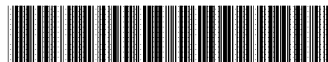




(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20030018A A2

HR P20030018A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 409/12**

C 07 D 401/12

C 07 D 413/12

C 07 D 213/82

C 07 D 405/12

C 07 D 407/12

C 07 D 409/14

C 07 D 417/12

A 61 K 31/44

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 13.01.2003.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.04.2003.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US01/16519

Datum podnošenja međunarodne prijave 09.07.2001.

(87) Broj međunarodne objave: WO 02/06276

Datum međunarodne objave 24.01.2002.

(31) Broj prve prijave: 60/217,965
60/241,614
60/292,988

(32) Datum podnošenja prve prijave: 13.07.2000.
19.10.2000.
23.05.2001.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
US
US

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, 46285 IN, US
Britta Evers, Steendammswisch 47, 22459 Hamburg, DE
Cynthia Darshini Jesudason, 1090 Fleetwood Drive, Indianapolis, 46228 IN, US

Gerd Ruehter, Vierzigstuecken 53A, 21129 Hamburg, DE

Daniel Jon Sall, 3601 Ostrom Court, Greenwood, 46143 IN, US

Theo Scotten, Hinterm Bach 34, 21444 Virhoefen, DE

Miles Goodman Siegel, 1708 West 74th Place, Indianapolis, 46260 IN, US

Wolfgang Stenzel, Lerchenweg 8, 21465 Reinbek, DE

Russell Dean Stucky, 6045 Barth Avenue, Indianapolis, 46227 IN, US

John Arnold Werner, 5486 Mark Court, Greenwood, 46142 IN, US

Rushad Eruch Karanjawala, 9732 Autumn Way, Zionsville, 46077 IN, US

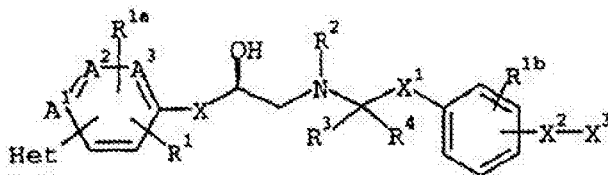
David Michael Remick, 12261 Quarry Court, Fishers, 46038 IN, US

Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(74) Punomoćnik:

(54) Naziv izuma: **BETA3 ADRENERGIČKI AGONISTI**

(57) Sažetak:



Ovaj se izum odnosi na agonist β_3 adrenergičkih receptora formule (I) ili njegovu farmaceutsku sol; koji može povećati lipolizu i ekspanziju energije u stanicama, te je stoga pogodan za liječenje dijabetesa tipa II i/ili pretilosti. Spoj se također može rabiti za smanjivanje razine triglicerida i razine kolesterola ili povišenje razine lipoproteina visoke gustoće ili smanjenje motiliteta crijeva. Nadalje, spoj se može rabiti smanjenje neurogene upale ili pak kao antidepresiv. Također su objavljeni pripravnici i postupci za uporabu spojeva u liječenju dijabetesa i pretilosti, te za smanjivanje razine triglicerida i razine kolesterola odnosno za povišenje razine lipoproteina visoke gustoće ili smanjenje motiliteta crijeva.

HR P20030018A A2

OPIS IZUMA

Ova patentna prijava ima prioritete i US prijava br. 60/217,965; 60/241,614; te 60/292,988.

5 Područje izuma

Ovaj se izum nalazi u području medicine, a posebice se odnosi na liječenje dijabetesa tipa II i pretilosti. Još specifičnije, ovaj se izum odnosi na agoniste β_3 adrenergičkih receptora koji su pogodni za liječenje dijabetesa tipa II i pretilosti.

10 Pozadina izuma

Dijeta i tjelovježba trenutno su preferirani načini liječenja dijabetesa tipa II koji je neovisan o inzulinu, kao i pretilosti, čime se želi postići smanjenje tjelesne težine i poboljšati osjetljivost na inzulin. No pacijenti obično vrlo malo pristaju na te postupke. Problem se nalazi u činjenici da trenutno ne postoje napredni lijekovi koji adekvatno liječe dijabetes tipa II i pretilost.

Terapeutski pristup koji je odnedavno prepoznat uključuje odnos između stimulacije adrenergičkih receptora i antihiperglikemijskog učinka. Pokazalo se da spojevi koji djeluju kao agonisti β_3 adrenergičkih receptora imaju značajan učinak na lipolizu, termogenezu i razinu glukoze u serumu kod životinja s dijabetesom tipa II (neovisnom o inzulinu).

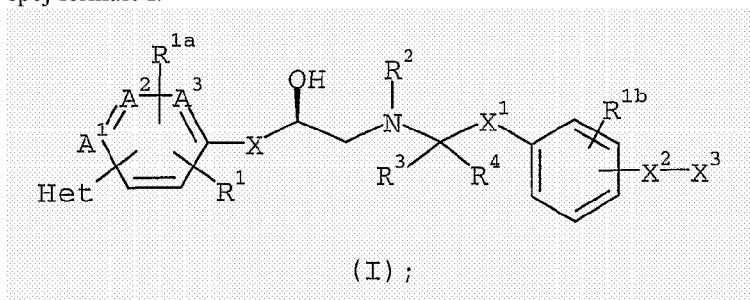
β_3 receptor, koji se nalazi u nekoliko tipova ljudskog tkiva, uključujući ljudsko masno tkivo, te koji se približno oko 50% podudara s podtipovima β_1 i β_2 receptora, značajno je manje prisutan. Stimulacija β_1 i β_2 receptora može uzrokovati nuspojave kao što su tahikardija, aritmija, ili tremor. Stoga je za liječenje dijabetesa tipa II ili pretilosti od neselektivnog agonista poželjniji agonist koji je selektivan za β_3 receptor u odnosu na β_1 i β_2 receptore.

Recentna istraživanja sugerirala su postojanje netipičnog beta receptora povezanog s atrijskom tahikardijom kod štakora (*Br. J. of Pharmacol.*, 118:2085-2098, 1996). Drugim riječima, spojevi koji nisu agonisti β_1 i β_2 receptora mogu još uvijek modulirati tahikardiju aktivacijom β_4 kojeg se još treba otkriti, ili nekim drugim nepoznatim putem.

Posljednjih godina pojavio se veliki broj publikacija koje objavljuju napredak u pronalaženju agensa koji stimuliraju β_3 receptor. Usprkos tim recentnim otkrićima, ostaje potreba za razvijanjem selektivnog agonista β_3 receptora koji ima minimum agonističkog djelovanja prema β_1 i β_2 receptorima.

35 Bit izuma

Ovaj se izum odnosi na spoj formule I:



gdje:

40 A^1 , A^2 i A^3 su ugljik ili dušik, pri čemu je osigurano da samo jedan od A^1 , A^2 i A^3 može biti dušik;

Het je po mogućnosti supstituirani, 5-člani ili 6-člani heterociklički prsten, po mogućnosti spojen s benzenom;

45 R^1 , R^{1a} i R^{1b} su neovisno jedan o drugome H, halo, hidroksi, C_1 - C_6 alkil, C_1 - C_6 alkoksi, C_1 - C_4 haloalkil, ili SO_2 (C_1 - C_6 alkil);

R^2 je H ili C_1 - C_6 alkil;

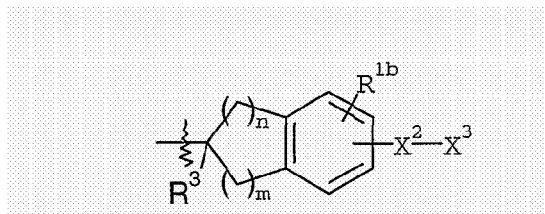
50 R^3 je H ili C_1 - C_6 alkil;

R^4 je H ili C_1 - C_6 alkil;

ili R^3 i R^4 zajedno s ugljikom na kojeg su oba spojeni tvore C_3 - C_6 ciklički prsten;

ili R^4 i X^1 zajedno s ugljikom na kojeg su oba spojeni tvore C_3 - C_8 ciklički prsten;

ili R^4 zajedno s X^1 , ugljikom na kojeg su oba spojeni, te fenilna skupina na koju je spojen X^1 tvore:



gdje:

su n i m neovisno jedan o drugome 0, 1, 2 ili 3 pri čemu je osigurano da suma $n + m$ je ≤ 4 i da je R^3 H;

X je OCH_2 , SCH_2 ili veza;

X^1 je veza ili C_1 - C_5 divalentna ugljikovodična jedinica;

X^2 je O, S, NH, $NHSO_2$, SO_2NH , CH_2 ili veza; te

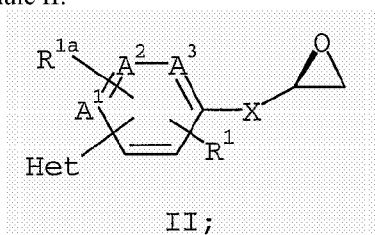
X^3 je po mogućnosti supstituirani fenil ili po mogućnosti supstituirani 5-člani ili 6-člani heterociklički prsten; ili njegova farmaceutska sol.

Ovaj se izum također odnosi na postupke priprave, kao i na nove farmaceutske formulacije koje sadržavaju spoj formule I. U slijedećoj izvedbi, farmaceutske formulacije ovog izuma mogu se primijeniti za liječenje dijabetesa tipa II i pretilosti, i na agoniziranje β_3 receptora.

Ovaj se izum također odnosi na postupke liječenja dijabetesa tipa II i pretilosti, kao i na postupak agoniziranja β_3 receptora pri čemu se rabi spoj formule I.

Nadalje, ovaj se izum odnosi na spoj formule I koji se rabi za liječenje dijabetesa tipa II i pretilosti, kao i na spoj formule I za agoniziranje β_3 receptora. Ovaj izum se nadalje odnosi na uporabu spoja formule I za proizvodnju lijeka za liječenje dijabetesa tipa II i pretilosti, kao i za agoniziranje β_3 receptora.

Ovaj izum se također odnosi na spoj formule II:



koji je pogodan kao međuprodukt u pripravi spoja formule I.

iscrpn opis

U svrhu ovog izuma, kao što je ovdje objavljeno i zahtijevano, u nastavku su definirani slijedeći termini.

Pojam "halo" predstavlja fluor, klor, brom, ili jod.

Pojmovi " C_1 - C_6 alkil" i " C_1 - C_4 alkil" predstavljaju ravnu, razgranatu ili cikličku ugljikovodičnu jedinicu koja ima od jedan do šest, te od jedan do četiri ugljikova atoma. C_1 - C_4 alkilne skupine uključuju metil, etil, n-propil, izopropil, ciklopropil, n-butil, izobutil, sek-butil, t-butil i ciklobutil. " C_1 - C_4 haloalkil" skupina je C_1 - C_4 alkil jedinica supstituirana s do šest halo atoma, pogodnije jedan dio tri halo atoma. Primjer haloalkilne skupine je trifluormetil. " C_1 - C_6 alkoksi" skupina je C_1 - C_6 alkilna jedinica spojena preko kisika.

Pojam "divalentna ugljikovodična jedinica" odnosi se na ravni ili razgranati lanac ugljikovih atoma koji može po mogućnosti imati jedno ili više nezasićenih mjesta. Stoga, ugljikovodični diradikal prema ovom izumu uključuje

alkilenske, alkenilenske i alkilidenske jedinice. U primjere su uključeni, ali bez ograničenja metilen, etilen, propilen, butilen, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}=\text{CCH}_2-$ i slično.

5 Pojam "po mogućnosti supstituiran" kao što se rabi ovdje označava moguću supstituciju s jednom do tri, pogodnije jednom ili dvije skupine neovisne jedne o drugoj, odabrane iz skupine koju čine okso, nitro, cijano, fenil, benzil, halo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkil, COR^5 , NR^6R^6 , NR^6COR^5 , $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, OR^6 , OCOR^5 , OSO_2R^7 , SR^6 , SOR^7 , SO_2R^7 ili $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^6$; gdje

10 R^5 je H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkil, fenil, benzil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ haloalkil, $\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$ ili OR^{6a} ;

R^6 i R^{6a} su neovisno jedan o drugome H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkil ili fenil; odnosno ako su dvije R^6 ili R^{6a} skupine spojene s istim dušikovim atomom, navedene R^6 ili R^{6a} skupine, zajedno s dušikom na kojeg su vezane, mogu se kombinirati čime nastaje piperidinski, pirolidinski, heksameteniminski ili morfolinski prsten; i

15 R^7 je $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkil ili fenil.

Pojam "heterociklički prsten" predstavlja stabilni, zasićeni, djelomično nezasićeni, potpuno nezasićeni ili aromatski prsten, pri čemu navedeni prsten ima od jedan do četiri heteroatoma koji su neovisno jedan o drugome odabrani iz skupine koju čine sumpor, kisik, te dušik. Heterocikl može biti spojen na bilo kojem položaju koji osigurava stabilnu strukturu. Reprezentativni heterociklički prsteni uključuju 1,3-dioksolan, 4,5-dihidro-1H-imidazol, 4,5-dihidrooksazol, furan, imidazol, imidazolidin, izotiazol, izoksazol, morfolin, oksadiazol, oksazol, oksazolidindion, oksazolidon, piperazin, piperidin, pirazin, pirazol, pirazolin, piridazin, piridin, pirimidin, pirol, pirolidin, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofen i triazol. Reprezentativni heterociklički prsteni "spojeni s benzenom" uključuju benzoksazol, benzimidazol, benzofuran, benzotiofen, benzotiazol, azaindol, te indol. Daljnji specifični primjeri heterocikličkih jedinica koje su spojene ili nisu spojene na benzen opisani su u nastavku u dijelovima Pripravci i Primjeri.

Pojam "odgovarajuće otapalo" odnosi se na bilo koje otapalo, ili smjesu otapala, koje je inertno u odnosu na reakciju koja se odvija, a koje na zadovoljavajući način otapa reaktante, čime se dobiva medij unutar kojeg se zbiva reakcija.

30 Pojam "pacijent" uključuje ljude i životinje, kao što su životinje pratitelji (psi i mačke i slično) i stoka za uzgoj. Pod pojmom stoka za uzgoj podrazumijevaju se životinje koje se uzgajaju za proizvodnju hrane. Primjere stoke za uzgoj predstavljaju preživci kao što su krave, bikovi, junad, volovi, ovce, bufalo goveda, bizoni, koze i antilope. Ostali primjeri stoke za uzgoj uključuju svinje, te ptice (perad) kao što su pilići, patke, purani i guske. U ostale primjere životinja za uzgoj uključuju se ribe, školjke i račići koji se uzgajaju u akvakulturi. Tu su također uključene egzotične životinje koje se rabe u proizvodnji hrane, kao što su aligatori, vodena goveda te *raites* (emu, *rhea*, noj). Najpogodniji pacijent za liječenje je čovjek.

Pojmovi "liječenje" i "liječiti", kao što se ovdje rabi, uključuju svoje općenito prihvaćeno značenje, tj. prevenciju, 40 prohibiciju, potiskivanje, olakšavanje, poboljšanje, usporavanje, zaustavljanje, odnosno obrtanje napredovanja ili jačine patološkog stanja, ili njegove sekundarne bolesti, kao što je ovdje opisano.

Pojmovi "prevencija", "prevencija nečega", "profilaksa", "profilaktički", te "prevenirati" rabe se ovdje naizmjenično i 45 odnose se na smanjenje vjerojatnosti da će pacijent koji prima spoj formule I dobiti ili razviti neka patološka stanja, ili neku sekundarnu bolest, kako je ovdje opisano.

Kao što se ovdje rabi, pojam "učinkovita količina" označava količinu spoja formule I koja je u stanju izliječiti stanja, ili njihove štetne učinke kao što je ovdje opisano ili koja je u stanju agonizirati β_3 receptor.

50 Pojam "selektivni agonist β_3 receptora" označava spoj koji ispoljava preferirani agonizam β_3 receptora u odnosu na agonizam β_1 ili β_2 receptora. Stoga, β_3 selektivni spojevi ponašaju se kao agonisti β_3 receptora kod nižih koncentracija u odnosu na zahtijevane koncentracije za slični agonizam β_1 i β_2 receptora. β_3 selektivni spoj također uključuje spojeve koji se ponašaju kao agonisti β_3 receptora i kao antagonisti β_1 i β_2 receptora.

55 Pojam "farmaceutski" označava suštinski ne-štetno za pacijenta, kada se ovdje rabi kao pridjev.

Pojam "formulacija", kao u farmaceutskoj formulaciji, obuhvaća produkt koji sadržava djelatnu tvar (tvari) (spoj formule I), te inertni(e) sastojak (sastojke) koji tvori punilo, kao i bilo koji produkt koji nastaje, direktno ili indirektno, kombiniranjem, kompleksiranjem ili agregacijom bilo koja dva ili više sastojaka, ili disocijacijom jednog ili više 60 sastojaka, ili nekom drugom vrstom reakcije ili interakcije jednog ili više sastojaka. Prema tome, farmaceutske formulacije ovog izuma obuhvaćaju bilo koji pripravak dobiven miješanjem spoja ovog izuma i farmaceutskog punila.

Pojam "jedinična doza" odnosi se na fizički odvojene doze koje su pogodno da budu pojedinačno dozirane ljudima i ostalim životinjama, pri čemu svaka jedinica sadržava predodređenu količinu djelatne tvari koja je izračunata tako da prouzrokuje željeni terapijski učinak, zajedno s odgovarajućim farmaceutskim punilom.

S obzirom da određeni spojevi ovog izuma sadržavaju kiselinsku jedinicu (npr., karboksi), spoj formule I može postojati u obliku adicijskih soli njene farmaceutske baze. Takve soli uključuju soli dobivene od anorganskih baza kao što su amonijak, te hidroksidi alkalijskih i zemnoalkalijskih metala, karbonati, dikarbonati i slično, kao i soli dobivene od bazičnih organskih amina kao što su alifatski i aromatski amini, alifatski diamini, hidroksi alkamini i slično.

S obzirom da određeni spojevi ovog izuma sadržavaju bazičnu jedinicu (npr., amino), spoj formule I može također postojati u obliku adicijske soli farmaceutske kiseline. Takve soli uključuju salicilat, sulfat, piro-sulfat, bisulfat, sulfat, bisulfat, fosfat, monohidrogenfosfat, dihidrogenfosfat, metafosfat, pirofosfat, klorid, bromid, te jodid, acetat, propionat, dekanat, kaprilat, akrilat, format, izobutirat, heptanoat, propiolat, oksalat, malonat, sukcinat, suberat, sebakat, fumarat, maleat, 2-butan-1,4-dioat, 3-heksin-2,5-dioat, benzoat, klorbenzoat, hidroksibenzoat, metoksibenzoat, ftalat, ksilensulfonat, fenilacetat, fenilpropionat, fenilbutirat, citrat, laktat, hipurat, p-hidroksibutirat, glikolat, maleat, tartrat, metansulfonat, propansulfonat, naftalen-1-sulfonat, naftalen-2-sulfonat, mandelat i slične soli.

Preferirane adicijske soli uključuju hemi-fumarat, benzoat, salicilat, R-mandelat, hidroklorid i glikolat.

Uočeno je da postoje različiti stereoizomerni oblici spoja formule I. Spojevi se mogu pripremiti kao racemati i kao takvi se mogu pogodno rabiti. Stoga, racemati, individualni enantiomeri, diastereomeri, ili njihove smjese tvore dio ovog izuma. Ako nije drukčije naznačeno, kadgod se spoj opisuje ili navodi kao referenca u ovoj specifikaciji, u navedene reference ili opis uključeni su svi racemati, individualni enantiomeri, diastereomeri, ili njihove smjese.

Također je uočeno da mogu postojati različiti tautomerni oblici spoja formule I, te su svi tautomerni oblici dio ovog izuma. Ako nije drukčije specificirano, kadgod se spoj opisuje ili navodi kao referenca u ovoj specifikaciji, u navedene reference ili opis uključeni su svi tautomerni oblici, ili njihove smjese,

Preferirani spojevi izuma

Određeni spojevi izuma su posebno interesantni te se preferiraju. Liste u nastavku definiraju skupine preferiranih spojeva. Podrazumijeva se da se svaka lista može kombinirati s ostalim listama kako bi se napravile dodatne skupine preferiranih spojeva.

a) A^1 , A^2 i A^3 su ugljik;

b) Het je u orto-položaju u odnosu na X;

c) Het je po mogućnosti supstituiran neovisno jedan o drugome s jednim do tri halo, hidroksi, okso, cijano, nitro, fenilom, benzilom, C_1 - C_4 alkilom, C_1 - C_4 haloalkilom, C_1 - C_4 alkoksi, COR^8 , CO_2R^8 , $CONR^8R^8$, NR^8R^8 , $NHCO(C_1-C_4$ alkil), $NHCO$ (fenil), $NHCO$ (benzil), SR^8 , $SO(C_1-C_4$ alkil), $SO_2(C_1-C_4$ alkil), $SO_2(NR^8R^8)$, $OCO(C_1-C_4$ alkil), OCO_2R^8 ili $CONR^8R^8$ gdje je R^8 neovisno jedan o drugome u svakom slučaju H ili C_1 - C_4 alkil;

d) Het je po mogućnosti supstituirani 5-člani prsten koji nije spojen na benzen, a sadržava jedan ili dva heteroatoma koji su neovisno jedan o drugome odabrani iz skupine koju čine sumpor, kisik i dušik;

e) Het je odabran iz skupine koju čine furan; izotiazol; izoksazol; oksazol; i tiofen; pri čemu su navedene Het jedinice po mogućnosti supstituirane s jednim fluorom, metilom, cijano, SO_2NH_2 ili $COCH_3$;

f) Het je odabran iz skupine koju čine tien-2-il; tien-3-il; tiazol-2-il; izoksazol-3-il; izoksazol-5-il; i izotiazol-5-il;

g) Het je tien-2-il po mogućnosti supstituiran s jednim fluorom, metilom, cijano, SO_2NH_2 ili $COCH_3$;

h) Het je tien-2-il;

i) R^1 , R^{1a} i R^{1b} su neovisno jedan o drugome H, halo, C_1 - C_4 alkil, C_1 - C_4 alkoksi, C_1 - C_4 haloalkil, ili $SO_2(C_1-C_4$ alkil);

j) R^1 je H, metil, etil, CF_3 , klor ili fluor;

k) R^1 je H, metil, klor ili fluor;

l) R^1 je H ili fluor;

m) R^1 je H;

n) R^{1a} je H, metil, etil, CF_3 , klor ili fluor;

o) R^{1a} je H, metil, klor ili fluor;

p) R^{1a} je H;

q) R^{1b} je H, metil, etil, CF_3 , klor ili fluor;

r) R^{1b} je H, metil, klor ili fluor;

s) R^{1b} je H;

t) R^2 je H ili C_1 - C_4 alkil;

u) R_2 je H;

v) R^3 i R^4 su neovisno jedan o drugome H ili C_1 - C_4 alkil;

w) R^3 je H ili metil;

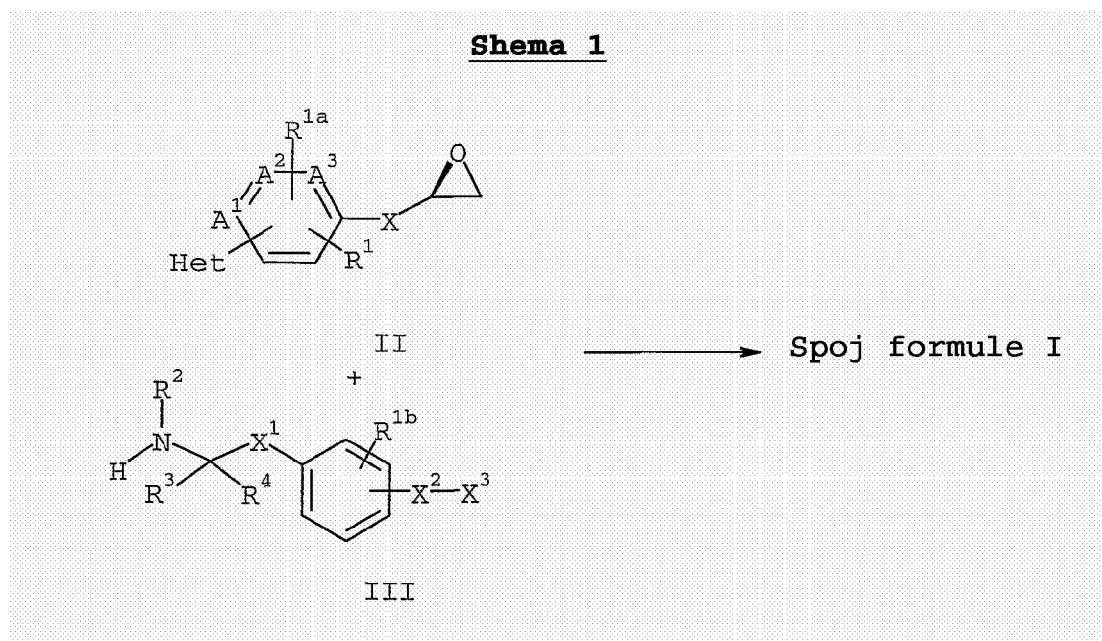
x) R^4 je H ili metil;

y) R^3 i R^4 su oba metili;

