 1H), 5,00-4,50 (b, 1H), 3,40 (bd, 1H), 3,22 (dt, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,45 (bs, 3H), 2,16-2,06 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,75 (bd, 1H), 1,70-1,50 (m, 4H), 1,45 (dq, 1H), 1,24 (m, 1H), 0,86 (t, 6H). MS (m/z): 404 [M+H]⁺.

PŘÍKLAD 3

Syntéza reprezentativních sloučeniny struktury (1-3)

5-Cyklopropylmethyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-
-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftylen (3-1-1)

Do roztoku meziproduktu 10 (20 mg) v bezvodém CH₃OH (1 ml) se přidal (aminomethyl)cyklopropan (5 µl, 1 ekv.). Reakční směs se míchala při teplotě místnosti 90 minut a pak se přidal NaBH₃CN 1,0M/THF (113 µl). Směs se míchala dalších 18 hodin při teplotě místnosti a zchladila se vodou (10 ml). Produkt se extrahoval pomocí EtOAc (2 x 15 ml), spojené extrakty se vysušily pomocí Na₂SO₄, přefiltrovaly a zkoncentrovaly do sucha ve vakuu. Sloupcová chromatografie hrubého produktu (silikagel, cHex/EtOAc 9:1) poskytla titulní sloučeninu (5 mg) ve formě bezbarvého oleje.

1-(2,4-Dichlorfenyl)-5-(2-methoxyethyl)-7-methyl-
-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftylen (3-1-2)

Do roztoku meziproduktu 10 (16 mg) v bezvodém THF (1 ml) se přidal 2-methoxyethylamin (4 µl). Reakční směs se míchala při teplotě místnosti 90 minut a pak se přidal NaBH₃CN 1,0M/THF (90 µl). Směs se míchala dalších 18 hodin při teplotě místnosti a zchladila se vodou (10 ml). Produkt se extrahoval pomocí EtOAc (2 x 15 ml). Spojené extrakty se vysušily pomocí Na₂SO₄, přefiltrovaly a zkoncentrovaly do sucha ve vakuu. Hrubý produkt se rozpustil v bezvodém THF (2 ml) a přidal se TEA (30 µl). Reakční směs se zahřívala při teplotě refluxu 10 hodin a zchladila vodou. Produkt se extrahoval pomocí EtOAc (2 x 10 ml). Spojené extrakty se vysušily pomocí Na₂SO₄, přefiltrovaly a zkoncentrovaly do sucha ve vakuu. Po přečistění pomocí preparativní TLC (eluováno 3 x: 1: cHex 100%, 2: cHex/EtOAc 75:25, 3: cHex/EtOAc 50:50) se získaly 2 mg (12%) titulní sloučeniny ve formě světle béžového oleje.

1-(2,4-Dichlorfenyl)-5-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-
-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftylen (3-1-3)

Do roztoku meziproduktu 10 (20 mg) v bezvodém THF (1 ml) se přidal 1-ethyl-propylamin (6,5 µl). Reakční směs se míchala při teplotě místnosti 90 minut a pak se přidal NaBH₃CN 1,0M/THF (112 µl). Směs se míchala dalších 18 hodin při teplotě místnosti a zchladila se vodou (10 ml). Produkt se extrahoval pomocí EtOAc (2 x 10 ml). Spojené extrakty se vysušily pomocí Na₂SO₄, přefiltrovaly a zkoncentrovaly do sucha ve vakuu. Hrubý produkt se rozpustil v bezvodém toluenu (2 ml) a zahříval při teplotě refluxu 18 hodin. Reakční směs se zředila vodou (10 ml) a extrahovala pomocí EtOAc (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty se vysušily pomocí Na₂SO₄, přefiltrovaly a zkoncentrovaly do sucha ve vakuu za získání titulní sloučeniny (1,6 mg, 7%) po přečistění pomocí preparativní TLC (cHex/EtOAc 75:25) ve formě bezbarvého oleje.

1-(2,4-Dichlorfenyl)-5-(2-ethylbutyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-
-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftylen (3-1-4)

Do roztoku meziproduktu 10 (35,5 mg) v bezvodém MeOH (2 ml) se při teplotě místnosti pod dusíkem přidal 2-ethyl-butylamin (0,014 ml). Reakční směs se míchala při teplotě místnosti 90 minut, pak se při teplotě místnosti přidal NaBH₃CN (1,0N roztok v THF, 0,2 ml) a reakční směs se zahřívala na 70 °C 3 hodiny. Pak se nechala ochladit na teplotu místnosti a přidala se H₂O (5 ml). Za sníženého tlaku se odpařilo organické rozpouštědlo a vodná suspenze se extrahovala pomocí EtOAc (3 x 5 ml). Spojené organické vrstvy se promyly pomocí nasyceného vodného NaCl (5 ml) a vysušily pomocí bezvodého Na₂SO₄. Pevné látky se odfiltrovaly a odpařilo se rozpouštědlo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex 100% → cHex/EtOAc 95:5) za získání titulní sloučeniny ve formě žluté pevné látky (0,018 g).

1-(2,4-Dichlorfenyl)-7-methyl-5-(1-propylbutyl)-1,2,2a,3,4,5-
-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftylen (3-1-5)

Roztok meziproduktu 30 (20 mg, 0,046 mmol) ve 4-aminoheptanu (100 μ l) se zahřival při 130 °C (lahvička se šroubovacím uzávěrem) 6,5 hodiny a pak při teplotě místnosti 18 hodin. Odpařil se amin a zbytek se okamžitě přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1) za získání titulní sloučeniny ve formě čirého oleje (9 mg, 0,021 mmol, 47%).

7-Methyl-5-(1-propylbutyl)-1-(2,4-bis-trifluorfenyl)-
-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraaza-acenaftylen (3-1-6)

Meziprodukt 37 (230 mg, 0,457 mmol) a 4-aminoheptan (0,68 ml, 10 ekv.) se zahřivaly při 130 °C (lahvička se šroubovacím uzávěrem) 14 hodin. Reakční směs se zředila pomocí CH_2Cl_2 a odpařilo se rozpouštědlo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 95:5) za získání titulní sloučeniny (54 mg, 0,11 mmol, 24%) ve formě bílé pevné látky.

5-Cyklopropylmethyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-4-propyl-
-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (3-1-7)

Do suspenze $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (48 mg, 5 ekv.) v bezvodém Et_2O (0,8 ml) se při -50 °C pod dusíkem po kapkách za silného míchání přidal 1M PrMgBr v THF (0,188 ml, 4 ekv.). Tmavě žlutá směs se míchala 45 minut při -50 °C a pak se ochladila na -78 °C. Přidal se $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,024 ml, 4 ekv.) a reakční směs se míchala 20 minut při -78 °C. Přidal se roztok meziproduktu 28 (19 mg, 0,047 mmol) v bezvodém THF (0,5 ml) a reakční teplota se nechala po dobu 3 hodin stoupnout na teplotu místnosti. Po celkové reakční době 4 hodin se přidala směs 1:1 koncentrovaného NH_4OH a nasyceného vodného NH_4Cl (2 ml) a směs se míchala 15 minut. Přidaly se voda a

EtOAc, oddělily se fáze a vodná vrstva se extrahovala pomocí EtOAc (3 x 10 ml). Spojené organické vrstvy se promyly vodou a vysušily pomocí bezvodého Na₂SO₄. Pevné látky se odfiltrovaly a odpařilo se rozpouštědlo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1). Titulní sloučenina se získala ve formě světle žlutého oleje (3 mg, 0,007 mmol, 15%).

4-Butyl-5-cyklopropylmethyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-
-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (3-1-8)

Do suspenze CuBr.Me₂S (72 mg, 4,3 ekv.) v bezvodém Et₂O (1 ml) se při -50 °C pod dusíkem po kapkách za silného míchání přidal 1,6M n-BuLi v hexanech (0,21 ml, 4,15 ekv.). Tmavě hnědá směs se míchala 40 minut při -50 °C, pak se ochladila na -78 °C a přidal se BF₃.Et₂O (0,043 ml, 4,15 ekv.). Po míchání po dobu 15 minut při -78 °C se přidal roztok meziprojektu 28 (33 mg, 0,081 mmol) v bezvodém THF (0,5 ml) a reakční teplota se nechala po dobu 3 hodin stoupnout na teplotu místnosti. Po celkové reakční době 3,5 hodiny se přidala směs 1:1 koncentrovaného NH₄OH a nasyceného vodného NH₄Cl (1 ml) a směs se míchala 15 minut. Pak se přidaly voda a EtOAc, oddělily se fáze a vodná vrstva se extrahovala pomocí EtOAc (3 x 10 ml). Spojené organické vrstvy se promyly vodou a vysušily pomocí bezvodého Na₂SO₄. Pevné látky se odfiltrovaly a odpařilo se rozpouštědlo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1). Titulní sloučenina (izomer 1: syn) se získala ve formě světle žlutého oleje (16 mg, 0,037 mmol, 46%). Rovněž se izolovalo malé procento anti izomeru 2.