- z) R^8 je neovisno jedan o drugome u svakom slučaju H ili C_1-C_4 alkil;
 aa) X je OCH_2 ;
 bb) X^1 je veza, metilen ili etilen;
 cc) X^1 je metilen;
 5 dd) X^2 je u para-položaju u odnosu na X^1 ;
 ee) X^2 je veza ili O;
 ff) X^2 je O ili CH_2 ;
 gg) X^2 je O;
 hh) X^3 je po mogućnosti od jedan do tri puta supstituiran neovisno jedan o drugome s halo, hidroksi, okso, cijano, nitro,
 10 fenilom, benzilom, C_1-C_4 alkilom, C_1-C_4 haloalkilom, C_1-C_4 alkoksi, COR^8 , CO_2R^8 , $CONR^8R^8$, NR^8R^8 , $NHCO(C_1-C_4$
 alkil), $NHCO$ (fenil), $NHCO$ (benzil), SR^8 , $SO(C_1-C_4$ alkil), $SO_2(C_1-C_4$ alkil), $SO_2(NR^8R^8)$, $OCO(C_1-C_4$ alkil), OCO_2R^8
 ili $CONR^8R^8$;
 ii) X^3 je fenil, piridil, tienil ili furanil pri čemu su navedene X^3 jedinice supstituirane s jednim do tri fluora, klora, cijano,
 hidroksi, metila, etila, trifluorometila, metoksi, etoksi, amino, CO_2CCH_3 , $CO_2CH_2CH_3$, $CONR^8R^8$, SCH_3 , SCH_2CH_3 ,
 15 $SOCH_3$, $SOCH_2CH_3$, SO_2CH_3 ili $SO_2CH_2CH_3$;
 jj) X^3 je fenil, piridil, tienil ili furanil pri čemu su navedene X^3 jedinice supstituirane s jednim do tri fluora, cijano,
 hidroksi, metila, etila, metoksi, etoksi, amino, CO_2CH_3 , $CO_2CH_2CH_3$, $CONH_2$, SCH_3 , SCH_2CH_3 , $SOCH_3$, $SOCH_2CH_3$,
 SO_2CH_3 ili $SO_2CH_2CH_3$;
 kk) X^3 je fenil, piridil, tienil ili furanil pri čemu su navedene X^3 jedinice supstituirane s jednim do tri fluora, amino,
 20 CO_2CH_3 , $CO_2CH_2CH_3$, cijano, $CONH_2$, SO_2CH_3 ili $SO_2CH_2CH_3$;
 ll) X^3 je fenil, piridil ili piridazinil pri čemu su navedene X^3 jedinice supstituirane s jednim do dva klora, cijano, $CONH_2$
 ili SO_2CH_3 ;
 mm) X^3 je fenil, piridil, tienil ili furanil, pri čemu su navedene X^3 jedinice supstituirane jedanput s cijano ili $CONH_2$;
 nn) X^3 je fenil ili piridil, pri čemu su navedene X^3 jedinice supstituirane jedanput s cijano ili $CONH_2$;
 25 oo) X^3 je piridil supstituiran jedanput s cijano ili $CONH_2$;
 pp) X^3 je 5-cijano ili 5-karboksamido-pirid-2-il;
 qq) X^3 je 4-cijano ili 4-karboksamido-fenil;
 rr) X^3 je 3-cijano ili 3-karboksamido-pirid-2-il;
 ss) X^3 je 2-cijano ili 2-karboksamido-fenil;
 30 tt) spoj formule I je adicijska sol kiseline;
 uu) spoj formule I je hidrokloridna sol;
 vv) spoj formule I je glikolatna sol;
 ww) spoj formule I je hemi-fumaratna sol.

35 Sinteza

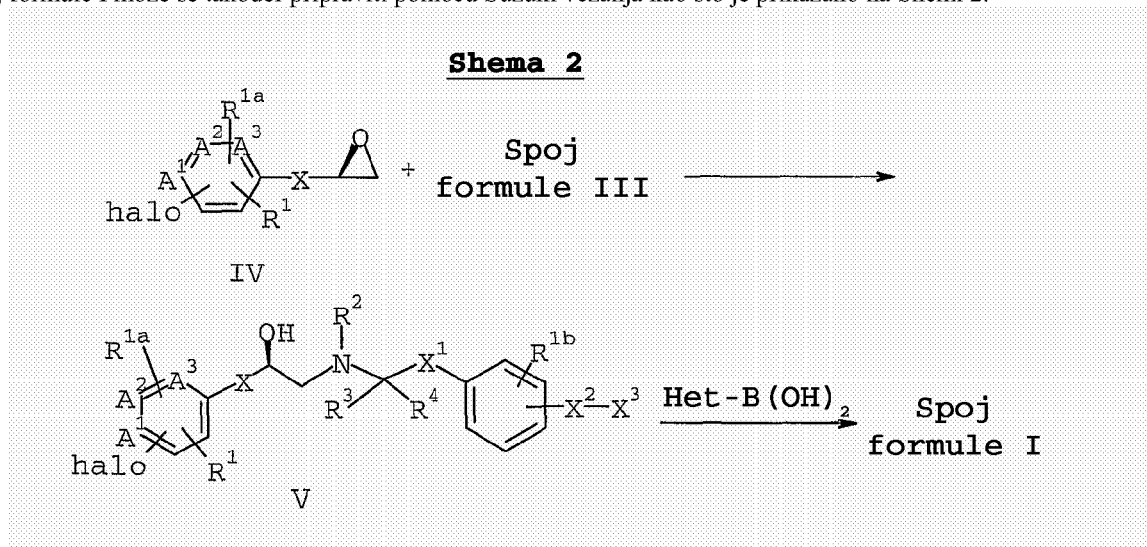
Spoj formule I može se pripremiti kao što je opisano u slijedećim Shemama i Primjerima.



- 40 Reakcija na Shemi 1 može se provesti pod uvjetima potrebnim za aminaciju epoksida. Na primjer, epoksid formule II može se kombinirati s aminom formule III u alkoholu s malim brojem C atoma, dimetilformamidu, dimetilsulfoksidu, ili

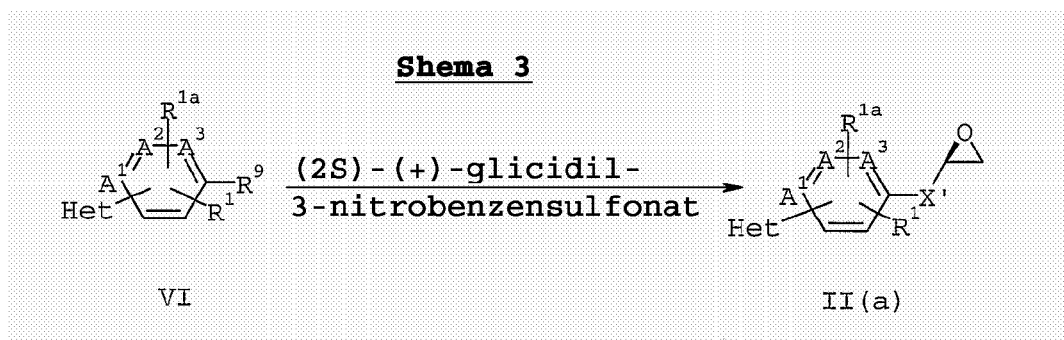
acetonu, pogodnije etanolu, izopropanolu, n-butanolu ili t-butanolu, na sobnoj temperaturi do temperature refluksa reakcijske smjese, pogodnije između 40°C – 90°C. Reakcija se također može provesti pod uvjetima koji su općenito opisani u *Atkins, i suradnici, Tet. Let.*, 27: 2451, 1986. Ti uvjeti uključuju miješanje reagenasa u prisustvu trimetilsilil acetamida u polarnom aprotičnom otapalu kao što je acetonitril, dimetilformamid, aceton, dimetilsulfoksid, dioksan, dietilenglikol, dimetileter, tetrahidrofuran, ili u drugom polarnom aprotičnom otapalu u kojem su reagensi topljivi.

Spoj formule I može se također pripremiti pomoću Suzuki vezanja kao što je prikazano na Shemi 2.



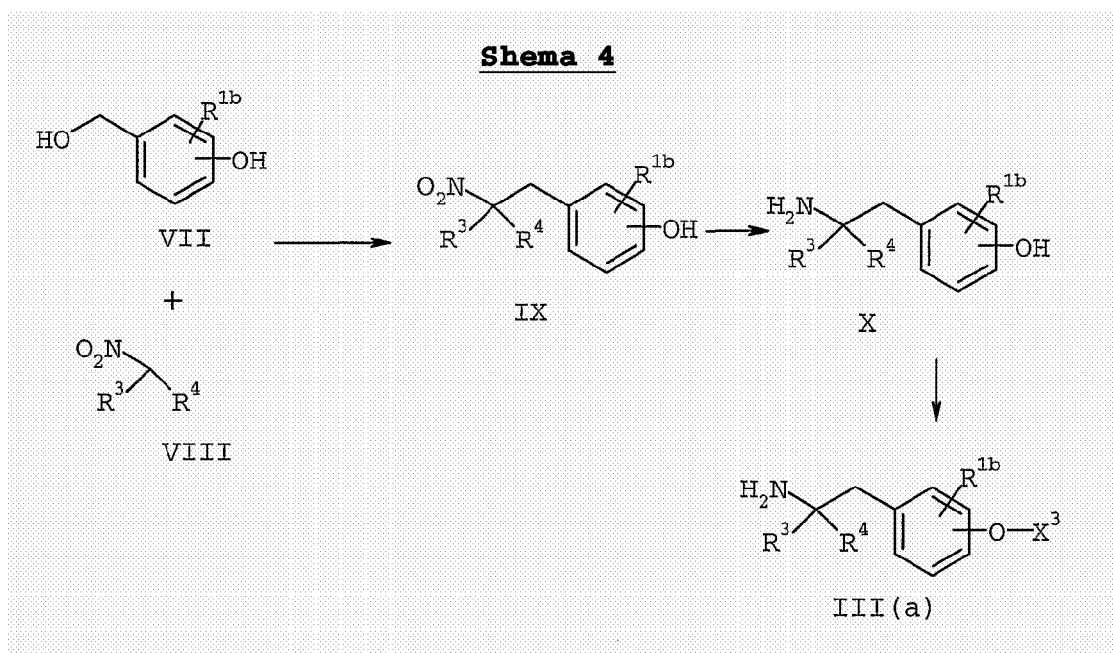
Spoj formule IV može reagirati sa spojem formule III kao što je gore opisano na Shemi 1. Spojevi formule V (aril halid) mogu tada reagirati s heteroaril bornom kiselinom, aril bornim esterom, ili aril bornim cikličkim esterom, pogodnije aril bornom kiselinom, pod uvjetima pogodnim za vezanje aromatskih halida s aril bornim kiselinama i njihovim derivatima. To vezanje je u struci općenito poznato kao Suzuki vezanje. Stručna osoba uvidjet će da kod Suzuki vezanja također može biti uporabljen aril triflat kao alternativa u odnosu na upotrebu aril halida.

Epoksidne početne tvari uporabljene u Shemama 1 i 2 mogu se pripremiti pomoću tehnika koje stručnjaci poznaju i razumiju. Vidjeti, npr. U. S. Patent br. 4,663,334; Europska patentna prijava 171209; *Korn, i suradnici, J. Farm. Sci.*, 69 (9): 1010-13, 1980 i reference koje su navedene u nastavku u dijelu Pripravci za reprezentantne i/ili analogne postupke pripreme epoksida formule II i IV. Za ilustraciju, epoksidi formule II, gdje je X OCH₂ ili SCH₂, mogu se pripremiti prema proceduri opisanoj na Shemi 3 gdje je R⁹ OH ili SH i X' je OCH₂ ili SCH₂.



Ekvimolarne količine spoja formule VI i (2S)-(+)-glicidil 3-nitrobenzensulfonata mogu se otopiti u inernom otapalu kao što je aceton i tretirati s blagim suviškom slabe baze, kao što je kalijev karbonat. Tada se suspenzija može uz miješanje zagrijati uz povrat tijekom 16-20 sati, čime se dobiva spoj formule II(a). Spojevi formule IV, gdje je X OCH₂ ili SCH₂, mogu se pripremiti na analogni način.

Amino početne tvari uporabljene u Shemama 1 i 2 (spoj formule III) mogu se također pripremiti pomoću tehnika koje stručnjaci poznaju i razumiju. Na primjer, amin formule III, gdje je X² O, može se pripremiti prema postupku opisanom u Shemi 4.

Shema 4

Spoj formule IX može se pripraviti pomoću reakcije arilalkil alkohola formule VII uz suvišak (5 mol/ekvivalent) spoja formule VIII, pomoću postupaka koji su dobro poznati u struci (Vidjeti, npr. *Sh. Prikl. Kin.*, 45: 1573-77, 1972). Reakcija se također može provesti uz miješanje reagenasa u aprotičnom otapalu, pogodnije diglimu, te dodavanjem kalijevog t-butoksida (0,5 mol/ekvivalent). Reakcija se uobičajeno zagrijava uz povrat, dok se voda prisutna u reakcijskoj smjesi ne ukloni (općenito 2-8 sati). Spoj formule X tada se može pripraviti iz odgovarajućeg spoja formule IX u prisustvu katalizatora od plemenitog metala. Hidriranje može se provesti uz tlaka vodika od 20 i 60 psi (pogodnije 50 psi), te s mnoštvom otapala (pogodnije metanol/octena kiselina), uz zagrijavanje (najpogodnije 50°C), te katalizatore (najpogodnije 5% paladija na aktivnom ugljenu ovlaženog etanolom denaturiranog toluenom), što je dobro poznato u struci.

Stručna osoba uvidjet će da se spoj formule X može spojiti s velikim brojem različitih halida čime se dobivaju zahtijevani eteri. Vezanje se može provesti prema postupcima koji su dobro poznati u struci, a pogodnije je da se obavlja uz miješanje početne tvari u N,N-dimetilacetamidu i toluenu u prisustvu kalijevog karbonata. Reakcija se tada uobičajeno zagrijava uz povrat tijekom 5 do 24 sata čime dolazi do reakcije, pri čemu se uklanja voda prisutna u reakcijskoj smjesi.

Spojci formule VI, VII i VIII su ili komercijalno dostupni, a poznati su u struci, ili se mogu pripraviti pomoću postupaka koji su poznati u struci, ili kao što je ovdje opisano.

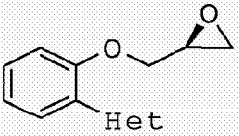
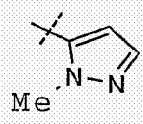
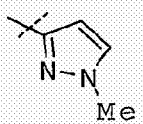
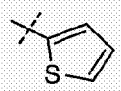
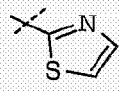
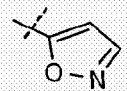
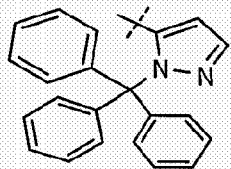
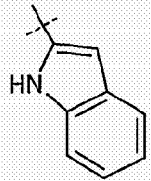
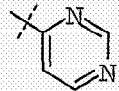
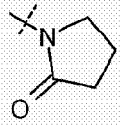
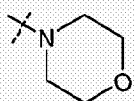
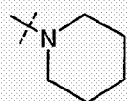
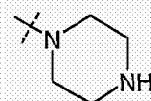
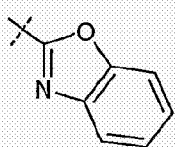
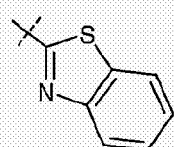
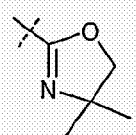
Slijedeći Pripravci, Primjeri i Formulacije dani su kako bi se izum mogao potpunije razumjeti. Ne treba se smatrati da ograničavaju izum ni na koji način.

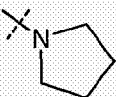
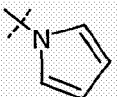
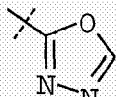
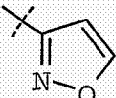
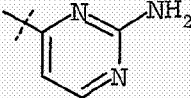
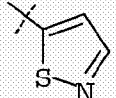
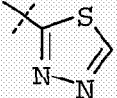
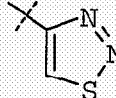
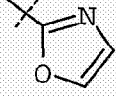
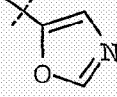
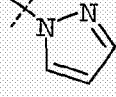
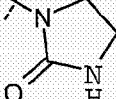
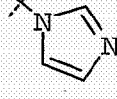
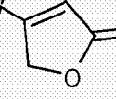
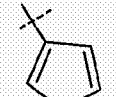
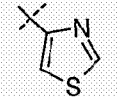
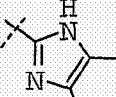
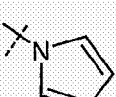
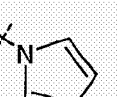
Pripravci

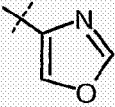
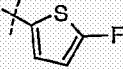
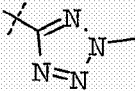
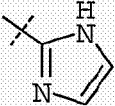
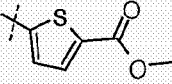
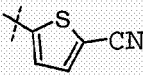
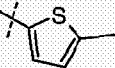
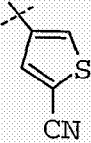
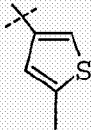
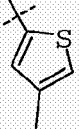
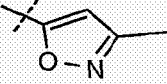
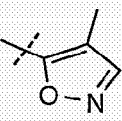
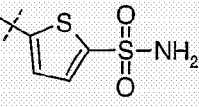
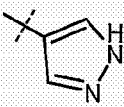
Epoksidi formule II i IV

Epoksidi 1-21,23-54 i 56-74 pripremljeni su za uporabu kao što je opisano na Shemi 1. Epoksidi 22 i 55 su pripremljeni za uporabu kao što je opisano na Shemi 2. Ti su epoksidi prikazani u Tablicama 1 i 2 u nastavku.

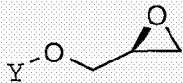
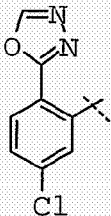
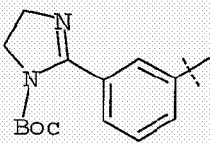
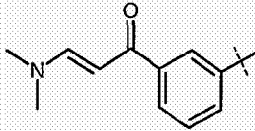
Tablica 1

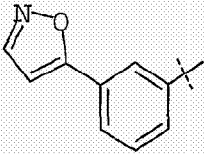
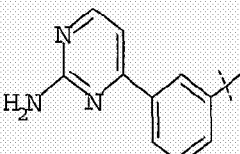
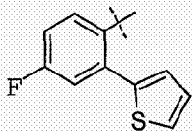
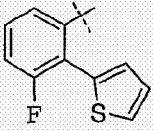
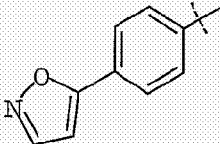
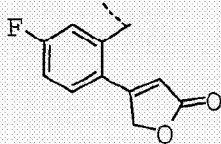
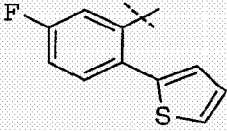
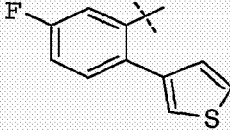
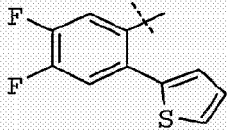
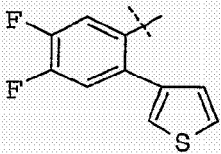
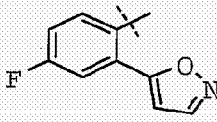
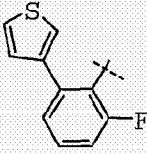
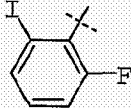
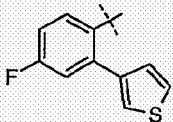
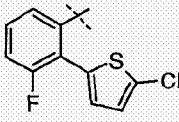
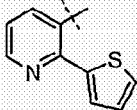
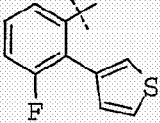
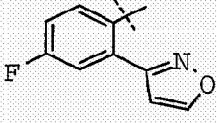
		
Het =	Het =	Het =
 1	 2	 3
 4	 5	 6
 7	 8	 9
 10	 11	 12
 13	 14	 15

 16	 17	 18
 21	 22	 23
 27	 28	 29
 32	 33	 34
 35	 36	 38
 40	 41	 43
 45	 46	 47

		
54	58	62
		
63	64	65
		
66	67	68
		
69	70	71
		
72	73	74

Tablica 2

		
Y =	Y =	Y =
		
19	20	24

		
25	26	30
		
31	37	39
		
48	49	50
		
51	52	53
		
55	56	57
		
59	60	61

Epoksid 1

- 5 Smjesa 2-(1-metilpirazol-5-il)fenola (4,65 mmol, 810 mg), (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonata (5,58 mmol, 1,45 g), kalijevog karbonata (5,58 mmol, 771 mg) i acetona (40 ml) grije se uz povrat tijekom 16 sati, ohladi na sobnu temperaturu i krutina se ukloni pomoću filtriranja. Filtrat se ukoncentrira i sirovi se produkt pročisti na silikagelu (40% etilacetat/heksan) čime se dobiva 956 mg naslovnog epoksida.

Epoksid 2

Metil hidrazin (23,2 mmol, 1,23 ml) se dodaje u otopinu 2-(3-hidroksi-2-propen-1-on-1-il)fenola (*J. Am. Chem. Soc.*, 72: 3396, 1950), 15,4 mmol, 2,54 g) u metanolu (7 ml) i smjesa se zagrijava na 100°C tijekom jednog sata. Nakon hlađenja, reakcijska smjesa razrijedi se vodom (100 ml) i miješa tijekom jednog sata. Talog se sakupi pomoću filtriranja i pročisti na silikagelu (30% etilacetat/heksan) čime se dobiva 811 mg 2-(1-metilpirazol-3-il)fenola.

Smjesa 2-(1-metilpirazol-3-il)fenola (4,59 mmol, 800 mg), (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonata (5,51 mmol, 1,42 g), kalijevog t-butoksida (5,51 mmol, 515 mg) i tetrahidrofurana (30 ml) grije se uz povrat tijekom 16 sati, ohladi na sobnu temperaturu i izlije na zasićenu vodenu otopinu amonijevog klorida. Vodeni sloj se ekstrahira etilacetatom (3×), a ekstrakti se ispere otopinom soli, suše na magnezijevom sulfatu, te ukoncentriraju uz podtlak. Sirovi se produkt pročisti na silikagelu (40% etilacetat/heksan) čime se dobiva 785 mg naslovnog epoksida.

Epoksid 6

Smjesa 2-(pirazol-5-il)fenola (*Catalan, i suradnici, J. Am. Chem. Soc.*, 114 (13) : 5039-48, 1992, 10 mmol, 1,60 g), trietilamina (40,0 mmol, 5,6 ml), te acetonitrila (55 ml) ohladi se u vodenoj kupelji u atmosferi N₂ i tretira kap po kap klortrimetilsilanom (12,0 mmol, 1,52 ml). Nakon što je završeno dodavanje, ledena se kupelj ukloni, te se reakcijska smjesa miješa na sobnoj temperaturi tijekom 1 sata.