5-Cyklopropylmethyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-4-propoxy-
-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (3-1-9)

Do suspenze CuBr.Me₂S (27 mg, 2 ekv.) v bezvodém Et₂O (0,2 ml) se při -60 °C pod dusíkem přidal roztok

propylmagnesiumbromidu (0,2 ml, 2 ekv.: připravený přidáváním Mg (27 mg, 1,1 mmol) a propylbromidu do bezvodého Et₂O (1,5 ml) při teplotě místnosti pod dusíkem po dobu 1 hodiny). Žlutá heterogenní reakční směs se zředila dalšími 0,2 ml bezvodého Et₂O a míchala 30 minut při -60 °C. Pak se ochladila na -78 °C a přidal se BF₃.Et₂O (17 µl, 2 ekv.). Po 10 minutách se při -78 °C přidal roztok meziproduktu 28 (27 mg, 0,067 mmol) v bezvodém THF (0,4 ml) a reakční směs se pomalu zahřívala na teplotu místnosti (4 hodiny). Pak se zředila směsí 1:1 koncentrovaného NH₄OH a nasyceného vodného NH₄Cl a míchala při teplotě místnosti 10 minut. Vodná fáze se pak extrahovala pomocí CH₂Cl₂ (4 x 20 ml) a spojené organické extrakty se promyly vodou (2 x 20 ml) a vysušily pomocí bezvodého Na₂SO₄. Pevné látky se odfiltrovaly a odpařilo se rozpouštědlo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, 9:1 → 7:3 cHex/EtOAc). Titulní sloučenina se získala ve formě čirého oleje (4 mg, 0,009 mmol, 14%).

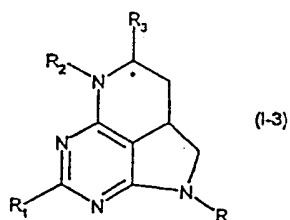
4,5-Dibutyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-
-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (3-1-10)

Do suspenze CuBr.Me₂S (65 mg, 4,3 ekv.) v bezvodém Et₂O (1 ml) chlazené na -50 °C pod dusíkem se po kapkách za silného míchání přidal 1,6M roztok BuLi (0,184 ml, 0,295 mmol, 4 ekv.). Tmavě hnědá směs se míchala 40 minut při teplotě mezi -50 °C a -40 °C, pak se ochladila na -78 °C a přidal se BF₃.Et₂O (0,037 ml, 4 ekv.). Po míchání po dobu 15 minut se při -78 °C přidal roztok meziproduktu 28 (30 mg, 0,074 mmol) rozpouštěný v bezvodém THF (0,5 ml) a reakční teplota se nechala 3 hodiny stoupnout na teplotu místnosti. Po celkové reakční době 3,5 hodiny se přidala směs 1:1 koncentrovaného NH₄OH a nasyceného vodného NH₄Cl (1 ml) a směs se míchala 15 minut. Přidala se voda a EtOAc, fáze se oddělily a vodná vrstva se pak extrahovala pomocí EtOAc (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty se promyly vodou a vysušily pomocí bezvodého Na₂SO₄. Pevné látky se odfiltrovaly a odpařilo se rozpouštědlo. Hrubý produkt (28 mg) se přečistil

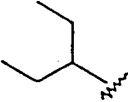
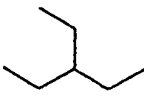
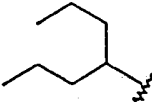
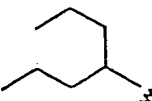
sloupcovou chromatografií (cHex/EtOAc 9:1). Titulní sloučenina (12 mg, 0,028 mmol, 37%) se získala ve formě bezbarvého oleje.

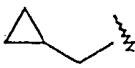
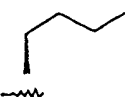
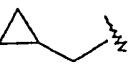
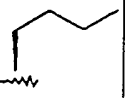
Všechna analytická data jsou obsažená v následující Tabulce 3.

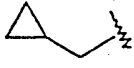
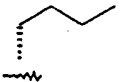
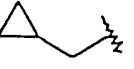
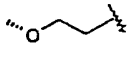
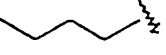
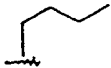
Tabulka 3



Slouč č.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytická data
3-1-1	2,4-di- chlorfenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,41 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,23 (t, 1H), 3,7 (dd, 1H), 3,55 (t, 1H), 3,54-3,44 (m, 3H), 3,25 (dd, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,52 (m, 2H), 0,29 (m, 1H). MS (m/z): 375 [MH] ⁺ , 2 Cl.
3-1-2	2,4-di- chlorfenyl	CH ₃		H	NMR (¹ H, CDCl ₃): δ 7,41 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,23 (t, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,62-3,47 (m, 5H), 3,37 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,64 (m, 1H). MS (m/z): 379 [MH] ⁺ , 2 Cl.

3-1-3	2,4-di-chlorfenyl	CH ₃		H	NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,41 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,23 (t, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,62-3,47 (m, 5H), 3,37 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,64 (m, 1H). MS (m/z): 379 [MH]⁺, 2 Cl.
3-1-4	2,4-di-chlorfenyl	CH ₃		H	NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,56-7,30 (m, 3H), 4,25 (t, 1H), 3,68-3,40 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,45-2,27 (m, 2H), 1,67 (m, 6H), 0,95 (m, 8H). MS (m/z): 405 [MH]⁺.
3-1-5	2,4-di-chlorfenyl	CH ₃		H	NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,35 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,20 (t, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (m, 1H),
					1,60-1,15 (m, 9H), 0,90 (m, 6H). MS (m/z): 419 [MH]⁺.
3-1-6	2,4-tri-fluormethyl-fenyl	CH ₃		H	NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,14 (t, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 1,6-1,2 (m, 9H), 0,92 (m, 6H). MS (m/z): 487 [MH]⁺.

3-1-7	2,4-di-chlorfenyl	CH ₃			NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,40 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,27-4,10 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,55-3,42 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,40-2,25 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,75-1,50 (m, 2H), 1,45-1,25 (m, 2H), 0,95 (t, 3H), 0,85 (m, 1H), 0,55-0,25 (m, 4H). MS (m/z): 417 [MH]⁺ 2 Cl.
					Izomer 1 (syn) NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,42 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,38 (s, 3H),
3-1-8	2,4-di-chlorfenyl	CH ₃			2,32 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,62 (q, 1H), 1,45-1,25 (m, 4H), 1,02 (m, 1H), 0,94 (t, 3H), 0,52 (m, 1H), 0,44 (m, 1H), 0,38 (m, 1H), 0,30 (m, 1H). MS (m/z): 431 [M+H]⁺ (2 Cl).

	2,4-di-chlorfenyl	CH ₃			Izomer 2 (<i>anti</i>) NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,43 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 1,80-1,20 (m, 7H), 1,02 (m, 1H), 0,94 (t, 3H), 0,55 (m, 1H), 0,46 (m, 1H), 0,29 (m, 2H). MS (m/z): 431 [M+H]⁺ 2 Cl.
3-1-9	2,4-di-chlorfenyl	CH ₃			NMR (¹H, acetone-d₆): δ 7,55 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,03 (t, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,56 (m, 3H), 3,15 (dd, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,43 (td, 1H), 1,11 (m, 1H), 0,92 (t, 3H), 0,50-0,24 (m, 4H). MS (m/z): 433 [MH]⁺.
3-1-10	2,4-di-chlorfenyl	CH ₃			NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,54 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,90-1,70 (m, 3H), 1,60-1,50 (m, 3H), 1,40-1,20 (m, 5H), 0,95 (2t, 6H). MS (m/z): 433 [M+H]⁺, (2 Cl).

PŘÍKLAD 4

Syntéza reprezentativních sloučeniny struktury (1-4)

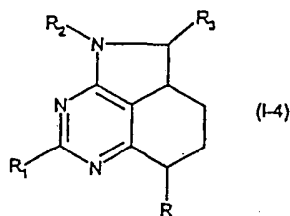
5-(2,4-Dichlorfenyl)-1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-
-hexahydro-1,6,8-triazaacenaftýlen (4-1-1)

Do roztoku meziprojektu 47 (22 mg, 0,062 mmol) v bezvodém MeOH (1 ml) se pod dusíkem při teplotě místnosti přidal 1-ethyl-propylamin (9 μ l, 1,25 ekv.) a reakční směs se míchala při teplotě místnosti 1,25 hodiny. Pak se přidal 1,0M NaBH₃CN v THF (0,15 ml, 2,4 ekv.) a reakční směs se míchala při teplotě místnosti 2 hodiny, pak při -18 °C 4 dny. Odpařilo se rozpouštědlo a zbytek se fázově rozdělil mezi EtOAc a H₂O. Fáze se oddělily a vodná vrstva se extrahovala pomocí EtOAc (3 x 5 ml). Spojené organické extrakty se promyly pomocí nasyceného vodného NaCl (1 x 5 ml) a vysušily pomocí bezvodého Na₂SO₄. Pevné látky se odfiltróvaly a odpařilo se rozpouštědlo. Hrubý produkt se přečistil sloupcovou chromatografií (silikagel, cHex/EtOAc 9:1 → 8:2). Titulní sloučenina se získala ve formě čirého oleje (3 mg, 0,008 mmol, 12%).

Všechna analytická data jsou obsažená v následující Tabulce

4.