Reakcijska se smjesa tada tretira tritil kloridom (10,0 mmol, 2,78 g) i miješa na sobnoj temperaturi preko noći, nakon čega slijedi zagrijavanje uz povrat tijekom 1 sata. Reakcijska smjesa se ukoncentrira, tretira zasićenom vodenom otopinom natrijevog dikarbonata, te ekstrahira etilacetatom (3 × 50 ml). Ekstrakti se suše na magnezijevom sulfatu i ukoncentriraju do viskoznog ulja. Ulje kristalizira iz smjese 20% etilacetat/heksan čime se dobiva 1,72 g N-tritil-2-(pirazol-5-il)fenola.

Otopina tog intermedijarnog fenola (4,27 mmol, 1,72 g) reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom (4,27 mmol, 1,11 g) na isti način kao što je opisano za epoksid 2 osim što se ova reakcija zagrijava uz povrat tijekom 48 sati, a sirovi se produkt pročisti pomoću kristalizacije iz etilacetata čime se dobiva 860 mg naslovnog epoksida.

Epoksid 7

Fenilhidrazin (476 mmol, 51,5 g) i 2-hidroksiacetofenon (476 mmol, 64,8 g) miješaju se uz povrat u bezvodnom etanolu (280 ml) tijekom 6 sati. Nakon hlađenja, kristali se odfiltriraju, isperu ledenim etanolom i suše uz podtlak na 50°C čime se dobiva 73 g (68%) hidrazona, koji se tada miješa s nikal kloridom (7 g) i zagrijava u atmosferi dušika do 240°C tijekom 3 sata. Nakon hlađenja, smjesa se suspendira u diklormetanu (800 ml), sol se ukloni pomoću filtriranja i filtrat se ukoncentrira. Nastali se kristali odfiltriraju, isperu diklormetanom (50 ml) i suše uz podtlak na 40°C čime se dobiva 16,1 g 2-(2-indolil)fenola (24%). Taj fenolski produkt reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobiva naslovni epoksid.

Epoksid 8

2-Hidroksiacetofenon (220 mmol, 30 g) se miješa u smjesi dimetilformamid-dimetil acetal tijekom 5 sati na 70°C, ohladi i prekrizalizira iz dietiletera. Intermedijer se otopi u bezvodnom etanolu (200 ml), te se dodaje formamidin acetat (0,61 mmol, 63.5 g). Otopina natrija (0,61 mol, 14 g) u etanolu (450 ml) dodaje se u nekoliko obroka i smjesa se zagrijava uz povrat 18 sati, te upari. Prekristalizacija iz diizopropiletera daje 3,6 g (10%) 2-(pirimidin-4-il)fenola u obliku krutine. Taj fenolski produkt reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobiva naslovni epoksid.

Epoksid 19

Smjesa hidrazida 4-klor-2-hidroksibenzojeve kiseline (*Chemical Abstracts*, 93: 7808, 475 mg, 2,55 mmol) i trietilortoformata (3,6 ml) zagrijava se na 130°C tijekom 3,5 sata. Nakon hlađenja, nastaje talog koji se sakupi pomoću filtriranja. Ostatak nakon filtriranja prekrizalizira se iz metanola čime se dobiva 173 mg (35%) 5-klor-2-(1,3,4oksadiazol-2-il)fenola. Taj fenolski produkt reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobiva 170 mg (69%) naslovnog epoksida.

Epoksid 20

Smjesa metil 3-hidroksibenzoata (5,48 g, 36,0 mmol) i 1,2-diaminoetan monotosilata (9,85 g, 42,4 mmol) zagrijava se na 210°C tijekom 7 sati. Nakon hlađenja, smjesa se miješa s vodenom otopinom 2N natrijevog hidroksida i ekstrahira

etilacetatom. Talog koji se stvara i koji je prisutan u vodenom sloju sakupi se pomoću filtriranja, te suši uz podtlak čime se dobiva 1,3 g (22%) 2-(3-hidroksifenil)imidazolina.

5 U otopinu 2-(3-hidroksifenil)imidazolina (0,895 g, 5,52 mmol) u tetrahidrofuranu (11 ml) doda se voda (11 ml), kalijev karbonat (1,5 g, 10,8 mmol), te di-t-butil-dikarbonat (1,2 g, 5,5 mmol). Nastali se smjesa miješa preko noći prije nego se doda dodatna količina di-t-butildikarbonat (120 mg), a miješanje se nastavlja nekoliko sati. Smjesa se razrijedi vodom i ekstrahira etilacetatom. Organski se sloj ispere otopinom soli, suši na natrijevom sulfatu, te ukoncentrira uz sniženi tlak. Ostatak se pročisti pomoću kromatografije na silikagelu uz eluens diklormetan/etanol (gradient do 20:1) čime se dobiva 615 mg t-butil (2-(3-hidroksifenil)imidazolin-1-il)karboksilata (42%). Taj produkt sa zaštitnom Boc skupinom (610 mg, 2,33 mmol) reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobiva 720 mg (97%) naslovnog epoksida.

Epoksid 22

15 Smjesa 2-jodfenola (5,00 g, 22,7 mmol), (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonata (5,89 g, 22,7 mmol) i kalijevog karbonata (3,44 g, 24,9 mmol) u metiletilketonu (150 ml) zagrijava se uz povrat tijekom 18 sati. Nakon hlađenja, sol se ukloni pomoću filtriranja. Ostatak nakon filtriranja dobro se ispere diklormetanom, a sakupljeni se filtrati upare. Ostatak se pročisti pomoću flash kromatografije na stupcu silikagela uporabom heksan/etilacetat gradienta (100 do 90:10).

20 Epoksid 23

Natrij (1,21 g, 52,6 mmol) se doda u 200 ml metanola kako bi se pripremila otopina natrijevog metoksida. Nakon dodavanja gvanidin hidroklorida (12,41 g, 129,9 mmol) i 3-(dimetilamino)-1-(2-hidroksifenil)-2-propen-1-ona (5,0 g, 26,15 mmol; *J. Heterocyclic Chem.*, 14: 345, 1977) smjesa se zagrijava uz povrat preko noći. Reakcijsko se otapalo ukloni uz sniženi tlak, te se ostatak tretira vodom. Nastali se talog sakupi pomoću filtriranja i suši uz podtlak čime se dobiva 4,25 g 2-amino-4-(2-hidroksifenil)pirimidina (87%). Taj pirimidinski prekursor reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobiva 2,05 g naslovnog epoksida (37,5%).

Epoksid 24

30 Smjesa 3-hidroksiacetofenona (20,0 g, 146,9 mmol) i N,N-dimetilformamid dimetilacetala (26,26 g, 220,4 mmol) zagrijava se preko noći na 100 °C. Suvišak acetala ukloni se uz sniženi tlak, te se dobije 3-(dimetilamino)-1-(3-hidroksifenil)-2-propen-1-on (10,32 g, 37%) nakon kromatografije na silikagelu uz eluens diklormetan/etanol 9:1. Taj intermedijerni enon reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobiva 5,02 g naslovnog epoksida (78%).

Epoksid 25

40 Otopina 3-(dimetilamino)-1-(3-hidroksifenil)-2-propen-1-ona (2,2 g, 11,5 mmol) i hidroksilamin hidroklorida (1,17 g, 16,8 mmol) u 45 ml smjese dioksan/voda 1:1 zagrijava se tijekom 2 sata na 60°C. Reakcija se izlije na smjesu leda i vode, talog se sakupi pomoću filtriranja, ispere se vodom, te suši uz podtlak čime se dobiva 1,4 g 3-(5-izoksazolil)fenola (75,5%). Taj fenolski produkt reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobiva 1,33 g naslovnog epoksida (70%).

45 Epoksid 26

2-Amino-4-(3-hidroksifenil)pirimidin, pripremljen na isti način kao što je opisano za 2-amino-4-(2hidroksifenil)pirimidin, reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobiva naslovni epoksid.

50 Epoksid 30

55 U dioksan (113 ml) se doda 2-metoksi-5-fluorfenilborna kiselina (4,25 g, 24,9 mmol), 2-bromtiofen (3,65 g, 22,7 mmol, 0,9 ekv.) i kalijev karbonat (2M, 37 ml). Paladij (0) tetrakistrifenilfosfin (.03 ekv.) se tada doda i nastala se smjesa zagrijava na 85°C tijekom 3 sata. Reakcija se ohladi na sobnu temperaturu i izlije na etilacetat i vodu. Vodeni se sloj ekstrahira dvaput etilacetatom. Organski slojevi se spoje, te suše na natrijevom sulfatu, ukoncentriraju do smeđeg ulja, a nastali se ostatak kromatografira flash kromatografijom uz eluens 20% toluen/heksan čime se dobiva 11,5 g 2-(tien-2-il)-4-fluoranisola (90%).

60 Zaštićeni produkt, koji je gore naveden (11,0 g, 52,8 mmol), demetilira se sa 110 grama čistog piridin hidroklorida na 200 stupnjeva tijekom 3 sata. Reakcijska se smjesa izlije na smjesu led/voda i doda se etilacetat. Slojevi se razdvoje i organski se sloj ispere vodom, suši na natrijevom sulfatu i ukoncentrira do smeđe krutine. Taj se produkt tada

kromatografira flash kromatografijom uz eluens 1:3 etilacetat/heksan čime se dobiva 7,82 g 2-(tien-2-il)-4-fluorfenola (77% iskorištenje). Taj fenolski produkt reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobiva naslovni epoksid.

5 **Epoksid 31**

Epoksid 31 pripravi se iz 2-metoksi-6-flourofenilborne kiseline i 2-bromtiofena takvim postupkom koji je sličan onome opisanome za Epoksid 30.

10 **Epoksid 33**

Smjesa 2-metoksibenzaldehida (10,0 g, 73,4 mmol), tosilmetilizocijanida (14,34 g, 73,4 mmol) i kalijevo karbonata (10,14 g, 73,4 mmol) u 220 ml metanola zagrijava se uz povrat tijekom 6 sati. Otapalo se ukloni uz sniženi tlak, a ostatak izlije na smjesu leda i vode (800 ml). Talog se sakupi pomoću filtriranja, ispere vodom, te suši uz podtlak čime se dobiva 9,05 g 5 (2-metoksifenil)oksazola (70 %).

Bor tribromid (1M u diklormetanu, 36 ml) doda se polako u hladnu otopinu (0°C) gore navedenog oksazola (3,0 g, 17,1 mmol) u diklormetanu (215 ml). Nakon miješanje preko noći na sobnoj temperaturi, doda se pažljivo smjesa led-voda (50 ml). Vodeni se sloj ekstrahira diklormetanom (50 ml), te se spojeni organski slojevi suše na natrijevom sulfatu i ukoncentriraju uz sniženi tlak. Talog koji se stvara nakon dodavanja diklormetana (70 ml) sakupi se pomoću filtriranja, zagrijava uz diklormetan (15 ml), te ponovno filtrira čime se dobiva 3,16 g 2-(5-oksazolil)fenola. Taj fenolski produkt reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobiva 400 mg naslovnog epoksida (9.5%).

25 **Epoksid 34**

2-Metoksifenilborna kiselina (2 ekv.) i pirazol (1 ekv.) spoje se uz katalizator bakar (II)-acetat kao što je opisano u *Tetrahedron Lett.* 39: 2941-44, 1998, a produkt se demetilira tretiranjem bor tribromidom u diklormetanu (Vidjeti, na primjer, *Synt. Commun.* 27 (20): 3581-90, 1997) čime se dobiva 2-(pirazol-1-il)fenol. Taj fenolski produkt reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobiva naslovni epoksid.

Epoksid 35

2-(Imidazolidin-2-on-1-il)anisol (*Ger. Offen.* 1977, DE 2528079) demetilira se s bor tribromidom i nastali 2-(imidazolidin-2-on-1-il)fenol reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobiva naslovni epoksid.

Epoksid 36

2-(Imidazol-1-il)anisol (L. M. Sitkina, A. M. Simonov, *Khim. Geterotsikl. Soedin* 1966,143) demetilira se s bor tribromidom i nastali 2-(imidazol-1-il)fenol reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobiva naslovni epoksid.

Epoksid 37

3-(Dimetilamino)-1-(4-hidroksifenil)-2-propen-1-on pripravi se iz 4-hidroksiacetofenona na isti način kao što je opisano za 3-(dimetilamino)-1-(3-hidroksifenil)-2-propen-1-on (Epoksid 24). 4-(5-Izoksazolil)fenol pripravi se iz 3-(dimetilamino)-1-(4- hidroksifenil)-2-propen-1-ona na isti način kao što je opisano za 3-(5-izoksazolil)fenol (Epoksid 25). Taj fenolski produkt reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobiva naslovni epoksid.

Epoksid 45

2-(3-Formil-1-pirolil)fenol (3 g, 16 mmol) i trietilamin (17,6 mmol) dodaju se u suspenziju hidroksilamin hidroklorida (1,22 g, 17,6 mmol) u acetanhidridu (7,7 ml) i smjesa se miješa preko noći na sobnoj temperaturi. Smjesa se zagrijava uz povrat 5 sati, ukoncentrira, otopiti u 50 ml etanola i miješa tijekom 10 min s 50 ml 2 M vodene otopine natrijevog hidroksida. Nakon neutralizacije vodenom otopinom kloridne kiseline, te ekstrakcije etilacetatom, organski sloj se suši i ukoncentrira. Ostatak se pročisti pomoću kromatografije (toluen/etanol 9:1) čime se dobiva 2-(3-cijano-1-pirolil)fenol (2,4 g, 92%). Taj fenolski produkt reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobivaju naslovni epoksid.

Epoksid 47

U otopinu 2-(3-formil-1-pirolil)fenola (2,9 g, 15,5 mmol) u 50 ml bezvodnog tetrahidrofurana doda se natrijev cijanoborhidrid (1,94 g, 31 mmol) i bor trifluorid dietileterat (5,7 ml, 47 mmol). Nastala se otopina miješa tijekom 3 sata na sobnoj temperaturi. Doda se zasićena otopina natrijevog dikarbonata (100 ml) i nastala se smjesa miješa tijekom 1 sata prije ekstrakcije s t-butilmetileterom. Organski se sloj suši i ukoncentrira, a ostatak pročisti pomoću kromatografije (toluen/etanol 9:1) čime se dobiva 2-(3-metil-1-pirolil)fenol (300 mg, 11%). Taj fenolski produkt reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobiva naslovni epoksid.

Epoksid 48

2-Brom-5-fluor-fenol (0,87 ml, 7,9 mmol) i 2-tiofenborna kiselina (2,02 g, 15,8 mmol) otope se u 100 ml dioksana. Nastala se otopina isplahne s argonom prije nego što se dodaju tetrakis(trifenilfosfin)-paladij (456 mg, 0,395 mmol) i 2 ml vodene otopine 2M natrijevog karbonata (20 mmol). Nakon ponovnog isplahnjivanja argonom, smjesa se zagrijava uz povrat 15 sati na 100°C. Otopina se ohladi na sobnu temperaturu, te se smjesa filtrira. Filtrat se upari i ostatak se prenese u diklormetan, te ekstrahira vodom. Organski se sloj suši na natrijevom sulfatu, te nakon toga ukoncentrira. Ostatak se pročisti pomoću kromatografije (CH₂Cl₂/EtOH gradient 100:0 do 98:2) čime se dobiva 1,13 g 2-(tien-2-il)-5-fluorfenola (74%).

2-(Tien-2-il)-5-fluorfenol i (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonat reagiraju kao što je opisano za pripravu Epoksida 1 čime se dobiva naslovni epoksid.

Epoksidi 49-51

2-Brom-5-fluorfenol spoji se s tiofen-3-bornom kiselinom; 2-brom-4,5-difluorfenol spoji se s tiofen-2-bornom kiselinom; te 2-brom-4,5-difluorfenol spoji se s tiofen-3-bornom kiselinom u Suzuki reakcijama na isti način kao što je opisano za Epoksid 48, čime se dobivaju 2-(tien-3-il)-5-fluorfenol; 2-(tien-2-il)-4,5-difluorfenol; i 2-(tien-3-il)-4,5-difluorfenol, prema navedenom redoslijedu. Ti fenolski produkti reagiraju s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobivaju naslovni epoksidi.

Epoksidi 52 i 61

U otopinu 6-fluorkroman-4-ona (21,0 g, 126 mmol) u octenoj kiselini (105 ml) doda se brom (6,5 ml, 126 mmol) takvom brzinom da se ne povisi temperatura iznad 25°C. Nakon što je završeno dodavanje, reakcija se miješa tijekom 2 sata prije izlivanja u 1 litru smjese leda i vode. Nastala se smjesa miješa preko noći. Talog koji se stvara filtrira se i stavi u sušionik čime se dobiva 21 g 3-brom-6-fluorkroman-4-on.

Produkt iz gornjeg dijela (14 g, 57 mmol) otopi se u trietilaminu (100 ml) i miješa uz povrat tijekom 2 sata. Reakcijska se smjesa ohladi i ukoncentrira, prenese u kloroform, ispere se s 2N vodenom otopinom kloridne kiseline i vodom. Organski se sloj suši na natrijevom sulfatu i ukoncentrira. Nastali se produkt kristalizira iz vrućeg etilacetata.

Produkt, koji je gore naveden, (6-fluorkroman-4-on (5,25 g, 32,0 mmol)) i hidroksilamin hidroklorid (4,65 g, 67,2 mmol) otope se u etanolu (180 ml), te se nastala smjesa zagrijava uz povrat. Reakcijska se smjesa miješa tijekom 18 sati prije hlađenja i ukoncentriravanja. Ostatak se prenese u toluen i filtrira čime se dobiva 690 mg 4-fluor-2-(izoksazol-5-il)fenola, a iz filtrata 594 mg 4-fluor-2-(izoksazol-3-il)fenola. Ti fenolski produkti odvojeno reagiraju s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobivaju naslovni epoksidi.

Epoksid 53

2-Fluor-6-(tien-3-il) anisol pripravi se iz 2-fluor-6-jodanisola (1,35 g, 5,36 mmol) pomoću Suzuki vezanja s tiofen-3-bornom kiselinom prema općenitom postupku opisanom u Reprezentativnom Postupku 4 (b) koji slijedi u nastavku; iskorištenje: 1,05 g (94 %).

2-Fluor-6-(tien-3-il)fenol dobije se iz anisola (1,0 g, 4,8 mmol) uz suvišak bor tribromida u diklormetanu pomoću miješanja preko noći. Sirovi fenol (1.1 g) rabi se u slijedećem stupnju bez daljnjeg pročišćavanja.

Natrijev hidrid (0,18 g, 4,5 mmol, 60 % u ulju) ispere se nekoliko puta heksanom u struji argona, te doda u otopinu 2-fluor-6-(tien-3-il)fenola (0,44 g, 2,26 mmol) i (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonata (0,587 g, 2,26 mmol) u bezvodnom tetrahidrofuranu (20 ml). Nakon miješanje na sobnoj temperaturi preko noći, smjesa se ohladi s ledeno hladnom vodom, razrijedi otopinom soli, te ekstrahira etilacetatom. Organski se sloj suši na natrijevom sulfatu, te ukoncentrira uz sniženi tlak, čime se nakon kromatografije (silikagel, diklormetan) dobiva 65 mg (11%) naslovnog epoksida.

Epoksid 54

5 Smjesa 2-brom-1-(2-benziloksifenil)etanona (10,0 g, 32,77 mmol; pripravljena prema postupku iz *J. Med. Chem.*, 35: 3045, 1992) i natrijevog formata (4,46 g, 65,6 mmol) u bezvodnom DMF (100 ml) miješa se na sobnoj temperaturi preko noći. Smjesa se izlije na vodu (400 ml) i ekstrahira diklormetanom (2 × 100 ml). Spojeni se ekstrakti suše na natrijevom sulfatu i ukoncentriraju uz sniženi tlak.

10 Ostatok se otopi u octenoj kiselini (100 ml), tretira amonijevim acetatom (12,62 g, 163,7 mmol), te se smjesa zagrijava tijekom 3 sata. Nakon hlađenja, smjesa se razrijedi vodom (400 ml) i ekstrahira diklormetanom (2 × 100 ml). Spojeno organski slojevi isperu se zasićenom vodenom otopinom natrijevog dikarbonata (2 × 100 ml), suše na natrijevom sulfatu, te ukoncentriraju uz podtlak. Nakon kromatografije (silikagel, diklormetan) dobije se 4-(2-benziloksifenil) oksazol (1,99 g, 24%)

15 U otopinu oksazola koji je gore naveden (1,99 g, 7,92 mmol) u diklormetanu (20 ml) doda se 10% paladija na aktivnom ugljenu (1,99 g). Smjesa se stavi u atmosferu vodika, miješa na sobnoj temperaturi preko noći, te tada filtrira preko Celita. Otapalo se ukloni uz sniženi tlak čime nastaje 2-(oksazol-4-il)fenol (1,15 g, 90%), koji se rabi u slijedećem stupnju bez daljnjeg pročišćavanja.

20 Naslovni epoksid (1,05 g, 72%) pripravi se iz gore navedenog fenola (1,08 g, 6,7 mmol) i (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonata na isti način kao što je opisano za Epoksid 1.

Epoksid 55

25 U otopinu 2-fluor-6-jodanisola (*Justus Liebigs, Ann. Chem.*, 746: 134, 1971; 4,31 g, 17,1 mmol) u diklormetanu (35 ml) doda se 1M otopine bor tribromida u diklormetanu (18,2 ml). Smjesa se drži u struji argona i miješa tijekom 4 sata na sobnoj temperaturi. Smjesa se izlije u zasićenu vodenu otopinu natrijevog dikarbonata, a vodeni se sloj ekstrahira etilacetatom. Spojeni organski slojevi suše se na natrijevom sulfatu i ukoncentriraju uz sniženi tlak čime se dobiva 2-fluor-6-jodfenol (4,2 g).

30 Naslovni epoksid (4,44 g, 86%) pripravi se od gore navedenog fenola i (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonata na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 osim što se rabi butanon kao otapalo.

Epoksidi 56-60

35 Epoksidi 56, 57, 58, 59 i 60 pripremaju se iz 2-metoksi-5-fluorfenilborne kiseline i 3-bromtiofena; 2-metoksi-6-fluorfenilborne kiseline i 5-klor-2-bromtiofena; 2-metoksifenilborne kiseline i 2-brom-5-fluortiofena; (3-metoksipirid-2-il)borne kiseline i 2-bromtiofena; i 2-metoksi-6-fluorfenila i 3-bromtiofena, prema navedenom redoslijedu, pomoću postupka koji je u suštini sličan onome koji je opisan za Epoksid 30.

40

Epoksid 62

Smjesa 2-cijanofenola (25 g, 209,87 mmol), trietilamin hidroklorida (43,3 g, 314,81 mmol), te natrijevog azida (20,5 g, 314,81 mmol) u toluenu (200 ml) zagrijava se do temperature refluksiranja smjese, te se tada smjesa miješa uz povrat tijekom 15 sati. Smjesa se ohladi i ispere vodom (200 ml). Vodeni se sloj ispere eterom (100 ml), zakiseli koncentriranom HCL, te se nastala krutina sakupi pomoću filtriranja. Krutina se ispere dvaput vodom (200 ml) i suši uz podtlak na 100°C tijekom 15 sati čime se dobiva 33,05 g 2-(tetrazol-3-il)fenola (97%).

50 2-(Tetrazol-3-il)fenol (32,8 g, 202,3 mmol) otopi se u dimetilformamidu (100 ml) i vodi (25 ml), te ohladi na ledu. Doda se natrijev hidroksid (8,49 g, 212,3 mmol) u vodi (20 ml) i otopina se zagrijava do sobne temperature. Nakon trideset minuta, doda se čisti jodometan (31,58 g, 222,5 mmol). Otopina se miješa tijekom 15 sati, te tada razrijedi etilacetatom (300 ml) i vodom (500 ml). Vodeni se sloj ispere tri puta etilacetatom (300 ml), organski se slojevi spoje, isperu tri puta vodom (1 l), jedanput otopinom soli (1,2 l), suše na magnezijevom sulfatu, filtriraju i ukoncentriraju uz podtlak. Krutina se pročisti pomoću flash kromatografije (80% heksan:20% etilacetat, gradient do 50% heksan: 50% etilacetat kao eluens) čime se dobiva 23,5 g 2-(1-metiltetrazol-3-il)fenola (66%).