Tabulka 4



Sloučenina č.	R	R ₁	R ₂ -	R ₃ -	Analytická data
4-1-1	2,4-di- chlorfenyl	CH ₃		H	MS (m/z): 390 [MH] ⁺ , (2 Cl).

PŘÍKLAD 5

Účinnost vázání CRF

Účinnost vázání CRF se stanovila in vitro pomocí schopnosti sloučenin nahradit ^{125}I -oCRF a ^{125}I -Sauvagin za CRF1 a CRF2 SPA, v tomto pořadí, z rekombinantních lidských CRF receptorů exprimovaných z buněčných membrán vaječníku čínského křečka (CHO). Pro membránový preparát se odebraly CHO buňky ze spojených T-baněk v SPA pufru (HEPES/KOH 50mM, EDTA 2mM, MgCl_2 10 mM, pH 7,4) do 50ml odstředovacích zkumavek, homogenizovaly se pomocí Polytronu a odstředily (50 000 g po dobu 5 minut při 4 °C: Beckmanova odstředivka s rotorem JA20). Peleta se resuspendovala, zhomogenizovala a odstředila stejným způsobem.

SPA zkouška se provedla na Optiplate přidáním 100 μl směsi činidla do 1 μl roztoku sloučeniny (100% roztok DMSO) na jamku. Vzorek směsi se připravil smícháním SPA pufru, WGA SPA perliček (2,5 mg/ml), BSA (1 mg/ml) a membrán (50 a 5 μg proteinu/ml pro CRF1 a CRF2, v tomto pořadí) a 50 pM radioaktivního ligandu.

Destička se inkubovala přes noc (> 18 hodin) při teplotě místnosti a snímala pomocí Packard Topcount s WGA-SPA ^{125}I sčítacím protokolem.

PŘÍKLAD 6

Funkční test CRF

Sloučeniny podle vynálezu se charakterizovaly ve funkčním testu pro určení jejich inhibičního účinku. Lidské CRF-CHO buňky se stimulovaly pomocí CRF a aktivace receptorů se hodnotila měřením akumulace cAMP.

CHO buňky ze spojených T-baněk se resuspendovaly s kultivačním médiem bez G418 a rozdělily se do 96jamkové destičky, 25 000 buněk/jamku, 100 μL /jamku a inkubovaly přes noc. Po inkubaci se médium nahradilo 100 μL cAMP IBMX pufru zahřátého na 37 °C (5mM KCl, 5 mM NaHCO_3 , 154 mM NaCl, 5 mM HEPES, 2,3 mM

CaCl₂, 1mM MgCl₂; 1 g/l glukózy, pH 7,4, doplněné 1 mg/ml BSA a 1 mM IBMX) a 1 µL roztoku antagonisty v čistém DMSO. Po dalších 10 minutách inkubace při 37 °C v destičkovém inkubátoru bez CO₂ se přidal 1 µL roztoku antagonisty v čistém DMSO. Stejně jako před tím se destička inkubovala 10 minut a pak se buněčný obsah cAMP změřil za použití sady Amersham RPA 538.

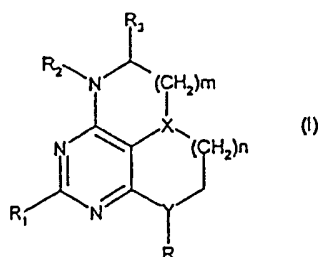
Všechny publikace, například patenty a patentové přihlášky, citované v tomto popisu, jsou zde uvedeny jako odkaz, jako by byl každý jednotlivý dokument uveden zvlášť a jednotlivě, aby zde byl začleněn jako reference ve své úplnosti.

Je jasné, že tento vynález kryje všechny kombinace jednotlivých a výhodných skupin zde výše popsanych.

Přihláška, kterou tvoří tento popis a nároky, může být podkladem pro právo přednosti, pokud se týká jakékoliv následné přihlášky. Nároky takové následné přihlášky mohou směřovat k jakémukoliv znaku nebo kombinaci znaků zde popsanych. Mohou být ve formě nároků na produkt, přípravek, způsob nebo použití a mohou zahrnovat prostřednictvím příkladů a bez omezení následující nároky:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučeniny obecného vzorce I, včetně stereoizomerů, proléčiv a jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů



kde

R je aryl nebo heteroaryl, kde každá z výše uvedených skupin R může být substituována 1 až 4 substituenty nezávisle vybranými ze skupiny obsahující:

halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono nebo dialkylamino, nitro, kyano a skupinu R₄;

R₁ je vodík, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, halo C1-C6 alkyl, halo C1-C6 alkoxy, NH₂, halogen nebo kyano;

R₂ je vodík nebo C(H)_n(R₅)_q(CH₂)_pZR₆;

R₃ je vodík, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl nebo [CH(R₅)(CH₂)_p]_mZR₆;

R₄ je C3-C7 cykloalkyl, který může obsahovat jednu nebo více dvojných vazeb; aryl; nebo 5 až 6členný heterocyklus;

kde každá z výše uvedených skupin R₄ může být substituována jednou nebo více skupinami vybranými z:

halogenu, C1-C6 alkylu, C1-C6 alkoxy, halo C1-C6 alkylu, C2-C6 alkenylu, C2-C6 alkynylu, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono nebo dialkylamino, nitro a kyano;

R_5 je vodík, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl nebo $(CH_2)_pZR_6$;

R_6 je C1-C6 alkyl, který může být substituovaný jednou nebo více skupinami vybranými z halogenu, halo C1-C6 alkylu, C2-C6 alkenylu, C2-C6 alkynylu, halo C1-C6 alkoxy, C1-C6 alkoxy, C1-C6 mono nebo dialkylamino, nitro, kyano a skupiny R_4 ;

Y a X jsou nezávisle uhlík nebo dusík;

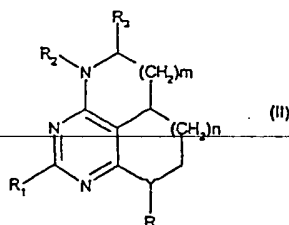
m a n jsou nezávisle 0 nebo 1;

p je 0 nebo celé číslo od 1 do 4;

q je 1 nebo 2;

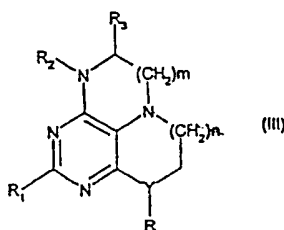
Z je vazba, O, NH nebo S.

2. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce II



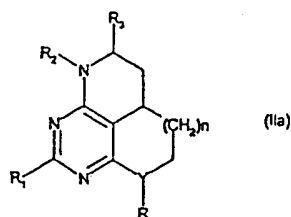
ve kterém R, R_1 , R_2 , R_3 , m, n a Y jsou definovány v nároku 1.

3. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce III



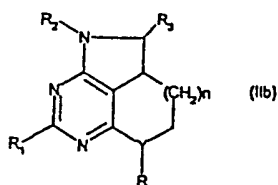
ve kterém R, R_1 , R_2 , R_3 , m, n a Y jsou definovány v nároku 1.

4. Sloučeniny podle nároku 2 obecného vzorce IIa



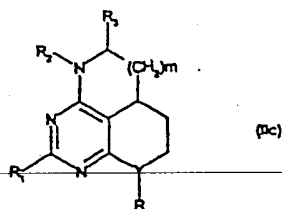
ve kterém R, R₁, R₂, R₃, n a Y jsou definovány v nároku 1.

5. Sloučeniny podle nároku 2 obecného vzorce IIb



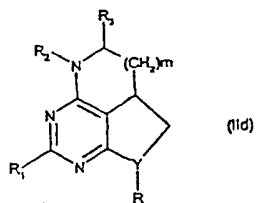
ve kterém R, R₁, R₂, R₃, n a Y jsou definovány v nároku 1.

6. Sloučeniny podle nároku 2 obecného vzorce IIc



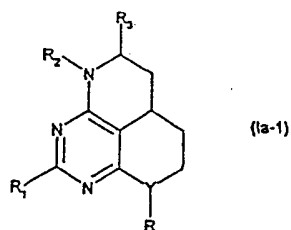
ve kterém R, R₁, R₂, R₃, m a Y jsou definovány v nároku 1.

7. Sloučeniny podle nároku 2 obecného vzorce IIId



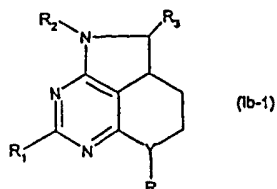
ve kterém R, R₁, R₂, R₃, m a Y jsou definovány v nároku 1.

8. Sloučeniny podle nároku 6 obecného vzorce Ia-1



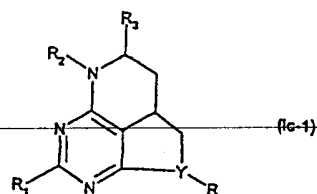
ve kterém R, R₁, R₂, R₃ a Y jsou definovány v nároku 1.

9. Sloučeniny podle nároku 6 obecného vzorce Ib-1



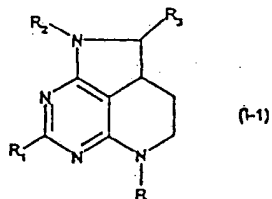
ve kterém R, R₁, R₂, R₃ a Y jsou definovány v nároku 1.