55

2-(1-Metiltetrazol-3-il)fenol (0,25 g, 1,54 mmol), (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonat (0,42 g, 1,62 mmol), te kalijev karbonat (0,45 g, 3,23 mmol) otope se u metiletil-ketonu (2 ml), smjesa se zagrijava do temperature refluksa, te se nakon toga miješa uz povrat tijekom 15 sati. Smjesa se ohladi, filtrira i ukoncentrira uz podtlak. Krutina se pročisti pomoću flash kromatografije na stupcu (80% heksan: 20% etilacetat gradient do 50% heksan: 50% etilacetat kao eluens) čime se dobiva 270 mg (75%) naslovnog epoksida. FDMS m/e = 233 (M⁺+1).

60

Epoksid 63

Naslovni se epoksid pripravi iz 2-hidroksibenzaldehida i glioksala pomoću postupka opisanog u *Eur. J. Med. Chem.*, 33: 181-187, 1998. Taj fenolski produkt reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1, no naslovni se epoksid rabi bez pročišćavanja kao što je tamo opisano.

Epoksid 64

2-Tienil-1-metoksibenzen (10 g, 53 mmol) ohladi se do -78°C u bezvodnom tetrahidrofuranu (265 ml) u atmosferi dušika uz miješanje. n-Butil litij u heksanu (1,6M, 37 ml, 59 mmol, 1,1 ekv.) se doda polako, a nastala se smjesa miješa na hladnom tijekom jednog sata. Doda se klometil format (4,1 ml, 53 mmol, 1,0 ekvivalent) i reakcija se miješa na hladnom tijekom slijedećeg sata. Smjesa se zagrije na sobnu temperaturu prije hlađenja sa zasićenom otopinom dikarbonata i etilacetata. Slojevi se razdvoje, a organske faze isperu se s otopinom soli, suše na natrijevom sulfatu i ukoncentriraju. Ostatak se pročisti pomoću flash kromatografije uz smjesu 5% etilacetat/ heksan čime se dobiva 7,9 g 2-(5-metoksikarboniltien-2-il)-1-metoksibenzena (61%).

2-(5-Metoksikarboniltien-2-il)-1-metoksibenzen demetilira se s bor tribromidom čime se dobiva 1-(5-metoksikarboniltien-2-il)fenol. Taj fenolski produkt reagira s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonatom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobiva naslovni epoksid.

Epoksid 65

Otopina 5-bromtiofen-2-karbonitrila (1,25 g, 6,65 mmol) u 50 ml dioksana degasira se s argonom, doda se tetrakis-(trifenilfosfin)-paladij (0) (768 mg, 0,65 mmol), te se smjesa miješa tijekom 5 minuta. 2-Metoksibenzen borna kiselina (2,02 g, 13,3 mmol) i vodena otopina 2 N natrijevog karbonata (13,3 ml) sukcesivno se dodaju, te se smjesa miješa tijekom 16 sati na 85°C .

Provede se ekstrakcija (2×50 ml diklormetana i 2×30 ml vode). Organska se faza suši na natrijevom sulfatu, filtrira te upari. Ostatak (4,5 g) se pročisti pomoću flash kromatografije na stupcu silikagela (eluens: 100% heksan > heksan/etilacetat 96:4 gradient) čime se dobiva 1,37 g 2-(5-cijanotien-2-il)anisola (96%). $M^+ = 215$.

Osnovna smjesa 2-(5-cijanotien-2-il) anisola (1,2 g, 5,9 mmol) i piridinij hidroklorida (13,7 g, 119 mmol) zagrijava se tijekom 1 sata do 210°C u struji argona. Smjesa se ohladi na sobnu temperaturu, te se doda 1:1 smjesa vode i etilacetata kako bi se usitnio i otopio kruti ostatak koji se stvorio za vrijeme reakcije. Smjesa se tada prebaci u lijevak za odjeljivanje i dodaje se diklormetan dok organska faza ne postane gušća u odnosu na vodenu fazu (organska faza = donja faza). Organska faza sadržava željeni produkt, te se stoga odvoji. Preostala se vodena faza dodatno ekstrahira dvaput diklormetanom, a sakupljene se organske faze suše na natrijevom sulfatu te upare. Ostatak se pročisti pomoću flash kromatografije na stupcu silikagela (eluens: 100% heksan > heksan/etilacetat 8:2 gradient) čime se dobiva 973 mg 2-(5-cijanotien-2-il)fenola (87%). $M^+ = 201$.

U otopinu 2-(5-cijanotien-2-il)fenola (970 mg, 4,819 mmol) u 20 ml bezvodnog 2-butanona dodaju se sukcesivno (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonat (1,25 g, 4,82 mmol) i kalijev karbonat (732 mg, 5,30 mmol). Nakon miješanje tijekom 48 sati na 75°C , smjesa se razrijedi etilacetatom i ekstrahira s 2N vodenom otopinom natrijevog hidroksida (2×30 ml) i vodom (1×30 ml). ($M^+ = 257$).

Epoksidi 66-70

Epoksidi 66-70 pripremaju se pomoću postupka koji je u suštini sličan onome koji je opisan za Epoksid 65. Početni halogenotiofeni koji se rabe kako bi se pripravili Epoksidi 65-70 poznati su iz literature, vidjeti npr. *J. Mater. Chem.*, 5 (4), 653-61, 1995; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 5: 62530, 1982; *Chem. Scr.*, 5 (5), 217-26, 1974; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 11: 4115-20, 1967; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 11: 4121-6, 1967 i *Bull. Inst. Chem. Res.*, 52 (3): 561-5, 1974; *J. Med. Chem.*, 43 (16): 3168-3185, 2000; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10 (5): 415-418, 2000; i JP 08311060.

Epoksid 73

25 ml otopine 2-metoksifenilborna kiseline (1,2 g, 7,5 mmol) i 5-bromtien-2-ilsulfonamida (1,2 g, 5 mmol) u 1-propanolu miješa se u atmosferi N_2 na sobnoj temperaturi. Dodaju se paladij (II)-acetat (56 mg, 0,25 mmol), trifenilfosfin (200 mg, 0,5 mmol), 2M vodena otopina Na_2CO_3 (3 ml, 6 mmol), te 7 ml H_2O , te se nastala smjesa zagrijava uz povrat ($\sim 88^{\circ}\text{C}$) tijekom 1 sata. Reakcija se ohladi, razrijedi etilacetatom, ispere otopinom soli, nakon čega se otopina soli ponovno ekstrahira etilacetatom. Ekstrakti se spoje, isperu vodenom otopinom NaHCO_3 , otopinom soli,

suše (Na₂SO₄), filtriraju, te se filtrat ukoncentrira. Ostatak se pročisti pomoću kromatografije (SiO₂, etilacetat/heksan gradient) čime se dobiva 943 mg (70%) 5-(2- metoksifenil)tiofen-2-sulfonamida.

- 5 70 ml suspenzije 5-(2- metoksifenil) tiofen-2-sulfonamida (1,0 g, 3,7 mmol) u CH₂Cl₂ miješa se u atmosferi N₂ na -75°C pri čemu se u reakcijsku smjesu doda špricom bor tribromid (1,1 ml, 12 mmol). Tamna se otopina miješa tijekom 30 minuta na -75 °C, te nakon toga na 0°C tijekom 2-3 sata. Reakcija se prekine ledom, te ekstrahira s CH₂Cl₂. Ekstrakti se isperu otopinom soli, suše (Mg₂SO₄), filtriraju, te se filtrat ukoncentrira. Ostatak se pročisti pomoću kromatografije (SiO₂, etilacetat/heksan gradient) čime se dobiva 720 mg 5-(2- hidroksifenil)tiofen-2-sulfonamida (76%).
- 10 Amid 5-(2-Hidroksifenil)tiofen-2-sulfonske kiseline (1,8 g, 7,1 mmol), K₂CO₃ (1,1 g, 8,5 mmol), te (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonat (2,1 g, 7,8 mmol) reagiraju kao što je opisano za pripravu Epoksida 1 čime se dobiva 1,5 g naslovnog epoksida (70%).

Epoksid 74

- 15 (2-Metoksifenil)acetaldehid pripravi se oksidacijom 2-(2-metoksifenil)etanola prema postupku objavljenom u *J. Org. Chem.*, 49: 1720, 1999. Smjesa (2-metoksifenil)acetaldehida (3,8 g, 25,3 mmol) i dimetilformamidmetil acetala (4,52 g, 37,9 mmol) miješa se na sobnoj temperaturi tijekom 1 sata. Suvišak acetal ukloni se uz sniženi tlak čime se dobiva 4,68 g 3-dimetilamino-2-(2-metoksifenil)propenala (90%).
- 20 Otopina 3-dimetilamino-2-(2-metoksifenil)propenala (4,68 g, 22,8 mmol) i hidrazin hidrata (6,7 ml) u etanolu (100 ml) zagrijava se uz povrat tijekom 30 minuta. Otapalo se ukloni uz podtlak i ostatak se kromatografira (silikagel, diklormetan/etanol 95:5) čime se dobiva 2,69 g 4-(2-metoksifenil)pirazola (68%).
- 25 U otopinu 4-(2-metoksifenil)pirazola (300 mg, 1,72 mmol) u diklormetanu (13 ml) doda se 1M otopina bor tribromida (3,8 ml) u diklormetanu. Smjesa se miješa na sobnoj temperaturi preko noći, te tada ukoncentrira uz sniženi tlak. Ostatak se kromatografira (silikagel, diklormetan/etanol 9:1) čime se dobiva 270 mg 2-(pirazol-4-il)fenola (98%).
- 30 2-(Pirazol-4-il)fenol i (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonat reagiraju kao što je opisano za pripravu Epoksida 1 čime se dobiva 180 mg naslovnog epoksida (50%).

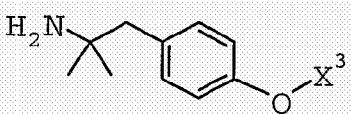
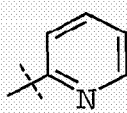
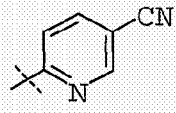
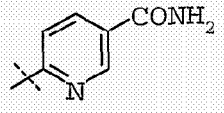
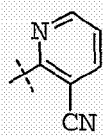
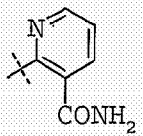
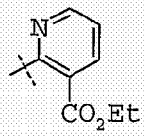
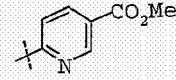
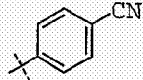
Epoksidi 3-5, 9-18, 21, 27-29, 32, 38-41, 43, 46, 71 i 72

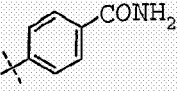
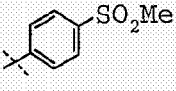
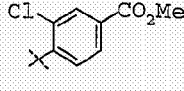
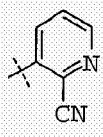
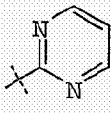
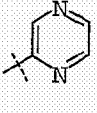
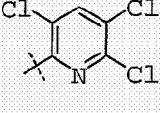
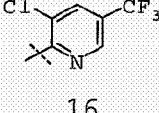
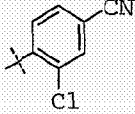
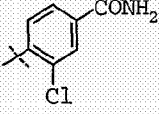
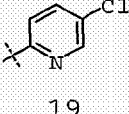
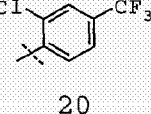
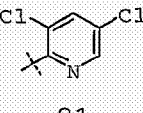
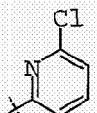
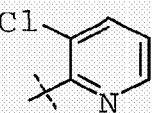
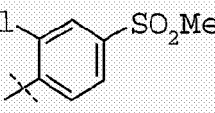
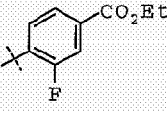
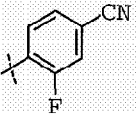
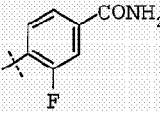
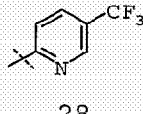
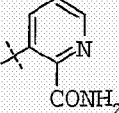
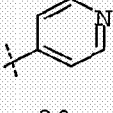
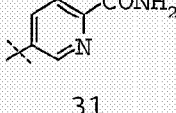
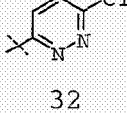
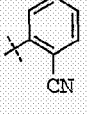
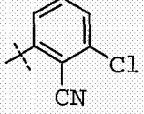
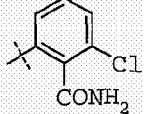
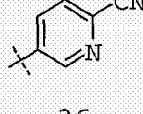
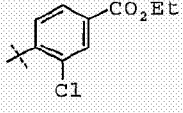
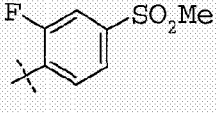
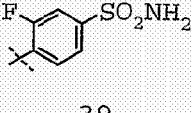
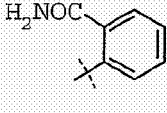
- 35 2-(Tien-2-il)fenol (*J. Heterocycl. Chem.*, 22 (6): 1667-9, 1985); 2-(tiazol-2-il)fenol (Arnold, i suradnici, WO 94/22846); 2-(5-izoksazolil)fenol; 2-(pirolidin-2-on-1- il)fenol (*Tetrahedron*, 26 (17): 4207-4212, 1970); 2-morfolinofenol; 2-piperidinofenol; 1-(2-hidroksifenil) piperazin; 2-(2-hidroksifenil)benzoksazol; 2-(2-hidroksifenil)benzotiazol; 2-(4,4-dimetil-2-oksazolin-2-il)fenol (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6 (18): 2173-76, 1996); 2-(1-pirolidino)fenol; 2-(pirol-1-il)fenol (*J. Het. Chem.*, 8: 283-287, 1971); 2-(1, 3,4-oksadiazol-2-il)fenol (WO 94/22846); 2-(izoksazol-3-il)fenol (*J. Het. Chem.*, 8: 283-287, 1971); 2-(izotiazol-5-il)fenol (*J. Chem. Res. (S)*, 349, 1988; *J. Chem. Res. (S)*, 163, 1992); 2-(1, 3,4-tiadiazol-2-il)fenol (WO 94/22846); 2-(1, 2,3-tiadiazol-4-il)fenol; 2-(oksazol-2-il)fenol (WO 94/22846); 4-(2-hidroksifenil)-2-(5H)-furanon (Ger. Offen. DE2829414); 4-(4-fluor-2-hidroksifenil)-2(5H)-furanon (Ger. Offen. DE2829414); 2-(furan-3-il)fenol (Ger. Offen. DE2914166); 2-tiazol-4-il-fenol (WO 94/22846); 2-(tiazol-4-il)fenol (WO 94/22846); 2-(4,5-dimetilimidazol-2-il)fenol (*Eur. J. Med. Chem.*, 33: 181-187,1998, uz uporabu 4,5-dimetilimidazola umjesto imidazola); 2-(3-formilpirol-1-il)fenol (*J. Het. Chem.*, 283-287, 1971 uz uporabu 2,5-dimetoksi-3-formiltetrahidrofurana umjesto 2,5-dimetoksi-tetrahidrofuran); 2-(3-metilizoksazol-5-il)fenol (*J. Org. Chem.*, 49 : 4419, 1984); i 2-(4-metilizoksazol-5-il)fenol (*Pol. J. Chem.*, 56: 501, 1982) reagiraju s (2S)-glicidil 3-nitrobenzensulfonom na isti način kao što je opisano za Epoksid 1 čime se dobivaju naslovni epoksidi.

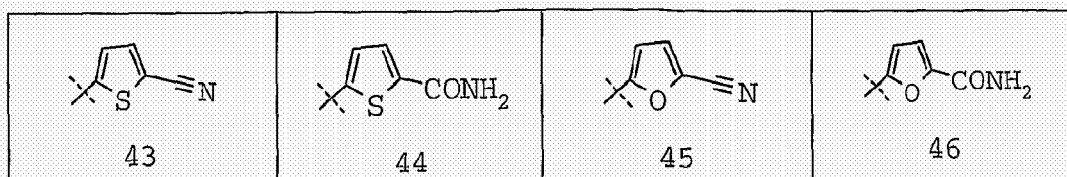
Amini formule III

- 50 Amini 1-49 pripravlja se za uporabu kao što je opisani na Shemama 1 i 2. Ti su amini prikazani u Tablicama 3-5 koje slijede u nastavku.

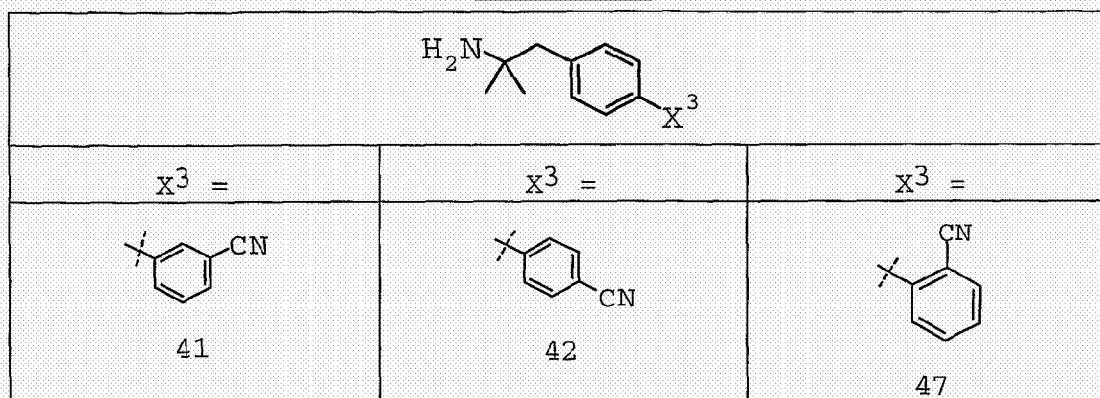
Tablica 3

			
$X^3 =$	$X^3 =$	$X^3 =$	$X^3 =$
 1	 2	 3	 4
 5	 6	 7	 8

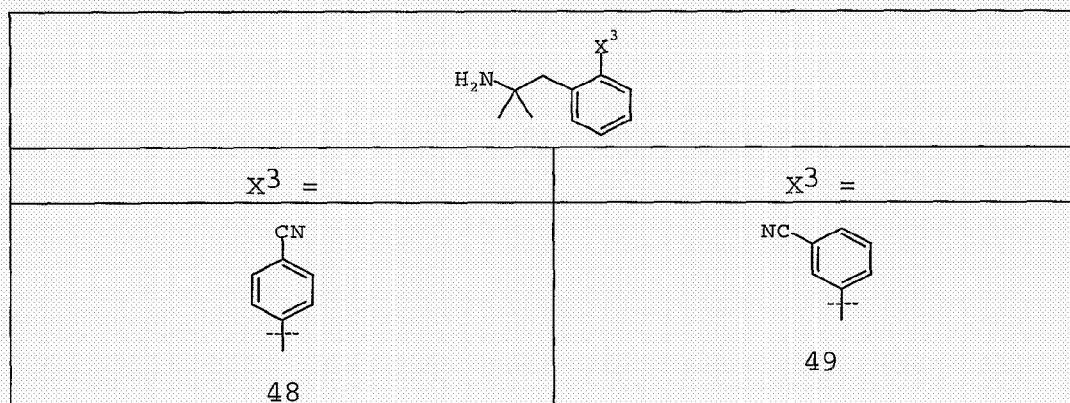
 9	 10	 11	 12
 13	 14	 15	 16
 17	 18	 19	 20
 21	 22	 23	 24
 25	 26	 27	 28
 29	 30	 31	 32
 33	 34	 35	 36
 37	 38	 39	 40



Tablica 4



Tablica 5



5

Amini 1 i 10 mogu se pripraviti prema postupcima iscrpno opisanim u U.S. serijski br. 09/068, 192, čiji su zaključci ovdje inkorporirani kao referenca.

- 10 Amini 11, 26 i 33 mogu se pripraviti pomoću postupka koji je u suštini sličan onome koji je opisan za Amin 1. Amini 2, 3, 8, te 9 mogu se pripraviti prema postupcima opisanim iscrpno u U.S. Patent br. 5,977,154, čiji su zaključci ovdje inkorporirani kao referenca. Amini 27, 29 i 40 mogu se pripraviti pomoću postupka koji je u suštini sličan onome koji je opisan za Amin 9.

15 Amin 4

- 20 4-(2-Amino-2-metilpropil)fenol (50,8 g, 225 mmol), 2-klor-3-cijanopiridin (30,8 g, 222 mmol), kalijev karbonat (77,7 g, 562 mmol, u obliku praha), N,N-dimetilacetamid (609 ml), te izooktan (122 ml) pomiješaju se i zagrijevaju uz povrat. Voda se stvara za vrijeme reakcije, te se uklanja azeotropno pomoću Dean-Starkovog trapa. Nakon oko 1-2 sata reakcija je završena. Smjesa se ohladi na 30°C i filtrira. Ostatak nakon filtriranja ispere se s N,N-dimetilacetamidom (250 ml), a spojene se organske frakcije su ukoncentriraju uparavanjem na rotavaporu na 80°C. Nastalo tamnozeleno ulje otopi se u diklormetanu (580 ml), te ispere vodom (160 ml). Faze se razdvoje i organska se faza ispere vodom (250 ml). Voda (1 l) se doda u organsku fazu i pH podesi na 1 s 12N vodenom otopinom kloridne kiseline (oko 25 ml). Faze se razdvoje i

kiseli se vodeni sloj ispere diklormetanom (250 ml). Diklormetan (1 l) se dodaje u kiselu vodenu fazu i pH se podesi na 12-13 s 5N vodenom otopinom natrijevog hidroksida. Faze se razdvoje i organska se faza suši na natrijevom sulfatu. Nakon filtriranja otopina se ukoncentrira čime se dobiva 53 g naslovnog amina (88%).

5 Amin 6

4-(2-Amino-2-metilpropil)fenol (55,18 g, 244,9 mmol) se dodaje u 5,05N KOH (97,2 mmol). Smjesa se zagrijava do 50°C čime se dobiva homogena žuta otopina. Dodaju se klorbenzen (1104 ml) i N,N-dimetilacetamid (10,7 g, 122 mmol) i smjesa se zagrijava uz povrat (oko 100°C). Voda se ukloni azeotropno pomoću Dean-Starkovog trapa. Na oko 125°C počinje nastajati krutina. Kada temperatura u posudi dosegne 132°C, voda se ukloni, a reakcijska smjesa je gusta ali se može miješati. Smjesa (mehaničko miješanje je potrebno). Dean-Starkov trap se makne, te se ukloni i dodatnih 100 ml klorbenzena i odbaci. Bezvodni klorbenzen (50 ml) dodaje se u smjesu, nakon čega slijedi etil 2-klornikotinat (50,0 g, 269 mmol) u klorbenzenu (50 ml). Smjesa se zagrijava uz povrat dok reakcija ne završi (oko 24 sata). Nakon hlađenja do sobne temperature, u smjesu se dodaje voda (385 ml) i 1N NaOH (25 ml, 01 ekv.), te se odvoje faze. Organska se faza ispere vodom (285 ml), a otopina se ukoncentrira do mase od 700 g (89%).