10. Sloučeniny podle nároku 6 obecného vzorce Ic-1



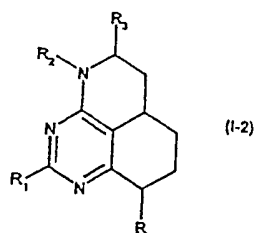
ve kterém R, R₁, R₂, R₃ a Y jsou definovány v nároku 1.

11. Sloučeniny podle nároku 9 obecného vzorce I-1



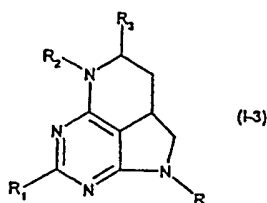
ve kterém R, R₁, R₂, R₃ jsou definovány v nároku 1.

12. Sloučeniny podle nároku 8 obecného vzorce I-2



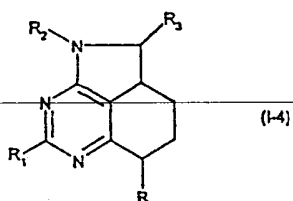
ve kterém R, R₁, R₂, R₃ jsou definovány v nároku 1.

13. Sloučeniny podle nároku 7 obecného vzorce I-3



ve kterém R, R₁, R₂, R₃ jsou definovány v nároku 1.

14. Sloučeniny podle nároku 9 obecného vzorce I-4



ve kterém R, R₁, R₂, R₃ jsou definovány v nároku 1.

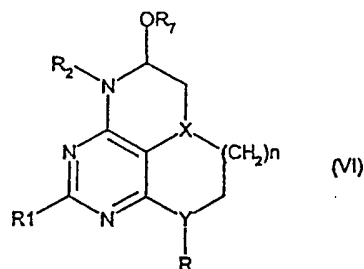
15. Sloučeniny podle kteréhokoliv nároku 1 až 14, kde R₂ a R₃ nejsou současně vodík.

16. Sloučeniny podle kteréhokoliv nároku 1 až 15, kde R₁ je C1-C3 alkylová skupina nebo halo C1-C3 alkylová skupina.

17. Sloučeniny podle kteréhokoliv nároku 1 až 16, kde R je arylová skupina vybraná z: 2,4-dichlorfenylu, 2-chlor-4-methylfenylu, 2-chlor-4-trifluormethylu, 2-chlor-4-methoxyfenylu, 2,4,5-trimethylfenylu, 2,4-dimethylfenylu, 2-methyl-4-methoxyfenylu, 2-methyl-4-chlorfenylu, 2-methyl-4-trifluormethylu, 2,4-dimethoxyfenylu, 2-methoxy-4-trifluormethylfenylu, 2-methoxy-4-chlorfenylu, 3-methoxy-4-chlorfenylu, 2,5-dimethoxy-4-chlorfenylu, 2-methoxy-4-isopropylfenylu, 2-methoxy-4-trifluormethylfenylu, 2-methoxy-4-isopropylfenylu, 2-methoxy-4-methylfenylu, 2-trifluormethyl-4-chlorfenylu, 2,4-trifluormethylfenylu, 2-trifluormethyl-4-methylfenylu, 2-trifluormethyl-4-methoxyfenylu, 2-brom-4-isopropylfenylu, 4-methyl-6-dimethylaminopyridin-3-ylu, 4-dimethylamino-6-methylpyridin-3-ylu, 6-dimethylaminopyridin-3-ylu a 4-dimethylaminopyridin-3-ylu.
18. Sloučenina podle kteréhokoliv nároku 1 až 17 vybraná ze skupiny obsahující:
- 5-(2,4-dichlorfenyl)-1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftalen;
-
- ~~5-(2,4-dichlorfenyl)-1-(2-ethylbutyl)-7-methyl-~~
~~-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-oktahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftalen;~~
- 5-(2,4-dichlorfenyl)-1-(2-methoxy-1-methoxymethylethyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5,5a,8b-oktahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftalen;
- 7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluorethyl)-2-trifluormethylfenyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftalen;
- 7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluorethyl)-2-trifluormethylfenyl]-1,2,2a(S),3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftalen;
- 7-methyl-1-(1-propylbutyl)-5-[4-(1,1,2-trifluorethyl)-2-trifluormethylfenyl]-1,2,2a(R),3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftalen;

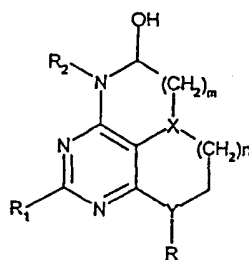
5-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a,3,4,5-
 -hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen;
 5-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a-
 -(S),3,4,5,5a,8b-oktahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen;
 5-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-1-(1-propylbutyl)-1,2,2a-
 -(R),3,4,5,5a,8b-oktahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen;
 9-(2,4-dichlorfenyl)-4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,6a,7,8,9-
 -hexahydro-4*H*-1,3,4-triazafenalen (izomer 1) a 9-(2,4-
 -dichlorfenyl)-4-(1-ethylpropyl)-2-methyl-5,6,6a,7,8,9-
 -hexahydro-4*H*-1,3,4-triazafenalen (izomer 2);
 5-cyklopropylmethyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-
 -1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen;
 1-(2,4-dichlorfenyl)-5-(2-methoxyethyl)-7-methyl-
 -1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen;
 1-(2,4-dichlorfenyl)-5-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-
 -hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen;
 1-(2,4-dichlorfenyl)-5-(2-ethylbutyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-
 -hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen;
 1-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-5-(1-propylbutyl)-1,2,2a,3,4,5-
 -hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen;
 7-methyl-5-(1-propylbutyl)-1-[4-(1,1,2-trifluorethyl)-2-
 -trifluormethylfenyl]-1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-
 -tetraazaacenaftylen;
 5-cyklopropylmethyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-4-propyl-
 -1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen;
 4-butyl-5-cyklopropylmethyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-
 -1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen;
 5-cyklopropylmethyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-4-propoxy-
 -1,2,2a,3,4,5-hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen;
 4,5-dibutyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-
 -hexahydro-1,5,6,8-tetraazaacenaftylen (3-1-10);
 5-(2,4-dichlorfenyl)-1-(1-ethylpropyl)-7-methyl-1,2,2a,3,4,5-
 -hexahydro-1,6,8-triazaacenaftylen (4-1-1).

19. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I definované v nároku 1, kde R_3 je jiný než vodík a m je 1, který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém R_7 je C1-C4 přímá nebo rozvětvená alkylová skupina,



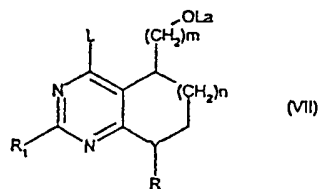
s organokovovou sloučeninou GM, kde G je C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl nebo $[CH(R_5)(CH_2)_p]_mZR_6$; jak je definováno v nároku 1, a M je kov;

způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde R_3 je vodík, který zahrnuje redukci sloučeniny obecného vzorce Va



(Va)

nebo způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde X je uhlík, který zahrnuje reakci zahříváním sloučeniny obecného vzorce VII



ve kterém

L je odstupující skupina vybraná ze skupiny sestávající z halogenů a reakčních zbytků kyseliny sulfonové a

- La představuje vhodnou reakční skupinu schopnou poskytnout spolehlivou odstupující skupinu OLa s aminem R_2NH_2 (IX).
20. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv nároku 1 až 18 pro přípravu léčiva pro použití při léčení stavů vyvolaných prostřednictvím CRF (faktoru uvolňujícího kortikotropin).
21. Použití sloučeniny podle nároku 20 pro přípravu léčiva pro použití při léčení deprese a úzkosti.
22. Použití sloučeniny podle nároku 20 pro přípravu léčiva pro použití při léčení IBS (dráždivého trakčníku) a IBD (zánětlivého onemocnění střev).
23. Sloučenina podle kteréhokoliv nároku 1 až 18 pro použití při léčení stavů vyvolaných prostřednictvím CRF (faktoru uvolňujícího kortikotropin).
-
24. Sloučenina podle kteréhokoliv nároku 1 až 18 pro použití při léčení deprese a úzkosti.
25. Sloučenina podle kteréhokoliv nároku 1 až 18 pro použití při léčení IBS (dráždivého trakčníku) a IBD (zánětlivého onemocnění střev).
26. Farmaceutický přípravek obsahující sloučeninu podle kteréhokoliv nároku 1 až 18 ve směsi s jedním nebo více fyziologicky přijatelnými nosiči nebo pomocnými látkami.

27. Způsob léčení savce, včetně člověka, zvláště léčení stavů vyvolaných prostřednictvím CRF, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle kteréhokoliv nároku 1 až 18.
28. Způsob podle nároku 27 léčení deprese a úzkosti, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle kteréhokoliv nároku 1 až 18.
29. Způsob podle nároku 27 léčení IBS (dráždivého trakčníku) a IBD (zánětlivého onemocnění střev), který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle kteréhokoliv nároku 1 až 18.
30. Sloučenina podle kteréhokoliv nároku 1 až 18 pro použití při léčbě.
-