Amin 7

4-(2-Amino-2-metilpropil)fenol (3,00 g, 18,2 mmol), metil 6-klornikotinat (3,27 g, 19,1 mmol), kalijev karbonat u obliku praha (3,76 g, 27,2 mmol, 300 veličina rupica), N,N-dimetilacetamid (60 ml), te toluen (15 ml) pomiješaju se i zagrijavaju uz povrat. Voda koja se stvara za vrijeme reakcije ukloni se azeotropno pomoću Dean-Starkovog trapa. Nakon oko 2 sata, unutrašnja temperatura dosegne 154°C, a reakcija je završena. Smjesa se ohladi na 30°C i filtrira. Ostatak nakon filtriranja ispere se s N,N-dimetilacetamidom, te se spojene organske frakcije ukoncentriraju uparavanjem na rotavaporu na 75°C. Nastalo ulje otopi se u etilacetatu (50 ml), te ispere vodom (30 ml). Faze se razdvoje i vodena se faza ekstrahira etilacetatom (20 ml) nakon što se doda određena količina zasićene vodene otopine natrijevog klorida (10 ml) kako bi se olakšalo razdvajanje faza. Spojene organske frakcije isperu se vodom (2 × 30 ml) i zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida (30 ml), te se nakon toga suše na natrijevom sulfatu. Nakon filtriranja otopina se ukoncentrira čime se dobiva 4,60 g (80%) naslovnog amina.

30 Amin 12

2-Cijano-3-klorpiridin (*Bremner i suradnici, Syn. Comm.*, 27: 1535, 1997; *Kanda i suradnici, Chem. Farm. Bull.*, 33: 565, 1985) pomiješaju se s 4-(2-amino-2-metilpropil)fenolom kako bi se pripremio naslovni amin pomoću postupka koji je u suštini sličan onome koji je opisan gore za Amin 4.

35 Amin 24

Kalijev terc-butoksid (58,6 ml, 58,6 mmol, 1M u tetrahidrofuranu) dodaje se u otopinu 3,4-diklortiofenola (10,0 g, 55,8 mmol) u tetrahidrofuranu (300 ml) na 0°C i otopina se miješa tijekom 30 minuta. Metil jodid (8,32 g, 58,6 mmol) se dodaje kap po kap i nastala se smjesa miješa tijekom 16 sati. Otapa se u 150 ml vode i ostatak se otopi u 150 ml metil-t-butil etera i 150 ml 1M NaHSO₄. Faze se razdvoje i organski se sloj ispere sa 150 ml vode i 150 ml zasićene vodene otopine natrijevog klorida. Organski se sloj suši na natrijevom sulfatu, filtrira i ukoncentrira uz podtlak čime se dobiva 9,67 g 3,4-diklorfenil metilsulfida (90%).

Sulfide koji je gore naveden prevodi se u odgovarajući sulfon kao što je opisano u nastavku za Amin 38. 3,4-diklormetil sulfon se spoji s 4-(2-amino-2-metilpropil)fenolom kako bi se pripremio naslovni amin pomoću postupka koji je u suštini sličan onome koji je opisan gore za Amin 4.

50 Amin 31

U autoklav od 1 galona dodaju se 2,5-diklorpiridin (123 g, 830 mmol), paladij (II)-acetat (5,6 g, 24,9 mmol), 1,3-bis(difenilfosfin)propan (20,5 g, 49,8 mmol), 1,1,1,3,3,3-heksametilidisilazan (700 ml), acetonitril (1180 ml) i dimetilformamid (295 ml). Autoklav je pod tlakom ugljik monoksida od 70 psi i zagrijava se na 80°C tijekom 16 sati. Reakcijska smjesa se filtrira i ispere s acetonitrilom. Smjesa se ukoncentrira uz podtlak do 590 g, te se dodaje 1 l vode. Nastala se smjesa ohladi na 0°C i filtrira čime se dobiva 102,6 g (79%) 2-karboksamido-5-klorpiridin koji se rabi bez daljnjeg pročišćavanja.

2-Karboksamido-5-klorpiridin spoji se s 4-(2-amino-2-metilpropil)fenolom kako bi se pripremio naslovni amin pomoću postupka koji je u suštini sličan onome koji je opisan gore za amin 4.

Amin 36

Oksalil klorid (18,1 ml, 207 mmol) doda se polako u dimetilformamid ohlađen na -25°C. Nastala se smjesa ohladi na -45°C, te se u obrocima doda 2-karboksamido-5-klorpiridin (25 g, 160 mmol). Reakcijska se smjesa miješa tijekom 30 minuta i doda se piridin (14,2 ml, 176 mmol). Reakcijska se smjesa miješa tijekom 5 sati i 20 minuta, izlije se na 1,5 l vode, te se doda 1 l etilacetata. Faze se razdvoje i vodeni se sloj ekstrahira sa 100 ml etilacetata. Spojeni organski slojevi isperu se vodom (850 ml i 350 ml), zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida (100 ml), suše na natrijevom sulfatu, filtriraju i ukoncentriraju uz podtlak čime se dobiva 19,95 g (92%) 2-cijano-5-klorpiridin koji se rabi bez daljnjeg pročišćavanja.

2-Cijano-5-klorpiridin spoji se s 4-(2-amino-2-metilpropil)fenolom kako bi se pripravo naslovni amin pomoću postupka koji je u suštini sličan onome koji je opisan gore za Amin 4.

Amin 38

U otopinu n-butil litija (0,544 mol) u tetrahidrofuranu (700 ml) na -78°C doda se otopina 3,4-difluorbrombenzena (100 g, 0,518 mol) u 200 ml tetrahidrofurana. Nakon 10 minuta doda se otopina dimetil disulfida u 100 ml tetrahidrofurana i nastala se reakcijska smjesa zagrijava do sobne temperature tijekom 60 minuta. Reakcijska se smjesa ukoncentrira uz podtlak, a nastalo se ulje razdjeli između 750 ml metil-t-butil etera i 300 ml vode. Faze se razdvoje i organski se sloj ispere s 300 ml zasićene vodene otopine natrijevog klorida, suši na magnezijevom sulfatu, filtrira, te ukoncentrira uz podtlak. Nastalo ulje se pročisti pomoću vakuum destilacije čime se dobiva 43,08 g 3,4-difluorfenil metilsulfida.

Metaklorperbenzojeva kiselina (60,4 mmol) doda se u obrocima u otopinu sulfida (43 g, 26,8 mmol) u 1 l diklormetana na 0°C. Nakon 15 minuta reakcijska se smjesa zagrijava do sobne temperature i miješa tijekom 1,25 sati. Krutina se ukloni pomoću filtriranja i nastala se otopina ispere sa 750 ml 1M natrijevog disulfida, 2 l natrijevog dikarbonata, 1 l vode, te 750 ml zasićene vodene otopine natrijevog klorida. Organski se sloj suši na magnezijevom sulfatu, filtrira i ukoncentrira uz podtlak čime se dobiva 45,17 g (88%) naslovnog amina.

Amin 41

Sol octene kiseline i 4-(2-amino-2-metilpropil)fenola (15 g, 66,5 mmol) otopi se u 90 ml vruće vode. Doda se 5N vodena otopina natrijevog hidroksida (13,98 ml, 0,0699 mol), a nastala se smjesa miješa tijekom jednog sata za vrijeme kojeg se stvara talog. Reakcijska se smjesa tada stavi u hladnjak kako bi nastalo još taloga. Talog se filtrira čime se dobiva 6,91 g 4-(2-amino-2-metilpropil)fenola u obliku slobodne baze.

4-(2-Amino-2-metilpropil)fenol u obliku slobodne baze (6,91 g, 41,8 mmol) otopi se u 100 ml bezvodnog tetrahidrofurana i otopina se ispere dušikom. Di-t-butil-dikarbonat (10,56 ml, 46 mmol) se doda, a nastala se otopina miješa preko noći. Reakcija se ukoncentrira, ostatak otopiti u etilacetatu te nakon toga ispere vodom. Organski se sloj suši na natrijevom sulfatu, filtrira i ukoncentrira do bistrog ulja. Ulje se prenese u bezvodni tetrahidrofuran i doda se diizopropiletilamin (7,94 ml, 46 mmol) nakon čega slijedi trifluormetansulfonski anhidrid (7,67 ml, 45 mmol). Reakcijska se miješa tijekom 3 sata, prekine vodom, ekstrahira etilacetatom, suši na natrijevom sulfatu i ukoncentrira do bistre krutine.

Dio gore navedene krutine (2,7 g, 6,8 mmol) miješa se s 3-cijanofenil bornom kiselinom (1,0 g, 6,8 mmol), vodenom otopinom kalijevog karbonata (2M, 7,1 ml, 14,3 mmol), litijevim kloridom (288 mg, 6,8 mmol) i 60 ml tetrahidrofurana. Na reakcijsku se tikvicu postavi hladilo, te se smjesa ispere dušikom prije nego što se doda paladij (0) tetrakis(trifenilfosfin) (37,9 mg, 0,34 mmol). Reakcija tikvica se prekrije aluminijskom folijom i otopina se zagrijava uz povrat. Nakon 16 sati, reakcijska se smjesa izlije u lijevak za odjeljivanje. Etilacetat (100 ml) se doda i organski se sloj ispere vodom, te vodenom otopinom HCl, vodom, zatim vodenom otopinom natrijevog hidroksida i ponovno vodom. Organski se sloj suši na natrijevom sulfatu i ukoncentrira do smeđe krutine. Sirovi se produkt pročisti na stupcu silikagela flash kromatografijom uz eluens 20% etilacetat/80% heksan čime se dobiva 900 mg zaštićenog naslovnog amina.

Zaštićeni amin koji je gore naveden (1,025 g, 2,9 mmol) stavi se u tikvicu i miješa s trifluorocetnom kiselinom (čistom). Nakon 10 minuta otopina se ukoncentrira i prenese u 10 ml metanola. Ta se otopina tada stavi na 10 g SCX kolonu i ispere metanolom (2 × 10 ml). Produkt se eluira amonijevom otopinom u metanolu (2M) čime se dobiva 735 mg naslovnog amina.

Amin 43

Karbonildiimidazol (43,0 g, 265 mmol) se jednokratno doda u otopinu 2-klor-5-karboksitiofena (39,2 g, 241 mmol) u 400 ml tetrahidrofurana. Nastala se smjesa miješa tijekom 60 minuta prije nego što se jednokratno doda vodena otopina

amonijevog hidroksida (28%, 125 ml). Nakon miješanja tijekom 90 minuta smjesa se ukoncentrira uz podtlak, a ostatak se otopi u etilacetatu (750 ml). Ta se organska otopina ispere vodenom otopinom natrijevog hidroksida (1N, 100 ml) i tada četiri puta vodenom otopinom kloridne kiseline (1N, 100 ml). Organski se sloj suši na natrijevom sulfatu, filtrira, ukoncentrira uz podtlak, te suši preko noći na 40°C uz podtlak čime se dobiva 22,6 g 2-klor-5-karboksamidotiofena.

Oksalil klorid (8,9 ml, 102 mmol) se doda kap po kap u hladnu otopinu (-40°C) 2-klor-5-karboksamidotiofena (15 g, 92,8 mmol) u dimetilformamidu (150 ml). Nakon što je završeno dodavanje, reakcija se miješa tijekom 2 sata prije nego što se razrijedi etilacetatom (500 ml). Nastala se smjesa ispere četiri puta vodom (25 ml), suši na natrijevom sulfatu, te ukoncentrira uz podtlak čime se dobiva 12,3 g 2-klor-5-cijanotiofena.

2-Klor-5-cijanotiofen (3,8 g, 26,6 mmol) i 4-(2-amino-2-metilpropil)fenol (4,0 g, 17,8 mmol) otope se u dimetilsulfoksidu (15 ml). Natrijev hidrid (60% disperzija u ulju, 1,5 g) doda se u obrocima tijekom 2 sata. Početno dodavanje (oko polovina ukupne količine) obavi se na sobnoj temperaturi. Reakcija se zagrijava na 50°C, a preostali se natrijev hidrid doda u obrocima. Po svršetku dodavanja, reakcijska se smjesa zagrijava na 90°C i miješa tijekom 44 sata. Nakon što se reakcijska smjesa ohladi, razrijedi se diklormetanom (45 ml) i vodom (90 ml). Slojevi se razdvoje i organski se sloj ispere vodom (15 ml). Voda (77 ml) se doda u organski sloj, a pH vodene faze podesi se na 1 koncentriranom kloridnom kiselinom (1,9 ml). Vodeni se sloj ispere diklormetanom (14 ml), te se tada pH podesi na 13 vodenom otopinom natrijevog hidroksida (5N, 14 ml). Vodeni sloj se ekstrahira tri puta diklormetanom (90 ml, 2 × 45 ml). Ekstrakti se spoje, suše na natrijevom sulfatu, te ukoncentriraju uz podtlak čime se dobiva 3,5 g naslovnog amina.

Amin 48

2-Metil-hidroksi-fenol (15,0 g, 0,12 mol), 2-nitropropan (60,8 ml, 676 mmol), kalijev t-butoksid (6,77 g, 60 mmol) i diglim (150 ml) miješaju se skupa u reakcijskoj posudi na koju je spojen Dean Starkov trap za vodu. Reakcijska se smjesa zagrijava na 134°C dok se voda i otapalo ne počnu skupljati u trap. Reakcijska se smjesa polako zagrijava do 149°C i tada se ohladi ponovno na 130°C, te se na toj temperaturi reakcijska smjesa miješa tijekom 3 sata. Reakcijska se smjesa ohladi na sobnu temperaturu i doda se voda (20 ml). Nakon ukoncentriravanja do oko polovine volumena, doda se voda (100 ml), a smjesa se ekstrahira etilacetatom (2 × 100 ml). Organski se sloj tada ispere se s 1N vodenom otopinom kloridne kiseline i vodom, suši na natrijevom sulfatu i ukoncentrira do smeđeg ulja. Doda se smjesa etilacetata i heksana, (300 ml, 1:4 etilacetat/heksan), a produkt se triturira.

Gore navedeni produkt (7, g) prenese se u metanol i octenu kiselinu, te se doda 5% paladija na aktivnom ugljenu. Plin vodik se injektira u reakcijsku posudu dok se ne postigne tlak od 50 psi. Smjesa se tada zagrijava do 50°C i mućka tijekom 16 sati. Katalizator se odfiltrira, a reakcijska se smjesa ukoncentrira. Etilacetat (400 ml) se doda, te se produkt filtrira čime se dobiva 7,55 g soli 2-(2-amino-2-metilpropil)fenolactene kiseline. Sol 2-(2-amino-2-metilpropil)fenolactene kiseline prevede se u oblik slobodne baze, slobodna baza reagira s di-t-butildikarbonatom, te zaštićeni amin reagira s 4-cijanofenilbornom kiselinom kako bi se pripremio naslovni amin na isti način kao što je gore opisano za Amin 41.

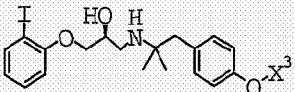
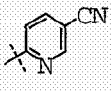
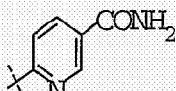
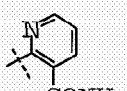
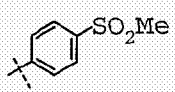
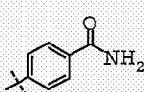
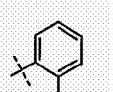
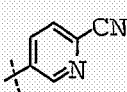
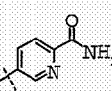
Amini 5, 13-23, 25, 28, 30, 32, 34, 35, 37, 39, 42, 44-47 i 49

Amini 5, 13-23, 25, 28, 30, 32, 34, 35, 37 i 39 pripravlja se pomoću postupaka koji su u suštini slični onome koji je opisan za Amin 4. Amini 42 i 47 pripravlja se pomoću postupaka koji su u suštini sličan onome koji je opisan za Amin 41. Amini 44-46 pripravlja se pomoću postupaka koji su u suštini sličan onome koji je opisan za Amin 43. Amin 49 se pripravlja se pomoću postupka koji je u suštini sličan onome koji je opisan za Amin 48.

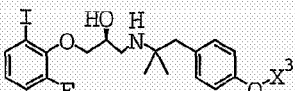
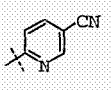
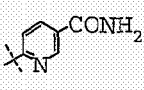
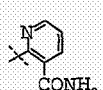
Aril halidi formule V

Aril halidi 1-14 pripravlja se za uporabu kao što je opisano na Shemi 2. Ti su aril halidi prikazani u nastavku u Tablicama 6 i 7.

Tablica 6

			
X ³ =	X ³ =	X ³ =	X ³ =
 1	 2	 3	 4
 5	 10	 11	 12
	 13	 14	

Tablica 7

			
X ³ =	X ³ =	X ³ =	X ³ =
 6	 7	 8	 9

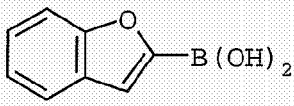
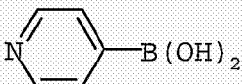
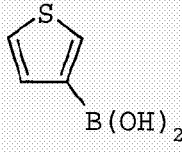
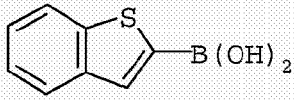
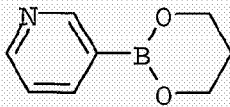
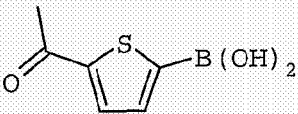
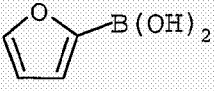
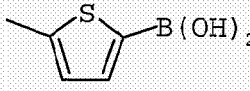
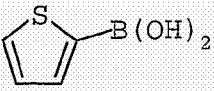
5 Reprezentativni postupak 1: Priprava aril halida

(2S)-1-(2-jodfeniloksi)-2,3-epoksipropan (Epoksid 22, 8 mmol) ili (2S)-1-(2-jod-6-fluorfeniloksi)-2,3-epoksipropan (Epoksid 55) reagira s ekvimolarnom količinom amina formule III (Amini 2-5, 9, 10, 12, 31, 36 ili 40) u 100 ml zagrijavanje refluksirajućeg etanola preko noći. Nakon uparavanja otapala ostatak se pročisti pomoću flash kromatografije na silikagelu uz gradient diklormetan/amonijak u etanolu (100 do 95:5).

Borne kiseline

Slijedeće borne kiseline ili ciklički esteri dobiveni su za uporabu iz komercijalnih izvora kao što je opisano na Shemi 2.

Tablica 8

 1	 2	 3
 4	 5	 6
 7	 8	 9
	 10	

Primjeri**Reprezentativni postupak 2: Aminacija epoksida**

U bočici se nalazi otopina amina formule III (0,2M u etanolu ili t-butanolu, 90 mikromolarna) i otopina epoksida formule II (0,2M u dimetilsulfoksidu, 80 mikromolarna). Bočica se začepi i zagrijava na 80°C tijekom 24-48 sati. Otopina se ohladi na sobnu temperaturu, razrijedi metanolom, te propusti preko kolone za kationsku izmjenu pri čemu dolazi do eluiranja bazične tvari pomoću amonijaka u metanolu.

Reprezentativni postupak 3: Aminacija epoksida

Smjesa epoksida formule II (1 ekvivalent) koja se miješa i amina formule III (1-2 ekvivalenta) u etanolu, metanolu, n-butanolu ili t-butanolu zagrijava se na 70-80°C tijekom 2-72 sata. Otapa se upari do suha, čime se dobiva sirovo ulje koje se po mogućnosti razrijedi metanolom ili etanolom, te propusti preko kolone za kationsku izmjenu (pri čemu dolazi do eluiranja bazične tvari pomoću amonijaka u metanolu) prije daljnjeg pročišćavanja.

Konačni produkti pripremljeni pomoću Reprezentativnog postupka 2 ili 3 mogu se dalje pročititi flash ili radijalnom kromatografijom. Uobičajeni kromatografski uvjeti uključuju: a) uporabu varijabilne smjese 25:5:1 kloroform/metanol/amonijev hidroksid i 9:1 kloroform/metanol; b) varijabilnu smjesu gradient 90:10:1 CH₂Cl₂/NH₃ u etanolu; c) diklormetan/6-12% metanol, 0,15-0,35M amonijak u diklormetanu gradient; d) metilen klorid s postupnim gradientom do 2-8% metanola; e) kloroform/2,0M amonijaka u metanolu, uz 0-10% do 6-20% gradientno eluiranje ili f) izokratno 6-8% 2M amonijak u metanolu: 92-94% diklormetan.

Alternativno, konačni produkti mogu se pročitati na C18 koloni silikagela uporabom ili *mass guided* ili *W guided* tekućinske kromatografije na reverznoj fazi (acetonitril/voda s 0,01% kloridne kiseline ili 0,1% trifluoroktenu kiseline). Kada se pročišćavanjem spoja ovog izuma dobije slobodna baza, tako pripravljena slobodna baza može se izolirati, npr. otapanjem slobodne baze u CH₂Cl₂ ili dietileteru, dodavanjem 1M HCl u etanolu ili otopine HCl u dietileteru, te uparavanjem hlapivih tvari, ili kao što je iscrpnije opisano u nastavku.

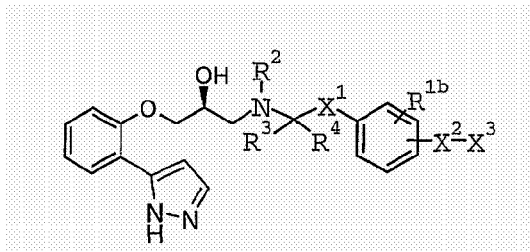
Na primjer, hidrokloridna sol može se pripremiti pomoću otapanja slobodne baze u diklormetanu, dietileteru, ili smjesi etilacetata i metanola te dodavanjem 1M HCl u etanolu, otopine HCl u dietileteru, ili 0,5M amonijevog klorida. Nastala se smjesa kratko miješa, npr. tijekom pet minuta, prije uparavanja hlapivih tvari i po mogućnosti trituiranja u dietileteru čime se dobiva hidrokloridna sol.

Oksalatne soli mogu se pripremiti pomoću otapanja slobodne baze u malim količinama etilacetata, po mogućnosti dodavanjem metanola kako bi se postigla bolja topljivost. Nastala se otopina tretira s 1 ekvivalentom 0,5M otopine oksalne kiseline u etilacetatu. Reakcijska se smjesa ili ukoncentrira uz podtlak ili centrifugira, odvoji, te se krutina suši, čime se dobiva oksalatna sol.

5

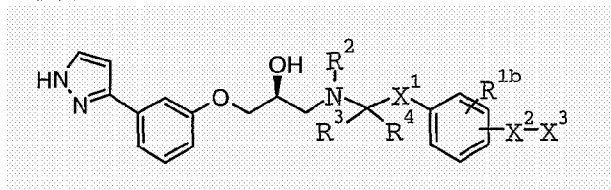
Kako bi se pripremila suksinatna sol, slobodna se baza može otopiti u maloj količini etilacetata ili metanola, te se tada tretira s 1 ekvivalentom sukcinske kiseline u metanolu. Nastala se smjesa otopi u minimalnoj količini metanola, te se tada ukoncentrira uz podtlak čime se dobiva suksinatna sol.

- 10 Za produkte sintetizirane iz Epoksida 6, sirovi produkti se tretiraju sa smjesom 1N HCl/dioksan tijekom 2 sata na sobnoj temperaturi i ukoncentriraju prije pročišćavanja na C18 koloni silikagela, kao što je gore opisano, čime se dobiva spoj formule :



- 15 Za produkte sintetizirane iz Epoksida 20, naslovni spojevi pripremaju se uklanjanjem Boc zaštitne skupine s imidazolinskog prstena miješanjem otopine sirovog zaštićenog produkta u diklormetanu/2N HCl 10:1.

Za produkte sintetizirane iz Epoksida 24, međuprodukt N,N-dimetilamino-propenon tretira se s hidrazin hidratom u etanolu čime se dobiva spoj formule :



20

Tablica u nastavku prikazuje reprezentativne kombinacije amina i epoksida koji reagiraju kao što je gore opisano u Reprezentativnim postupcima 2 ili 3.

Priprava željenog produkta potvrđuje se pomoću masene spektralne analize (MSA). Emax ± podaci o srednjoj standardnoj pogrešci (SEM), koji se razmatraju u dijelu "Prikazivanje funkcija", koji slijedi u nastavku, također su uključeni za navedene spojeve ako su dostupni.

25

Emax vrijednosti predstavljaju srednju vrijednost od najmanje 3 probe osim ako nije drukčije naznačeno.

Tablica 9

Npr.	Epoksid	Amin	MSA	Izolirani oblik	Emax (%) ± SEM
1	3	1	475,2	Trifluoracetat	58,1 ± 2,6
2	5	1	460,2	Trifluoracetat	43,6 ± 9,7
3	1	2	498,3	Slobodna baza	<10
4	2	4	498,3	Slobodna baza	55,0 ± 1,3
5	3	2	500,3	Slobodna baza	66,1 ± 4,8
6	4	2	501,3	Slobodna baza	58,7 ± 1,8
7	5	2	485,0	Slobodna baza	48,8 ± 2,5
8	6	2	484,1	Slobodna baza	33,7 ± n = 1
9	7	2	533,4	Slobodna baza	23,7 ± 10,0
10	8	2	496,6	Slobodna baza	35,1 ± 0,9
11	9	2	501,4	Slobodna baza	18,0 ± 6,5
12	21	2	485,2	Hidroklorid	64,8 ± 6,3
13	33	2	485,3	Hidroklorid	54,8 ± 1,7
14	1	3	516,3	Slobodna baza	16,9 ± n = 1
15	2	5	516,3	Slobodna baza	70,9 ± 3,0
16	3	3	518,3	Slobodna baza	67,6 ± 4,7
17	4	3	519,3	Slobodna baza	62,9 ± 2,2

18	5	3	503,0	Slobodna baza	49,1 ± 2,9
19	6	3	502,1	Slobodna baza	31,3 ± n = 1
20	7	3	551,5	Slobodna baza	30,4 ± 2,5
21	7	5	551,4	Slobodna baza	48,0 ± 2,0
22	9	3	519,3	Slobodna baza	22,0 ± 5,3
23	10	3	521,4	Dihidroklorid	29,9 ± 3,2
24	1,1	3	519,5	Dihidroklorid	17,3 ± 3,2
25	12	3	520,4	Trihidroklorid	13,7 ± 3,5
26	13	3	553,3	Slobodna baza	41,4 ± 6,6
27	14	3	569,3	Slobodna baza	20,8 ± 8,5
28	15	3	533,3	Slobodna baza	83,4 ± 7,2
29	17	3	501,3	Hidroklorid	48,4 ± 5,9
30	18	3	504,5	Slobodna baza	51,7 ± 2,7
31	19	3	538,3	Slobodna baza	12,1 ± n = 1
32	21	3	503,3	Hidroklorid	54,2 ± 5,0
33	23	3	529,3	Slobodna baza	26,2 ± 4,3
34	24	3	502,4	Slobodna baza	<10
35	25	3	503,3	Slobodna baza	28,9 ± n = 1
36	37	3	503,3	Slobodna baza	17,5 ± n = 1
37	5	3	489,2	Trifluoracetat	41,5 ± 0,5
38	26	3	529,3	Slobodna baza	20,5 ± n = 1
39	27	3	519,2	Oksalat	67,1 ± 0,7
40	27	3	500,3	Trifluoracetat	79,5 ± 6,7
41	38	3	518,3	Hidroklorid	33,5 ± 4,2
42	28	3	520,2	Oksalat	43,3 ± 2,7
43	40	3	502,4	Hidroklorid	61,9 ± 2,5
44	29	3	520,2	Oksalat	22,1 ± 3,3
45	32	3	503,3	Slobodna baza	66,5 ± 3,9
46	33	3	503,3	Hidroklorid	64,7 ± 1,3
47	34	3	502,4	Hidroklorid	35,5 ± 5,5
48	1	4	498,3	Slobodna baza	14,4 ± n = 1
49	2	2	498,3	Slobodna baza	59,1 ± n = 1
50	3	4	500,3	Slobodna baza	78,9 ± 2,5
51	3	4	499,9	Hidroklorid	74,1 ± 3,3
52	4	4	501,3	Slobodna baza	70,1 ± 3,3
53	5	4	485,0	Slobodna baza	74,5 ± 12,5
54	5	4	484,9	Hidroklorid	66,8 ± 6,8
55	6	4	484,1	Slobodna baza	37,5 ± n = 1
56	7	4	533,3	Slobodna baza	30,1 ± 2,1
57	8	4	496,4	Slobodna baza	41,8 ± 5,6
58	9	4	501,3	Slobodna baza	21,0 ± 3,4
59	20	3	504,3	Slobodna baza	<10
60	21	4	485,2	Hidroklorid	70,8 ± 3,1
61	23	4	511,4	Slobodna baza	32,8 ± 4,3
62	37	4	485,3	Trifluoracetat	24,7 ± 5,2
63	30	4	518,2	Oksalat	52,6 ± 2,5
64	31	4	518,2	Trifluoracetat	30,5 ± 6,8
65	33	4	485,3	Hidroklorid	55,9 ± 5,8
66	1	5	516,3	Slobodna baza	26,6 ± n = 1
67	2	3	516,3	Slobodna baza	77,4 ± n = 1
68	3	5	518,3	Slobodna baza	83,7 ± 3,0
69	3	5	517,9	Hidroklorid	80,7 ± 4,4
70	4	5	519,3	Slobodna baza	73,8 ± 6,0
71	4	5	518,9	Hidroklorid	65,6 ± 1,3
72	5	5	503,0	Slobodna baza	67,6 ± 7,1
73	5	5	502,9	Hidroklorid	69,5 ± 0,1
74	6	5	502,1	Slobodna baza	36,8 ± n = 1
75	8	3	514,5	Slobodna baza	40,3 ± 3,7
76	8	5	514,3	Slobodna baza	48,8 ± 5,5

77	9	5	519,3	Slobodna baza	22,4 ± 4,6
78	10	5	521,4	Dihidroklorid	30,3 ± 5,1
79	11	5	519,3	Dihidroklorid	21,3 ± 3,3
80	12	5	520,4	Trihidroklorid	12,3 ± 0,2
81	13	5	553,3	Slobodna baza	60,4 ± 5,1
82	14	5	569,2	Slobodna baza	45,9 ± 10,7
83	15	5	533,3	Hidroklorid	83,5 ± 4,4
84	16	5	505,3	Slobodna baza	72,1 ± 6,2
85	17	5	501,2	Hidroklorid	69,2 ± 12,1
86	18	5	504,3	Slobodna baza	64,6 ± 3,3
87	19	5	538,1	Slobodna baza	14,2 ± n = 1
88	20	5	504,3	Slobodna baza	<10
89	21	5	503,3	Hidroklorid	71,8 ± 2,5
90	23	5	529,5	Slobodna baza	31,5 ± 2,8
91	26	5	529,3	Slobodna baza	24,9 ± 9,3
92	24	5	502,4	Slobodna baza	14,4 ± n = 1
93	25	5	503,3	Slobodna baza	<10
94	37	5	503,3	Slobodna baza	<10
95	39	5	536,3	Hidroklorid	13,9 ± 0,1
96	27	5	519,2	Oksalat	78,1 ± 6,6
97	28	5	520,2	Oksalat	52,4 ± 0,8
98	29	5	520,2	Oksalat	39,2 ± 4,0
99	30	5	536,2	Oksalat	59,1 ± 0,6
100	31	5	536,2	Trifluoracetat	31,4 ± 5,0
101	33	5	503,3	Hidroklorid	67,4 ± 4,0
102	34	5	502,4	Hidroklorid	46,1 ± 4,5
103	35	5	520,5	Slobodna baza	21,1 ± 0,1
104	36	5	502,4	Hidroklorid	36,0 ± 5,0
105	1	6	545,4	Slobodna baza	<10
106	2	6	545,3	Slobodna baza	53,2 ± 2,4
107	3	6	547,3	Slobodna baza	84,3 ± 5,3
108	3	6	547,2	Trifluoracetat	87,1 ± 11,9
109	4	6	548,3	Slobodna baza	61,4 ± 4,4
110	5	6	532,0	Slobodna baza	60,3 ± 3,9
111	6	6	531,1	Slobodna baza	23,6 ± n = 1
112	5	6	532,2	Trifluoracetat	56,9 ± 8,6
113	1	7	531,3	Slobodna baza	20,7 ± n = 1
114	2	7	531,3	Slobodna baza	56,6 ± n = 1
115	3	7	533,3	Slobodna baza	61,9 ± 7,0
116	4	7	534,3	Slobodna baza	58,2 ± 7,2
117	5	7	518,0	Slobodna baza	32,2 ± 6,5
118	6	7	517,1	Slobodna baza	29,5 ± n = 1
119	3	8	499,2	Trifluoracetat	55,2 ± 3,6
120	4	8	500,2	Trifluoracetat	35,8 ± 4,6
121	5	8	484,3	Trifluoracetat	38,9 ± 7,1
122	27	8	505,3	Trifluoracetat	61,9 ± 5,3
123	3	9	516,2	Trifluoracetat	73,6 ± 8,2
124	4	9	518,2	Trifluoracetat	46,7 ± 3,6
125	5	9	502,2	Trifluoracetat	40,3 ± 7,9
126	27	9	518,2	Trifluoracetat	62,2 ± 1,3
127	1	10	550,3	Slobodna baza	<10
128	2	10	550,3	Slobodna baza	40,6 ± n = 1
129	3	10	552,2	Trifluoracetat	53,2 ± 4,8
130	4	10	553,3	Slobodna baza	49,5 ± 3,4
131	4	10	552,9	Trifluoracetat	43,5 ± 1,4
132	5	10	537,0	Slobodna baza	34,6 ± 7,8
133	6	10	536,1	Slobodna baza	21,4 ± n = 1
134	21	10	537,4	Hidroklorid	47,7 ± 6,5
135	5	10	537,2	Trifluoracetat	35,2 ± 4,3

136	39	10	570,2	Hidroklorid	<10
137	1	11	564,3	Slobodna baza	<10
138	2	11	564,3	Slobodna baza	41,7 ± n = 1
139	3	11	566,3	Slobodna baza	62,2 ± 7,4
140	4	11	567,3	Slobodna baza	48,9 ± 2,5
141	5	11	551,0	Slobodna baza	48,3 ± 9,9
142	6	11	550,1	Slobodna baza	20,2 ± n = 1
143	3	12	500,2	Trifluoracetat	67,2 ± 4,8
144	4	12	501,2	Trifluoracetat	55,9 ± 1,1
145	4	36	501,2	Trifluoracetat	44,6 ± 6,2
146	5	12	484,2	Trifluoracetat	58,7 ± 2,9
147	27	12	501,2	Trifluoracetat	58,9 ± 3,6
148	30	12	536,2	Trifluoracetat	51,6 ± 9,7
149	31	12	518,2	Trifluoracetat	26,9 ± 4,0
150	3	13	476,2	Trifluoracetat	69,8 ± 6,0
151	4	13	477,2	Trifluoracetat	73,1 ± 3,8
152	5	13	461,2	Trifluoracetat	45,3 ± 4,2
153	3	14	476,2	Trifluoracetat	66,8 ± 5,5
154	4	14	477,3	Trifluoracetat	61,1 ± 7,7
155	5	14	461,2	Trifluoracetat	46,6 ± 4,2
156	3	15	577,1	Trifluoracetat	84,9 ± 0,2
157	4	15	578,1	Trifluoracetat	73,3 ± 6,6
158	5	15	562,1	Trifluoracetat	73,0 ± 3,0
159	3	16	577,1	Trifluoracetat	76,9 ± 7,4
160	5	16	562,1	Trifluoracetat	56,3 ± 1,4
161	3	17	533,2	Trifluoracetat	52,5 ± 36,2
162	4	17	428,2	Trifluoracetat	36,2 ± 2,6
163	5	17	518,2	Trifluoracetat	44,6 ± 4,3
164	3	18	551,2	Trifluoracetat	67,3 ± 3,5
165	4	18	552,2	Trifluoracetat	49,7 ± 3,9
166	5	18	536,2	Trifluoracetat	58,3 ± 9,5
167	3	19	509,2	Trifluoracetat	57,3 ± 3,5
168	4	19	510,2	Trifluoracetat	56,1 ± 4,5
169	5	19	494,2	Trifluoracetat	43,3 ± 6,8
170	3	20	576,2	Trifluoracetat	55,0 ± 4,8
171	4	20	*	Trifluoracetat	47,9 ± 6,5
172	5	20	561,2	Trifluoracetat	40,4 ± 8,8
173	3	21	543,2	Trifluoracetat	87,9 ± 4,5
174	5	21	528,2	Trifluoracetat	59,3 ± 3,2
175	3	22	509,2	Trifluoracetat	67,4 ± 3,9
176	4	22	510,2	Trifluoracetat	57,6 ± 7,1
177	5	22	494,2	Trifluoracetat	53,7 ± 4,3
178	3	23	509,2	Trifluoracetat	64,1 ± 3,2
179	4	23	510,2	Trifluoracetat	62,2 ± 8,6
180	5	23	494,2	Trifluoracetat	52,4 ± 6,9
181	3	24	586,2	Trifluoracetat	66,2 ± 1,6
182	4	24	587,1	Trifluoracetat	57,6 ± 7,1
183	5	24	571,2	Trifluoracetat	53,7 ± 4,3
184	3	25	564,2	Trifluoracetat	64,1 ± 3,2
185	4	25	565,2	Trifluoracetat	45,1 ± 2,6
186	5	25	549,2	Trifluoracetat	41,1 ± 8,2
187	3	26	517,2	Trifluoracetat	45,1 ± 1,5
188	4	26	518,2	Trifluoracetat	38,3 ± 5,7
189	5	26	502,2	Trifluoracetat	35,1 ± 5,2
190	3	27	535,2	Trifluoracetat	54,5 ± 3,3
191	4	27	536,2	Trifluoracetat	49,5 ± 1,5
192	5	27	520,2	Trifluoracetat	40,3 ± 6,9
193	3	28	543,2	Trifluoracetat	73,5 ± 3,2
194	4	28	544,2	Trifluoracetat	56,6 ± 4,2

195	5	28	528,2	Trifluoracetat	48,1 ± 3,8
196	3	29	518,2	Trifluoracetat	74,4 ± 3,3
197	4	29	519,2	Trifluoracetat	67,7 ± 2,7
198	5	29	503,2	Trifluoracetat	48,1 ± 6,5
199	27	29	519,3	Trifluoracetat	83,0 ± 4,0
200	30	29	518,2	Trifluoracetat	59,5 ± 3,7
201	31	29	517,2	Trifluoracetat	26,8 ± 4,2
202	3	30	475,2	Trifluoracetat	59,1 ± 6,0
203	4	30	476,2	Trifluoracetat	57,8 ± 3,1
204	3	37	580,2	Trifluoracetat	67,6 ± 4,0
205	3	31	518,2	Trifluoracetat	70,3 ± 0,3
206	4	31	519,2	Trifluoracetat	64,2 ± 8,1
207	27	31	519,2	Trifluoracetat	70,5 ± 4,9
208	3	32	510,2	Trifluoracetat	92,4 ± 7,3
209	4	32	511,2	Trifluoracetat	88,3 ± 8,0
210	5	32	*	Trifluoracetat	89,1 ± 2,7
211	27	32	511,2	Trifluoracetat	88,5 ± 9,3
212	5	33	484,7	Trifluoracetat	68,9 ± 3,1
213	27	33	500,2	Trifluoracetat	63,0 ± 3,2
214	30	33	517,2	Trifluoracetat	42,4 ± 9,4
215	31	33	535,2	Trifluoracetat	28,1 ± 4,5
216	3	34	533,2	Trifluoracetat	85,4 ± 4,9
217	5	34	518,2	Trifluoracetat	76,2 ± 8,3
218	3	35	551,2	Trifluoracetat	76,5 ± 1,7
219	5	35	536,2	Trifluoracetat	50,4 ± 6,3
220	3	36	500,3	Trifluoracetat	56,0 ± 2,9
221	5	36	484,2	Trifluoracetat	40,8 ± 8,3
222	4	37	581,2	Trifluoracetat	59,0 ± 10,0
223	3	38	570,2	Trifluoracetat	63,7 ± 3,1
224	4	38	571,2	Trifluoracetat	37,0 ± 0,3
225	3	39	571,2	Trifluoracetat	59,5 ± 4,3
226	4	39	572,2	Trifluoracetat	37,8 ± 9,2
227	30	40	535,2	Trifluoracetat	51,3 ± 10,8
228	31	40	535,2	Trifluoracetat	28,9 ± 3,4
229	5	41	468,2	Oksalat	34,7 ± 4,3
230	5	42	468,2	Oksalat	30,8 ± 6,0
231	3	43	505,2	Trifluoracetat	65,9 ± 4,2
232	5	43	490,2	Trifluoracetat	37,4 ± 4,3
233	3	44	523,2	Trifluoracetat	71,0 ± 4,7
234	5	44	508,2	Trifluoracetat	44,0 ± 4,4
235	3	45	*	Trifluoracetat	60,5 ± 5,6
236	5	45	474,2	Trifluoracetat	36,8 ± 1,6
237	3	46	507,2	Trifluoracetat	57,7 ± 1,1
238	5	46	492,2	Trifluoracetat	47,6 ± 2,4
239	41	4	501,2	Hidroklorid	49,8 ± 4,5
240	41	5	519,2	Hidroklorid	65,7 ± 3,8
241	41	12	501,2	Hidroklorid	47,0 ± 2,5
242	41	29	519,2	Hidroklorid	55,9 ± 4,0
243	41	33	500,2	Hidroklorid	47,9 ± 3,5
244	41	40	518,2	Hidroklorid	66,6 ± 5,7
245	41	34	534,2	Hidroklorid	56,1 ± 2,9
246	41	35	552,2	Hidroklorid	52,1 ± 2,4
247	41	2	501,2	Hidroklorid	45,4 ± 3,4
248	41	3	519,2	Hidroklorid	47,5 ± 4,8
249	41	10	553,2	Hidroklorid	35,9 ± 2,9
250	41	38	571,2	Hidroklorid	31,6 ± 3,1
251	41	39	572,2	Hidroklorid	33,4 ± 5,7
252	41	27	536,2	Hidroklorid	38,4 ± 3,8
253	41	18	552,2	Hidroklorid	37,6 ± 2,7

254	41	16	578,2	Hidroklorid	50,5 ± 0,8
255	41	22	510,2	Hidroklorid	41,4 ± 3,9
256	41	14	477,3	Hidroklorid	50,6 ± 1,8
257	41	13	477,2	Hidroklorid	49,9 ± 3,4
258	41	43	506,2	Hidroklorid	48,4 ± 5,6
259	41	44	524,2	Hidroklorid	54,1 ± 3,9
260	41	45	490,2	Hidroklorid	38,2 ± 2,0
261	41	46	508,2	Hidroklorid	52,3 ± 6,6
262	43	5	530,2	Dihidroklorid	63,6 ± 4,3
263	17	4	486,6	Hidroklorid	64,3 ± 9,6
264	17	2	486,6	Hidroklorid	39,4 ± 10,1
265	17	10	535,7	Hidroklorid	42,7 ± 9,4
266	17	31	501,6	Hidroklorid	36,7 ± 6,8
267	17	36	486,6	Hidroklorid	37,1 ± 2,5
268	17	12	483,6	Hidroklorid	54,6 ± 8,2
269	17	9	500,6	Hidroklorid	41,3 ± 4,2
270	17	40	500,6	Hidroklorid	56,4 ± 8,3
271	45	5	526,6	Hidroklorid	39,0 ± 0,6
272	45	3	526,6	Hidroklorid	35,7 ± 2,8
273	46	5	529,6	Slobodna baza	40,3 ± 0,5
274	46	3	529,6	Slobodna baza	38,8 ± 1,4
275	47	5	514,6	Hidroklorid	47,0 ± 1,4
276	47	3	514,6	Hidroklorid	53,8 ± 2,0
277	48	3	536,6	Hidroklorid	42,3 ± 11,1
278	48	5	536,6	Hidroklorid	27,5 ± 2,7
279	49	3	536,6	Hidroklorid	17,0 ± 2,7
280	49	5	536,6	Hidroklorid	38,4 ± 5,1
281	50	3	554,6	Hidroklorid	15,6 ± 0,1
282	50	5	554,6	Hidroklorid	17,4 ± 2,1
283	51	3	554,6	Hidroklorid	<10
284	51	5	554,6	Hidroklorid	10,8 ± 0,3
285	3	2	500,2	Oksalat	24,6 ± 3,8
286	3	33	499,1	Trifluoracetat	72,1 ± 4,5
287	5	30	*	Trifluoracetat	39,9 ± 4,9
288	5	37	*	Trifluoracetat	52,9 ± 7,4
289	5	47	468,2	Oksalat	37,4 ± 7,2
290	5	48	468,2	Hidroklorid	22,7 ± 1,7
291	5	49	468,2	Hidroklorid	18,4 ± n = 1
292	52	4	503,3	Trifluoracetat	43,5 ± 9,8
293	52	5	521,3	Trifluoracetat	50,1 ± 5,6
294	52	12	503,3	Trifluoracetat	43,9 ± 4,4
295	52	33	502,3	Trifluoracetat	39,7 ± 8,7
296	52	40	520,2	Trifluoracetat	47,9 ± 4,4
297	21	12	485,3	Hidroklorid	74,5 ± 6,7
298	21	31	503,4	Hidroklorid	54,5 ± 0,8
299	21	9	502,4	Hidroklorid	45,9 ± 3,9
300	21	36	485,3	Hidroklorid	52,2 ± 5,9
301	21	40	502,4	Hidroklorid	69,2 ± 1,2
302	39	3	536,3	Hidroklorid	12,8 ± n = 1
303	40	5	502,4	Hidroklorid	67,9 ± 6,1
304	40	10	536,3	Hidroklorid	44,8 ± 4,9
305	40	2	484,3	Hidroklorid	68,8 ± 6,5
306	40	4	484,4	Hidroklorid	82,4 ± 4,0
307	40	12	484,3	Hidroklorid	74,4 ± 1,8
308	32	5	503,3	Hidroklorid	71,2 ± 5,8
309	54	3	503,3	Hidroklorid	67,1 ± 1,2
310	54	5	503,3	Hidroklorid	72,7 ± 3,4
311	54	2	485,2	Trifluoracetat	51,5 ± 1,7
312	54	4	485,4	Trifluoracetat	59,8 ± 3,1

313	53	5	535,9	Trifluoracetat	29,3 ± 4,1
314	60	12	518,3	Trifluoracetat	42,0 ± 2,0
315	60	29	535,9	Trifluoracetat	39,9 ± 2,5
316	60	40	535,3	Trifluoracetat	58,8 ± 3,1
317	56	40	535,2	Trifluoracetat	56,4 ± 5,0
318	56	33	517,2	Trifluoracetat	41,8 ± 3,8
319	56	12	518,2	Trifluoracetat	49,9 ± 3,9
320	56	5	536,2	Trifluoracetat	51,4 ± 2,1
321	56	4	518,2	Trifluoracetat	42,5 ± 2,3
322	57	4	552,1	Trifluoracetat	27,6 ± 3,9
323	57	5	570,1	Trifluoracetat	33,8 ± 3,8
324	57	12	570,2	Trifluoracetat	38,5 ± 6,7
325	57	33	569,2	Trifluoracetat	31,6 ± 7,8
326	57	40	569,2	Trifluoracetat	30,4 ± 2,1
327	4	46	508,2	Trifluoracetat	56,7 ± 2,1
328	4	43	506,1	Trifluoracetat	57,4 ± 6,5
329	4	44	524,2	Trifluoracetat	60,2 ± 3,0
330	4	45	490,2	Trifluoracetat	55,9 ± 2,8
331	58	4	518,2	Hidroklorid	72,9 ± 2,0
332	58	5	537,2	Hidroklorid	80,6 ± 2,4
333	58	12	518,2	Hidroklorid	72,4 ± 3,0
334	58	33	517,0	Hidroklorid	77,8 ± 3,0
335	59	4	501,2	Hidroklorid	66,5 ± 1,8
336	59	5	519,2	Hidroklorid	68,8 ± 2,4
337	59	12	501,2	Hidroklorid	52,8 ± 3,7
338	59	33	500,2	Hidroklorid	65,5 ± 3,9
339	63	5	502,3	Hidroklorid	40,5 ± 1,2
340	43	3	530,3	Dihidroklorid	28,1 ± 2,3
341	63	3	502,3	Slobodna baza	46,2 ± 6,3
342	3	34	533,2	Hidroklorid	Nije testirano
343	5	34	518,2	Hidroklorid	Nije testirano
344	27	5	519,2	Hidroklorid	Nije testirano
345	64	5	576,1	Oksalat	72,1 ± 4,2
346	64	29	576,1	Oksalat	57,3 ± 6,3
347	65	5	543,3	Hidroklorid	84,8 ± 3,4
348	66	5	532,3	Trifluoracetat	72,6 ± 5,5
349	67	5	543,3	Trifluoracetat	57,4 ± 3,3
350	68	5	532,3	Trifluoracetat	45,8 ± 1,9
351	69	5	543,3	Trifluoracetat	64,3 ± 1,3
352	70	5	532,0	Trifluoracetat	68,5 ± 2,5
353	73	5	597,3	Hidroklorid	96,5 ± 9,7
354	74	5	502,4	Hidroklorid	73,5 ± 2,5
355	32	31	503,3	Trifluoracetat	66,6 ± 3,3
356	54	9	502,4	Trifluoracetat	65,2 ± 1,9
357	54	31	503,2	Trifluoracetat	65,4 ± 2,6
358	54	40	502,1	Trifluoracetat	68,4 ± 1,5
359	72	3	517,6	Trifluoracetat	31,2 ± 4,4
360	72	5	517,3	Trifluoracetat	49,9 ± 3,5
361	32	9	502,4	Trifluoracetat	70,1 ± 2,2
362	54	12	485,3	Trifluoracetat	56,2 ± 2,9
363	54	36	485,3	Trifluoracetat	50,1 ± 4,9
364	32	36	485,0	Trifluoracetat	69,2 ± 2,5
365	32	40	502,0	Trifluoracetat	80,2 ± 5,6
366	71	3	517,2	Trifluoracetat	47,9 ± 3,5
367	71	5	517,2	Trifluoracetat	69,5 ± 4,6
368	71	2	499,3	Trifluoracetat	48,4 ± 2,5
369	71	4	499,4	Trifluoracetat	59,3 ± 3,1

* Priprava produkta koji nije potvrđen s MSA

Reprezentativni postupak 4: Suzuki vezanjePostupak 4 (a)

- 5 Spoj formule V (6,4 mmol) otopi se u 50 ml bezvodnog dioksana i dobro isplahne argonom. Paladij (0) tetrakis(trifenilfosfin) (750 mg, 0,64 mmol) se doda u struji argona i miješa na sobnoj temperaturi dok smjesa ne ostane homogena. Bistra se otopina razdjeli u dva alikvota od po 2 ml, te se u svaku epruvetu doda se 2 ekvivalenta arilborne kiseline formule IV i 500 μ l 2M vodene otopine natrijevog karbonata u struji argona. Epruvete se začepi i zagrijavaju u mikrovalnoj pećnici (MLS ETOS 1600) tijekom 35 minuta na 100°C i 1000W. Nakon potpune konverzije uzorci se
- 10 razrijede s 2 ml vode i ekstrahiraju s 3 ml diklormetana. Ekstrakcije se ponovi s 2 ml diklormetana. Organske se otopine spoje i suše na natrijevom sulfatu. Organski se filtrat tretira s prethodno tretiranim Amberlyst 15 (3 do 4 g svaki). (Prije uporabe Amberlyst 15 se prethodno ispere diklormetanom, etanolom, te ponovno diklormetanom dok filtrat ne postane bezbojan). Suspenzije se mučkaju tijekom 30 minuta na mućkalici i filtriraju. Amberlyst se opetovano ispere sa smjesom diklormetan/etanol 1:1 (4 $\times$ 3 ml), te tada ponovno tretira sa smjesom diklormetan/amonijak u etanolu 1:1.
- 15 Dobivena se smola tretira s amonijakom etanolu preko noći. Spoje se alkalni filtrati i upare.

Postupak 4 (b)

- Smjesa aril halida formule V (1,2 mmol), borne kiseline formule IV (2,4 mmol), paladija (0) tetrakis(trifenilfosfina) (0,06 mmol), te 2M vodene otopine natrijevog karbonata (1,5 ml) u dioksanu (20 ml) zagrijava se preko noći na 100°C u začepjenoj epruveti. Smjesa se izlije na vodu i ekstrahira dva puta etilacetatom. Spojeni se organski slojevi isperu otopinom soli, suše na natrijevom sulfatu, te ukoncentriraju uz sniženi tlak. Konačni produkti pripremljeni pomoću Suzuki vezanja mogu se pročistiti pomoću kromatografije na normalnoj fazi (silikagel, diklormetan/amonijak u etanolu) čime se dobivaju slobodne baze ili kromatografije na reverznoj fazi (acetonitril/0,1% trifluoroktana kiseline ili 0,01% HCl u vodi) čime se dobivaju trifluoracetatne ili hidrokloridne soli. Konačni produkti koji postoje u obliku soli mogu se
- 25 također pripremiti u separatnom stupnju stvaranja soli pomoću otapanja slobodne baze u etanolu ili diklormetanu, te tretiranjem otopine kiselinom, npr. HCl u etanolu. Uklanjanjem svih hlapivih tvari rezultira dobivanjem željene soli.

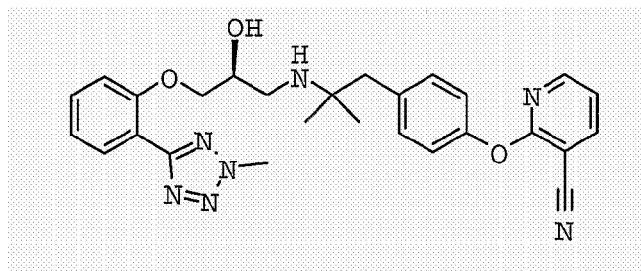
- Tablica u nastavku prikazuje reprezentativne kombinacije aril halida i bornih kiselina koje reagiraju kao što je opisano u gorjem dijelu. Priprava željenog produkta potvrđuje se pomoću masene spektralne analize (MSA). Emax $\pm$ podaci o srednjoj standardnoj pogrešci (SEM), koji se razmatraju u dijelu "Prikazivanje funkcija", koji slijedi u nastavku, također su uključeni za navedene spojeve ako su dostupni.
- 30 Emax vrijednosti predstavljaju srednju vrijednost od najmanje 3 probe osim ako nije drukčije naznačeno.

Tablica 10

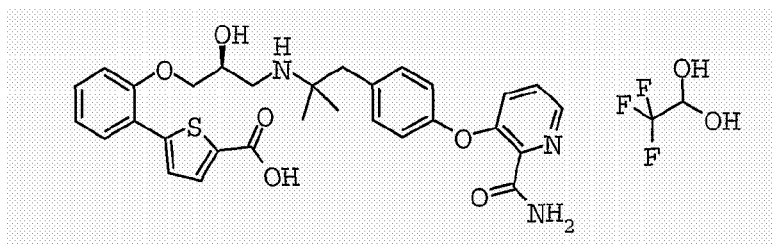
35

Npr.	Aril halid	Borna kiselina	MSA	Oblik soli	Emax (%) $\pm$ SEM
370	2	1	552,3	Slobodna baza	40,3 $\pm$ 2,8
371	3	1	534,2	Slobodna baza	38,9 $\pm$ 3,9
372	4	1	552,3	Slobodna baza	56,3 $\pm$ 4,8
373	1	2	495,7	Slobodna baza	29,0 $\pm$ 6,8
374	2	2	513,5	Slobodna baza	49,3 $\pm$ 0,3
375	3	2	495,8	Slobodna baza	35,1 $\pm$ 7,3
376	4	2	513,5	Slobodna baza	48,2 $\pm$ 6,7
377	5	2	547,2	Di-hidroklorid	33,0 $\pm$ 4,2
378	1	3	500,5	Slobodna baza	60,2 $\pm$ 3,2
379	2	3	518,5	Slobodna baza	37,7 $\pm$ 1,6
380	3	3	500,3	Slobodna baza	57,4 $\pm$ 4,1
381	4	3	518,3	Trifluoracetat	58,5 $\pm$ 6,9
382	5	3	552,3	Slobodna baza	32,3 $\pm$ 1,9
383	5	10	552,1	Slobodna baza	52,1 $\pm$ 5,4
384	1	4	550,6	Slobodna baza	45,4 $\pm$ 5,6
385	2	4	568,3	Slobodna baza	43,1 $\pm$ 4,3
386	3	4	550,7	Slobodna baza	46,9 $\pm$ 6,7
387	4	4	568,2	Trifluoracetat	78,7 $\pm$ 14,9
388	1	5	495,8	Slobodna baza	<10
389	2	5	513,5	Slobodna baza	20,3 $\pm$ 2,0
390	3	5	495,8	Slobodna baza	14,4 $\pm$ 1,7
391	4	5	513,5	Slobodna baza	22,5 $\pm$ 1,5
392	5	5	547,4	Dihidroklorid	17,6 $\pm$ 0,4

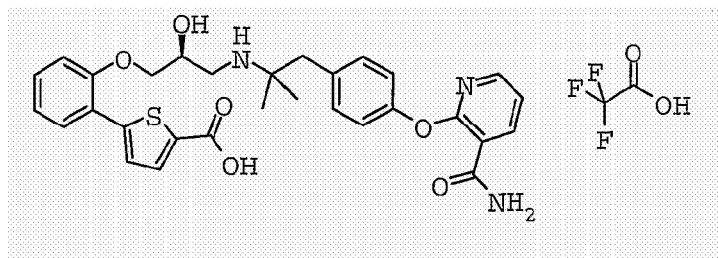
393	5	6	586,0	Hidroklorid	50,0 ± 3,6
394	5	7	594,3	Hidroklorid	76,9 ± 5,0
395	5	8	536,3	Hidroklorid	46,6 ± 5,9
396	5	9	566,1	Hidroklorid	50,5 ± 1,9
397	6	10	518,4	Hidroklorid	29,9 ± 4,4
398	6	3	518,4	Hidroklorid	22,1 ± 1,7
399	7	10	536,3	Hidroklorid	37,3 ± 3,7
400	7	3	536,3	Hidroklorid	26,0 ± 3,5
401	8	10	518,4	Hidroklorid	46,3 ± 6,8
402	8	3	518,4	Trifluoroacetat	31,1 ± 3,3
403	9	10	536,3	Hidroklorid	57,9 ± 11,2
404	9	3	536,3	Hidroklorid	40,4 ± 7,8
405	1	9	514,3	Hidroklorid	64,4 ± 7,1
406	1	6	534,0	Trifluoroacetat	55,8 ± 7,1
407	1	7	542,2	Hidroklorid	79,7 ± 7,6
408	1	8	484,3	Hidroklorid	74,0 ± 6,5
409	2	9	532,2	Hidroklorid	71,3 ± 3,9
410	2	6	552,3	Hidroklorid	76,0 ± 5,0
411	2	7	560,3	Trifluoroacetat	78,2 ± 9,9
412	2	8	502,4	Hidroklorid	74,4 ± 7,0
413	3	9	514,3	Hidroklorid	66,9 ± 9,2
414	3	6	534,3	Trifluoroacetat	65,7 ± 11,4
415	3	7	542,3	Trifluoroacetat	80,6 ± 5,7
416	3	8	484,3	Hidroklorid	68,9 ± 6,7
417	4	9	532,2	Hidroklorid	79,3 ± 2,4
418	4	6	552,4	Hidroklorid	74,4 ± 6,5
419	4	7	560,2	Trifluoroacetat	87,5 ± 1,8
420	4	8	502,4	Hidroklorid	78,9 ± 2,3
421	10	3	517,3	Hidroklorid	53,4 ± 6,9
422	10	9	531,3	Hidroklorid	60,1 ± 8,2
423	10	6	551,4	Hidroklorid	63,1 ± 4,7
424	10	7	559,1	Hidroklorid	71,2 ± 7,9
425	10	8	501,3	Hidroklorid	67,1 ± 3,0
426	11	3	517,3	Hidroklorid	61,0 ± 7,1
427	11	9	531,3	Hidroklorid	72,4 ± 6,9
428	11	6	551,3	Hidroklorid	75,5 ± 6,9
429	11 ~	7	559,3	Trifluoroacetat	84,7 ± 12,3
430	11	8	501,3	Hidroklorid	77,4 ± 9,0
431	12	3	500,3	Hidroklorid	50,3 ± 7,8
432	12	9	514,3	Hidroklorid	60,7 ± 8,4
433	12	6	534,2	Hidroklorid	56,5 ± 11,0
434	12	7	542,3	Trifluoroacetat	73,1 ± 5,1
435	12	8	484,3	Hidroklorid	61,4 ± 6,1
436	13	3	518,4	Hidroklorid	57,5 ± 12,0
437	13	9	532,2	Hidroklorid	72,0 ± 10,5
438	13	6	552,3	Hidroklorid	64,3 ± 12,4
439	13	7	560,1	Trifluoroacetat	75,0 ± 9,6
440	13	8	502,4	Hidroklorid	73,4 ± 4,4
441	14	3	500,3	Hidroklorid	64,2 ± 7,0
442	14	9	514,3	Hidroklorid	61,5 ± 3,0
443	14	6	534,2	Hidroklorid	56,1 ± 11,2
444	14	7	542,3	Trifluoroacetat	83,8 ± 11,4
445	14	8	484,3	Hidroklorid	74,5 ± 14,1

Primjer 447

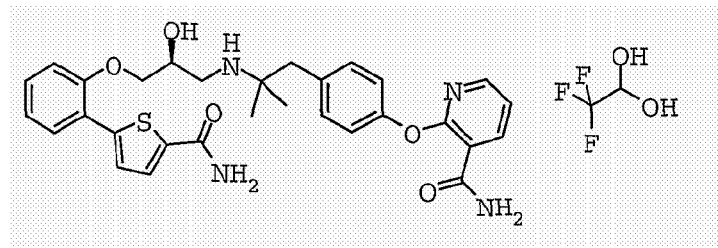
Otopina Amina 4 (300 mg, 1,130 mmol) i trimetilsilil acetamida (TMSA) (210 mg, 1,614 mmol) otopi se u acetonitrilu (1,5 ml) i miješa tijekom 30 minuta. U tu se otopina doda Epoksid 62 (250 mg, 1,076 mmol) u acetonitrilu (3 ml) i iterbij triflat (13 mg, 0,215 mmol). Otopina se zagrijava na 80°C tijekom 24 sata i ukoncentrira uz podtlak. Nastala se krutina pročisti pomoću flash kromatografije na stupcu (99% diklormetan: 1% metanol gradient do 95% diklormetan: 5% metanol kao eluens) čime se dobiva 135 mg naslovnog spoja (25%). FDMS m/e = 500 (M^+ +1). Emax ($\pm$ SEM) = 74,5 (4,0).

Primjer 448

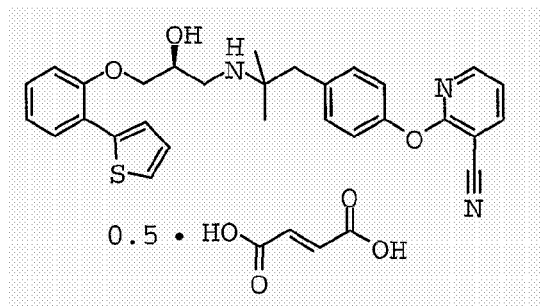
Spoj iz Primjera 346 se hidrolizira s 1,0 ekvivalentom litijevog hidroksida (1M) u tetrahidrofuranu na sobnoj temperaturi preko noći, a nakon toga ukoncentrira do sirovog ostatka, koji se pročisti pomoću HPLC, u obliku soli trifluoroctene kiseline, kao što je gore opisano u Reprezentativnom postupku 2 i 3. MS 562,2. Emax (SEM) = 79,9 (5,5).

Primjer 449

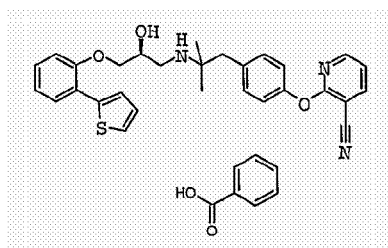
Naslovni se spoj pripravi iz spoja navedenog u Primjeru 345 kao što je opisano u Primjeru 448. MS 562,2. Emax ($\pm$ SEM) = 74,2 (2,2).

Primjer 450

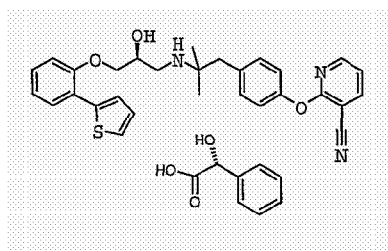
Spoj iz Primjera 345 u dimetilformamidu tretira se s 1,0 ekvivalentom natrijevog etoksida i 4,0 ekvivalenta formamida. Smjesa se zagrijava do 100°C tijekom 4 sata, ohladi na sobnu temperaturu i tada ukoncentrira. Ostatak se pročisti pomoću HPLC, te se dobiva sol trifluoroctene kiseline kao što je gore opisano u Reprezentativnim postupcima 2 i 3. MS 561,2. Emax ($\pm$ SEM) = 67,4 (21).

Primjer 451

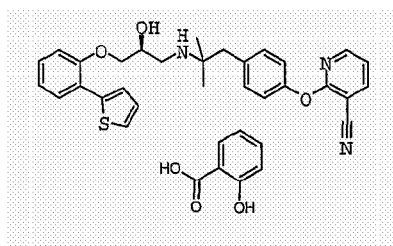
Spoj iz Primjera 50 (250 mg) i 0,5 molarnih ekvivalenata (29 mg) mravlje kiseline suspendiraju se u 5 ml etanola denaturiranog toluenom, te se smjesa blago zagrijava kako bi došlo do otapanja. Nakon oko pet minuta, otopina počinje precipitirati. Održava se temperatura kristalne smjese na temperaturi kristalizacije (56-57°C) oko jedan sat. Tada se isključi izvor zagrijavanja i smjesa se ohladi uz miješanje preko noći. Doda se etanol denaturiran toluenom (2 ml) i krutina se izolira pomoću vakuum filtriranja. Ostatak nakon filtriranja ispere se s etanolom denaturiranim s toluenom (5 ml), te se suši na zraku čime se dobiva 230 mg naslovnog spoja. t.t. = 147-149°C (mjereno diferencijalnom skaning kalorimetrijom (DSC) uz brzinu skaniranja od 10°C/minuti).

Primjer 452

Spoj iz Primjera 50 (57,7 mg) otopi se u 2,5 ml apsolutnog etanola i otopina se miješa na sobnoj temperaturi. U otopinu koja se miješa doda se benzojeva kiselina (1 ekvivalent, 14,1 mg) otopljena u 200 mikrolitara metanola. Nastala se smjesa miješa na sobnoj temperaturi tijekom 3,5 do 4 sata. Dolazi do taloženja nakon oko 30-60 minuta. Talog se izolira pomoću vakuum filtriranja i ostatak se nakon filtriranja sakupi, te suši na zraku preko noći. t.t. = 148-150°C (mjereno pomoću DSC uz brzinu skaniranja od 5°C/minuti).

Primjer 453

Spoj iz Primjera 50 (200 mg) otopi se u 1 ml acetona i otopina se miješa na sobnoj temperaturi. U otopinu koja se miješa doda se R-bademova kiselina (1 ekvivalent, 61 mg) u acetonu (1 ml). Nastala smjesa miješa se na sobnoj temperaturi i talog se izolira vakuum filtriranjem. Ostatak nakon filtriranja se sakupi i suši na zraku preko noći. t.t. = 138-140 °C (mjereno pomoću DSC uz brzinu skaniranja od 5°C/minuti).

Primjer 454

Spoj iz Primjera 50 (106 mg) otopi se u 1 ml etilacetata i otopina se miješa na sobnoj temperaturi. U otopinu koja se miješa doda se salicilna kiselina (1 ekvivalent, 29 mg) u 150 mikrolitara metanola). Nastala se smjesa miješa na sobnoj

temperaturi, te nakon toga zagrijava do 50°C. Heksan se dodaje u smjesu kao antisolvans na povišenoj temperaturi do točke magljenja (aproximativno 1 ml etilacetat: 1 ml heksan). Smjesa se polako ohladi do sobne temperature. Talog se izolira vakuum filtriranjem, a ostatak nakon filtriranja se sakupi i suši na zraku preko noći. t.t. = 124°C (maksimalni pik) (mjereno pomoću DSC uz brzinu skeniranja od 5°C/minuti).

Pokazivanje funkcije

Geni koji kodiraju humani β_1 -adrenergički receptor (*Frielle i suradnici, Proc. Natl. Acad. Sci.*, 84: 79207924, 1987), humani β_2 -adrenergički receptor (*Kobika i suradnici, Proc. Natl. Acad. Sci.*, 84: 46-50, 1987, *Emorine i suradnici, Proc. Natl. Acad. Sci.*, 84: 6995-6999, 1987) i humani β_3 adrenergički receptor (*Granneman i suradnici, Molecular Pharmacology*, 44 (2): 264-70, 1993) pojedinačno su supklonirani u phd ekspresijski vektor (*Grinnell i suradnici, Bio/Technology*, 5: 1189-1192, 1987) i transfektirani u DXB-11 staničnu liniju ovarija kineskog hrčka (CHO) pomoću postupka precipitacije kalcijevog fosfata. Stabilne transfektirane stanice rastu do 95% konfluentnosti u 95% Dulbeccovom modificiranom Eagleovom mediju (DMEM), 5% fetalnom govedem serumu i 0,01% prolinu. Medij se ukloni i stanice se isperu s fosfatnim puferom (pH 7,4) otopinom soli (bez magnezija i kalcija). Tada se stanice odstranjuju disocijacijskom otopinom za stanice koja je bez enzima (Specialty Media, Lavallete, New Jersey), te im se da oblik peleta pomoću centrifugiranja.

Stanice iz pojedinih gornjih staničnih nizova se ponovno suspendiraju i stave u (20.000/jažici) u ploču s 96jažica. Stanice se inkubiraju na 37°C s reprezentativnim spojevima izuma tijekom 20 minuta u puferu (Hankova izbalansirana slana otopina, 10 mM HEPES, 0,1% BSA, 1 mM L-askorbinske kiseline, 0,2% dimetil sulfoksida, 1 mM 3-izobutil-1-metilksantina, pH 7,4). Nakon zaustavljanja inkubacije s puferom za prekidanje (50 mM Na acetat, 0,05% Triton X-100, pH 5,8), odredi se razina c-AMP određivanjem scintillation proximity assay (SPA; Scintillation Proximity Assay = Proba homogenosti mjerenjem scintilacije radionuklidom obilježenog uzorka) uporabom modifikacije komercijalno dostupnog c-AMP kita (Amersham, Arlington Heights, IL) sa zečjim anti-cAMP antitijelima (ICN Biomedicals, Aurora, Ohio) u kitu.

Krivulje odgovora sigmoidalne doze, cjelokupnog određivanja staničnih receptora vezanog c-AMP vezani su uz logističku jednadžbu od četiri parametra uporabom nelinearne regresije: $y = \frac{(a-d)/(1+(Doza/c)^b) + d}{1+(Doza/c)^b}$ gdje su a i d reakcije na nultu i maksimalnu dozu, b je faktor zakrivljenosti, a c je EC_{50} Eho kao što je prethodno opisano (*DeLean i suradnici, Am. J. Physiol.*, 235, E97-E102, 1978). EC_{50} određuje se kao koncentracija koja proizvodi 50% maksimalnog odgovora na svaki agonist.

Izoproterenol je prihvaćen u struci kao neselektivni β_3 agonist i ima široku uporabu kao poredbena supstanca prilikom evaluacije aktivnosti spojeva. Vidjeti *Trends u Farm. Sci.*, 15: 3, 1994. % intrinzične aktivnosti ($Emax$) reprezentativnih spojeva izuma određen je u odnosu na izoproterenol pomoću maksimalnog odgovora spoja podijeljenog s maksimalnim vremenima odgovora 100 izoproterenola.

In vitro atrijska tahikardija kod štakora

Mušjaci štakora (250-350 g) (Harlan Sprague Dawley, Indianapolis, Indiana, USA) ubijeni su zakretanjem cerviksa. Izvade se srca, te se lijeva i desna atrijska odvoje i montiraju pomoću konca u kupelji za tkivo koje sadržavaju 10 ml modificirane Krebove otopine. Početna napetost u mirovanju je 1,5-2,0 g na početku pokusa (*Naumyn-Schmied Arch. Pharmacol.*, 320: 145, 1982). Tkiva se izjednačavaju oko 30 minuta uz snažnu oksigenaciju prije izlaganja djelovanju spoja izuma.

Kako bi se evaluirala sposobnost ispitivanih spojeva da pojačaju brzinu rada srca, kumulativno se dodaju reprezentativni spojevi ovog izuma kada atrijska brzina dosegne stabilno stanje nakon prethodnog dodavanja. Dodavanje spoja se nastavlja sve dok ne prestane daljnje povećanje atrijske brzine ili dok se ne dosegne koncentracija od 10^{-4} M. Povećanje otkucaja po minuti (bpm) mjeri se za svaku koncentraciju ispitivanog spoja pomoću BioPac System-a (*Br. J. of Pharmacol.*, 126: 1018-1024, 1999).

Pogodnosti

Kao agonist β_3 receptora, spoj ovog izuma pogodan je za liječenje stanja kod ljudi i životinja kod kojih se pokazalo da β_3 receptor ima važnu ulogu. Bolesti, poremećaji ili stanja za koje su spojevi ovog izuma pogodni glede liječenja ili prevencije uključuju bez ograničenja slijedeće: (1) dijabetes melitus, (2) hiperglikemiju, (3) pretilost, (4) hiperlipidemiju, (5) hipertrigliceridemiju, (6) hiperkolesterolemiju, (7) aterosklerozu koronarnih, cerebrovaskularnih i perifernih arterija, (8) gastrointestinalne poremećaje uključujući peptidni ulkus, ezofagijalne, gastro-duodenalne, (uključujući i one koje uzrokuje *H. pylori*), intestinalne ulceracije (uključujući upalu crijeva, ulcerozni kolitis, Crohnovu bolest i proktitis) gastrointestinalne ulceracije, (9) neurogenu upalu dišnih putova uključujući kašalj, te astmu (10)

depresiju, (11) bolesti prostate kao što su benigna hiperplazija prostate, (12) sindrom iziritiranih crijeva i ostale poremećaje koji zahtijevaju smanjeni motilitet probavnog trakta, (13) dijabetisku retinopatiju, (14) neuropatsku disfunkciju mjehura (15) povišeni intraokularni tlak i glaukom i (16) dumping sindroma nespecifične dijareje.

- 5 Kod liječenja životinja spojevi ovog izuma pogodni su za povećanje tjelesne težine i/ili poboljšanje efikasnosti iskorištenja hrane i/ili povećanje mase tijela bez udjela masnoća i/ili smanjenja mortaliteta novorođenčadi i povećanje postnatalnog preživljavanja.

Formulacija

10

Pogodno je da spoj formule I bude formuliran u jediničnoj dozi prije primjene. Stoga je slijedeća izvedba ovog izuma farmaceutski formulacija koja sadržava spoj formule I i farmaceutsko punilo.

15

Ovdje navedene farmaceutske formulacije pripremaju se pomoću poznatih postupaka uporabom dobro poznatih i jednostavno dostupnih sastojaka. Kod pripreme formulacije ovog izuma djelatna se tvar (spoj formule I) obično se miješa s punilom, ili razrijedi pomoću punila, ili je pak uključena u punilo koje može biti u obliku kapsule, vrećice, papira ili nekog drukčijeg spremnika.

20

Kada punilo služi kao diluens, može biti u obliku krutine, polukrutine ili tekućine koji služe kao vehikl, ekscipijens ili medij za djelatnu tvar. Stoga, pripravci mogu biti u obliku tableta, pilula, praška, dražeja, strip vrećica, vafila, eliksira, suspenzija, emulzija, otopina, sirupa, aerosola (u obliku krutine ili u tekućem mediju), mekih i tvrdih želatinskih kapsula, supozitorija, sterilnih injekcijskih otopina i sterilnih prašaka.

25

U primjere odgovarajućih punila, ekscipijensa, te diluensa uključeni su laktoza, dekstroza, saharoza, sorbitol, manitol, škrobovi, akacija, kalcijev fosfat, alginati, tragakant, želatina, kalcijev silikat, mikrokristalinična celuloza, polivinilpirolidon, celuloza, vodeni sirup, metilceluloza, metil i propilhidroksibenzoati, talk, magnezijev stearat i mineralno ulje. Nadalje, formulacije mogu uključivati lubrikante, ovlaživače, emulgatore, sredstva za suspendiranje, konzervanse, sladila ili arome. Pripravci izuma mogu biti tako formulirani da se postiže brzo, postupno ili odgođeno otpuštanje djelatne tvari nakon primjene na pacijentu.

30

Primjeri formulacija

Formulacija 1

35 Tablete

Sastojak	Količina (mg/tableti)
Djelatna tvar	5 - 500
Celuloza, mikrokristalinična	200 - 650
Silicijev dioksid, dispergirani	10 - 650
Stearinska kiselina	5 - 15

Sastojci se melju i komprimiraju kako bi se napravile tablete.

40 **Formulacija 2**

Suspenzije

Sastojak	Količina (mg/5 ml)
Djelatna tvar	5-500 mg
Natrijeva karboksimetilceluloza	50 mg
Sirup	1,25 mg
Benzojeva kiselina,	otopina 0,10 ml
Aroma	q.v.
Boja	q.v.
Pročišćena voda	do 5 ml

- 45 Medikament se propušta kroz sito veličine rupica U.S. br. 45, te miješa s natrijevom karboksimetilcelulozom i sirupom čime nastaje glatka pasta. Otopina benzojeve kiseline, aroma, te boja razrijede se s malo vode i dodaju uz miješanje. Tada se doda dovoljna količina vode čime se postiže zahtijevani volumen.

Formulacija 3

Intravenska otopina

Sastojak	Količina
Djelatna tvar	25 mg
Izotonična sol	1,000 ml

Otopina s gore navedenim sastojcima intravenski se primjenjuje na pacijentu brzinom od oko 1 ml po minuti.

Doza

Specifična doza primjenjuje se ovisno o određenim okolnostima koje su vezane uz pojedinu situaciju. Te okolnosti uključuju put primjene, prijašnju povijest bolesti primatelja, patološko stanje ili simptome koji se liječe, ozbiljnost stanja/simptome koji se liječe, te dob i spol primatelja. Prema tome, podrazumijeva se da terapijsku dozu koja se primjenjuje određuje liječnik s obzirom na relevantne okolnosti. Općenito, učinkovita minimalna dnevna doza spoja formule I je oko 5, 10, 15 ili 20 mg. Uobičajeno učinkovita maksimalna doza je oko 500, 100, 60, 50, ili 40 mg. Najčešće doza se kreće između 15 mg i 60 mg. Točna se doza može odrediti tako da se u skladu sa standardnom praksom u medicinskoj struci "doza titrira" primatelju; a to znači da se primjenjuje isprva niska doza spoja, te se doza postupno povećava dok se ne postigne željeni terapijski učinak.

Put primjene

Spojevi se mogu primijeniti pomoću različitih putova, u što se uključuju oralni, rektalni, transdermalni, supkutani, topički, intravenski, intramuskularni ili intranazalni putovi.

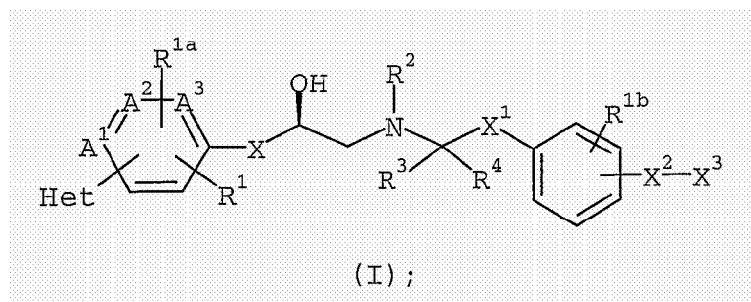
Kombinirana terapija

Spoj formule I može se uporabiti u kombinaciji s drugim djelatnim tvarima koje se rabe u liječenju/preveniji/suzbijanju ili poboljšanju bolesti ili uvjeta za koje su pogodni spojevi formule I. Takve druge djelatne tvari mogu se primijeniti putem i u količini koji se uobičajeno rabe u tu svrhu, istovremeno ili sekvencijalno sa spojem formule I. Kada se spoj formule I rabi istovremeno s jednom ili više drugih djelatnih tvari, preferira se farmaceutska jedinična doza koja sadržava uz spoj formule I takve druge djelatne tvari. Prema tome, farmaceutski pripravci ovog izuma uključuju one pripravke koji također sadržavaju jednu ili više drugih djelatnih tvari, kao dodatak spoju formule I. Primjeri drugih djelatnih tvari koje se mogu kombinirati sa spojem formule I, ili primijenite odvojeno ili u istim farmaceutskim pripravcima uključuju, no nisu ograničeni na:

- (a) senzibilizatore inzulina uključujući (i) PPARy agoniste kao što su glitazoni (npr. troglitazon, pioglitazon, englitazon, MCC-555, BRL49653 i slično), te spojeve objavljene u W097/27857, 97/28115, 97/28137 i 97/27847; (ii) bigvanide kao što su metformin i fenformin;
- (b) inzulin ili inzulinske mimetike;
- (c) sulfonilureje kao što su tolbutamid i glipizid;
- (d) inhibitore alfa-glukozidaze (kao što je akarboza);
- (e) agense za snižavanje kolesterola kao što su
 - i. inhibitori HMG-CoA reduktaze (lovastatin, simvastatin i pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, te drugi statini),
 - ii. sequestranti (kolestiramin, kolestipol i dialkilaminoalkil derivati unakrsno pozvanog dekstrana),
 - iii. nikotinil alkohol, nikotinska kiselina ili njihova sol,
 - iv. agonisti proliferator-aktivator receptora kao što su derivati fenofibrinske kiseline (gemfibrozil, klobifrat, fenofibrat i benzafibrat),
 - v. inhibitori apsorpcije kolesterola, na primjer beta-sitosterol (acil-CoA: kolesterol aciltransferaza) i inhibitori kao što je na primjer melinamid,
 - vi. probukol,
 - vii. vitamin E, te
 - viii. tiromimetici;
- (f) PPARb agoniste kao što je objavljeno u W097/28149;
- (g) sredstva protiv pretilosti kao što su fenfluraamin, deksfenfluramin, fentermin, sibutramin, ili listat, te ostali agonisti β_3 adrenergičkih receptora;
- (h) agense koji mijenjaju navike vezane uz ishranu kao što su antagonisti neuropeptida Y (npr. neuropeptid Y5) poput onih koji su opisani u WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822 i WO 97/20823; (i) PPARa agoniste kao što je opisano u Glaxo WO 97/36579;
- (j) PPARy antagoniste kao što je opisano u W097/10813; i
- (k) inhibitore ponovne pohrane serotonina kao što su fluoksetin i sertralin.

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj formule I:



naznačen time da:

A^1 , A^2 i A^3 jesu ugljik ili dušik pri čemu je osigurano da samo jedan od A^1 , A^2 i A^3 može biti dušik;

Het je po mogućnosti supstituirani, 5-člani ili 6-člani heterociklički prsten, po mogućnosti spojen s benzenom;

R^1 , R^{1a} i R^{1b} su neovisno jedan o drugome H, halo, hidroksi, C_1 - C_6 alkil, C_1 - C_6 alkoksi, C_1 - C_4 haloalkil, ili SO_2 (C_1 - C_6 alkil);

R^2 je H ili C_1 - C_6 alkil;

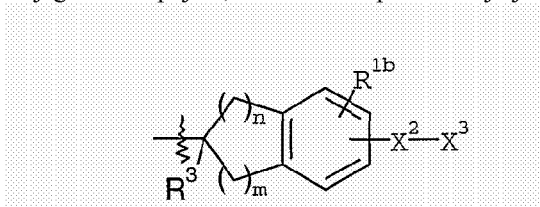
R^3 je H ili C_1 - C_6 alkil;

R^4 je H ili C_1 - C_6 alkil;

ili R^3 i R^4 zajedno s ugljikom na kojeg su oba spojeni tvore C_3 - C_6 ciklički prsten;

ili R^4 i X^1 zajedno s ugljikom na kojeg su oba spojeni tvore C_3 - C_8 ciklički prsten;

ili R^4 zajedno s X^1 , ugljikom na kojeg su oba spojeni, te fenilna skupina na koju je X^1 spojen tvore:



gdje:

su n i m neovisno jedan o drugome 0, 1, 2 ili 3 pri čemu je osigurano da suma je $n + m \leq 4$ i da je R^3 H;

X je OCH_2 , SCH_2 ili veza;

X^1 je veza ili C_1 - C_5 divalentna ugljikovodična jedinica;

X^2 je O, S, NH, $NHSO_2$, SO_2NH , CH_2 ili veza; te

X^3 je po mogućnosti supstituirani fenil ili po mogućnosti supstituirani 5-člani ili 6-člani heterociklički prsten; ili njegova farmaceutska sol.

2. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time da**

A^1 , A^2 i A^3 jesu ugljik;

Het je po mogućnosti supstituiran od jedan do tri puta neovisno jedno o drugome s halo, hidroksi, okso, cijano, nitro, fenilom, benzilom, C_1 - C_4 alkilom, C_1 - C_4 haloalkilom, C_1 - C_4 alkoksi, COR^8 , CO_2R^8 , $CONR^8R^8$, NR^8R^8 , $NHCO$ (C_1 - C_4 alkil), $NHCO$ (fenil), $NHCO$ (benzil), SR^8 , SO (C_1 - C_4 alkil), SO_2 (C_1 - C_4 alkil), $SO_2(NR^8R^8)$, OCO (C_1 - C_4 alkil), OCO_2R^8 ili $CONR^8R^8$;

R^1 , R^{1a} i R^{1b} su neovisno jedan o drugome H, halo, C_1 - C_4 alkil, C_1 - C_4 alkoksi, C_1 - C_4 haloalkil, ili SO_2 (C_1 - C_4 alkil);

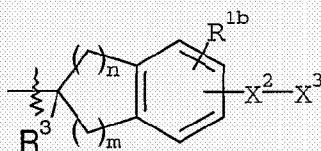
R^2 je H ili C_1 - C_4 alkil;

R^3 i R^4 su neovisno jedan o drugome H ili C_1 - C_4 alkil;

5 ili R^3 i R^4 zajedno s ugljikom na kojeg su oba spojeni tvore C_3 - C_6 ciklički prsten;

ili R^4 i X^1 zajedno s ugljikom na kojeg su oba spojeni tvore C_3 - C_8 ciklički prsten;

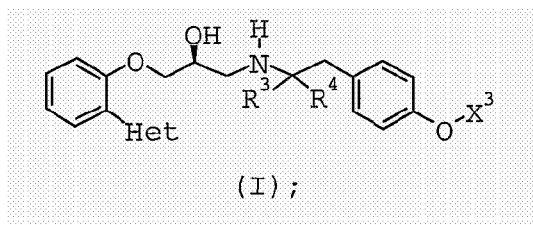
ili R^4 zajedno s X^1 , ugljik na kojeg su oba spojeni, te fenilna skupina na koju je X^1 spojen tvore:



X^3 je po mogućnosti supstituiran od jedan do tri puta neovisno jedno o drugome s halo, hidroksi, okso, cijano, nitro, fenilom, benzilom, C_1 - C_4 alkilom, C_1 - C_4 haloalkilom, C_1 - C_4 alkoksi, COR^8 , CO_2R^8 , $CONR^8R^8$, NR^8R^8 , $NHCO(C_1-C_4$ alkil), $NHCO$ (fenil), $NHCO$ (benzil), SR^8 , $SO(C_1-C_4$ alkil), $SO_2(C_1-C_4$ alkil), $SO_2(NR^8R^8)$, $OCO(C_1-C_4$ alkil), OCO_2R^8 ili $OCONR^8R^8$; te

R^8 je neovisno jedan o drugome u svakom slučaju H ili C_1 - C_4 alkil; ili njegova farmaceutska sol.

3. Spoj iz zahtjeva 1 ili 2 formule:



naznačen time da:

je Het odabran iz skupine koju čine furan, izotiazol, izoksazol, oksazol, te tiofen, gdje je Het jedinica po mogućnosti supstituirana jedanput s fluorom, metilom, cijano, SO_2NH_2 ili $COCH_3$;

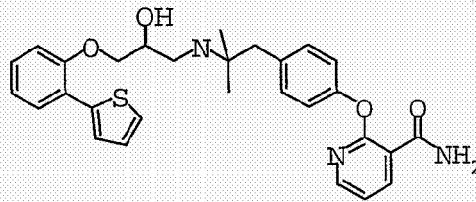
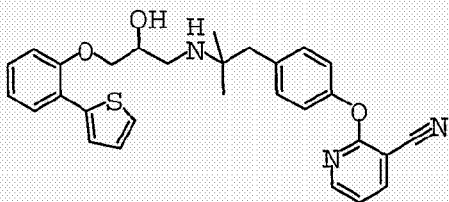
R^3 i R^4 su neovisno jedan o drugome H ili C_1 - C_4 alkil;

X^3 je fenil, piridil, tienil ili furanil gdje su navedene X^3 jedinice supstituirane od jedan do tri puta s klorom, cijano, amino, $CONH_2$, SO_2CH_3 , ili je njegova farmaceutska sol.

4. Spoj iz bilo kojeg od zahtjeva 1-3, **naznačen time** da je Het tien-2-il po mogućnosti supstituiran jedanput s fluorom, metilom, cijano, SO_2NH_2 ili $COCH_3$; R^3 i R^4 su oba metil; te X^3 je fenil ili piridil, pri čemu su navedene X^3 jedinice supstituirane jedanput s cijano ili $CONH_2$; ili njegova farmaceutska sol.

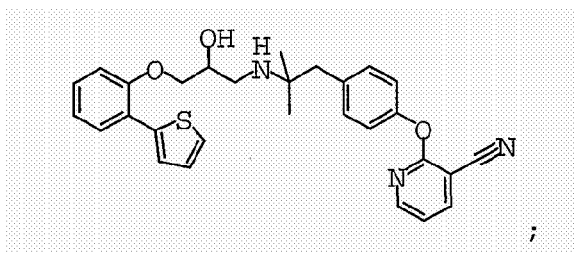
5. Spoj iz bilo kojeg od zahtjeva 1-4, **naznačen time** da je X^3 piridil supstituiran jedanput s cijano ili $CONH_2$; ili njegova farmaceutska sol.

6. Spoj iz bilo kojeg od zahtjeva 1-5, **naznačen time** da je odabran iz skupine koja se sastoji od



ili njihove farmaceutske soli.

7. Spoj iz bilo kojeg od zahtjeva 1-6, **naznačen time** da je:



ili njegova farmaceutska sol.

8. Spoj iz bilo kojeg od zahtjeva 1-7, **naznačen time** da je hidrokloridna sol.

9. Spoj iz zahtjeva 7, **naznačen time** da je hemifumaratna, benzoatna, salicilatna ili R-mandelatna sol.

5 10. Postupak agoniziranja β_3 receptora, **naznačen time** da uključuje davanje spoja iz bilo kojeg od zahtjeva 1-9 pacijentu kojem je to potrebno.

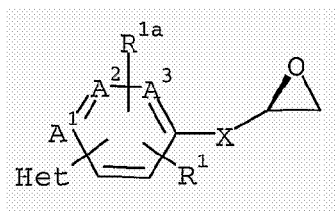
11. Postupak liječenja pretilosti, **naznačen time** da uključuje davanje spoja iz bilo kojeg od zahtjeva 1-9 pacijentu kojem je to potrebno.

10 12. Postupak liječenja dijabetesa tipa II, **naznačen time** da uključuje davanje spoja iz bilo kojeg od zahtjeva 1-9 pacijentu kojem je to potrebno.

13. Farmaceutski pripravak, **naznačena time** da uključuje spoj iz bilo kojeg od zahtjeva 1-9 i farmaceutsko punilo.

14. Spoj iz bilo kojeg od zahtjeva 1-9, **naznačen time** da se rabi za liječenje dijabetesa tipa II, pretilosti, ili da se rabi za agoniziranja β_3 receptora.

15. Spoj formule II:



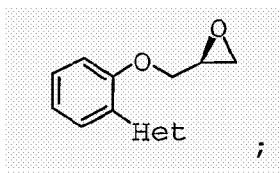
naznačen time da:

su A^1 , A^2 i A^3 ugljik ili dušik, pri čemu je osigurano da samo jedan od A^1 , A^2 i A^3 može biti dušik;

Het je po mogućnosti supstituirani, 5-člani ili 6-člani heterociklički prsten, po mogućnosti spojen s benzenom;

R^1 i R^{1a} su neovisno jedan o drugome H, halo, hidroksi, C_1 - C_6 alkil, C_1 - C_6 alkoksi, C_1 - C_4 haloalkil, ili $SO_2(C_1$ - C_6 alkil); ili njegova farmaceutska sol.

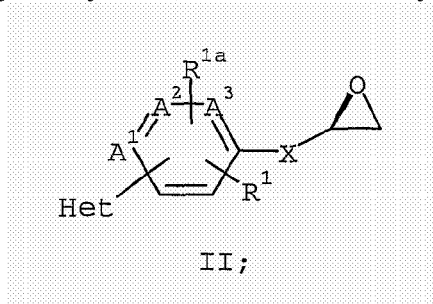
16. Spoj iz zahtjeva 15 formule:



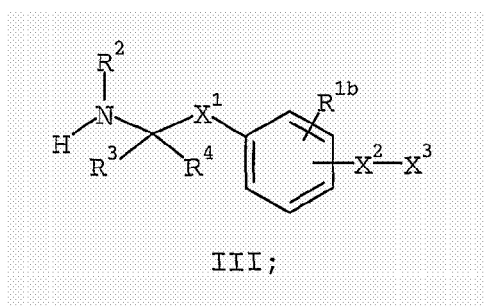
naznačen time da:

je Het odabran iz skupine koju čine benzotiofen, furan, izotiazol, izoksazol, oksazol, tiofen, te tiazol; pri čemu je navedena Het jedinica po mogućnosti jedanput supstituirana s fluorom, klorom, metilom, cijano, SO_2NH_2 ili $COCH_3$; ili njegova farmaceutska sol.

17. Postupak pripreve spoja iz bilo kojeg od zahtjeva 1-9, **naznačen time** da uključuje reakciju spoja formule II:

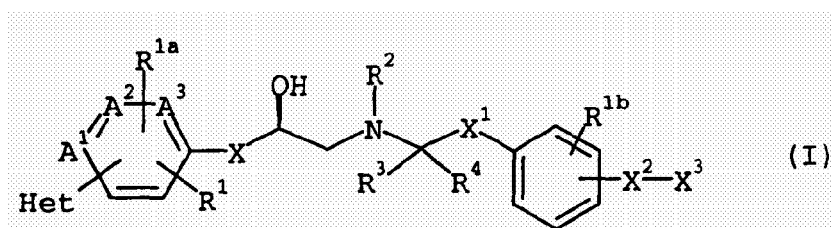


sa spojem formule III:



u prisustvu odgovarajućeg otapala.

5 SAŽETAK



Ovaj se izum odnosi na agonist β_3 adrenergičkih receptora formule (I) ili njegovu farmaceutsku sol; koji može povećati lipolizu i ekspanziju energije u stanicama, te je stoga pogodan za liječenje dijabetesa tipa II i/ili pretilosti. Spoj se također može rabiti za smanjivanje razine triglicerida i razine kolesterola ili povišenje razine lipoproteina visoke gustoće ili smanjenje motiliteta crijeva. Nadalje, spoj se može rabiti smanjenje neurogene upale ili pak kao antidepresiv. Također su objavljeni pripravci i postupci za uporabu spojeva u liječenju dijabetesa i pretilosti, te za smanjivanje razine triglicerida i razine kolesterola odnosno za povišenje razine lipoproteina visoke gustoće ili smanjenje motiliteta crijeva.