

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.02.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.03.2001 22.02.2002**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/278607 2002/081553**
(33) Země priority: **US US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č. 8/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/US2002/005419**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/076974**

(21) Číslo dokumentu:

2003-2871

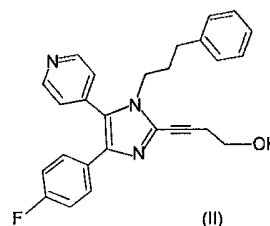
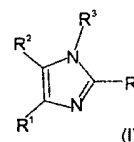
(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 D 401/04
C 07 D 213/51

(71) Přihlašovatel:
ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.,
Raritan, NJ, US

(72) Původce:
Zhong Hua, Lansdale, PA, US
Dubberke Silke, Floerschien, DE
Müller Stefan, Zurich, CH
Rossler Armin, Schaffhausen, CH
Schultz Thomas W., Richboro, PA, US
Korey Daniel J., Yardley, PA, US
Otten Thomas, Zurich, CH
Walker Donald G., Pipersville, PA, US
Abdel-Magid Ahmed, Ambler, PA, US

(74) Zástupce:
Čermák Karel jr., JUDr. Ph.D., Národní 32, Praha 1,
11000



(54) Název přihlášky vynálezu:
**Způsob přípravy tetrasubstituovaných derivátů
imidazolu a jejich nových krystalických
struktur**

(57) Anotace:
Předložené řešení se týká způsobu přípravy
tetrasubstituovaných derivátů imidazolu obecného vzorce I.
Předložené řešení se dále týká způsobu přípravy sloučeniny
vzorce II a nových krystalických struktur sloučeniny vzorce II.

CZ 2003 - 2871 A3

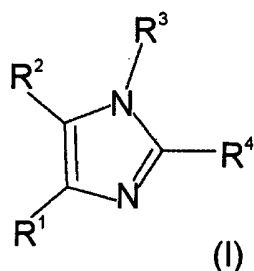
Způsob přípravy tetrasubstituovaných derivátů imidazolu a jejich nových krystalických struktur

Odkaz na související přihlášku:

Tato přihláška si nárokuje prioritu z prozatímní přihlášky Spojených států pořadové č. 60/278,607, registrované dne 26. března 2001, jejíž obsah se zde zahrnuje jako odkaz.

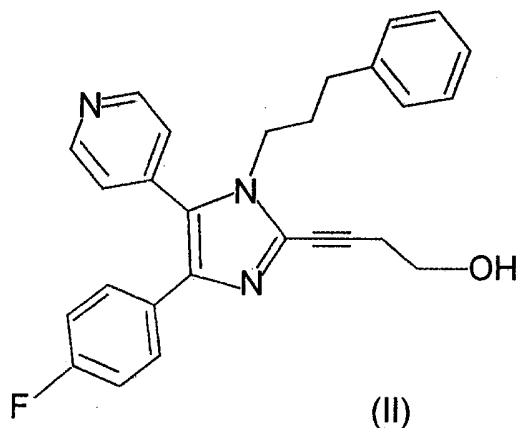
Oblast techniky

Předložený vynález se týká způsobu přípravy tetrasubstituovaných derivátů imidazolu obecného vzorce (I)



v němž R¹, R², R³ a R⁴ se definují v níže uvedené specifikaci.

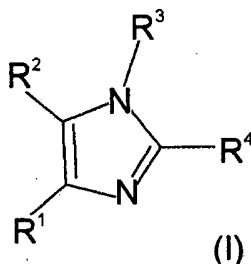
Předložený vynález se dále týká způsobu přípravy sloučeniny vzorce (II)



a nových krystalických struktur sloučeniny vzorce (II).

Dosavadní stav techniky

Vynález se týká způsobu přípravy tetrasubstituovaných derivátů imidazolu obecného vzorce (I)

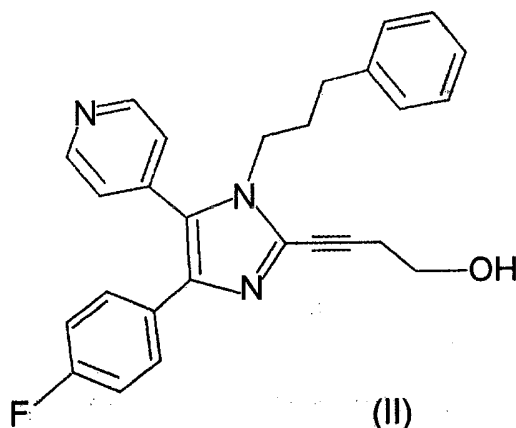


v němž R^1 , R^2 , R^3 a R^4 se definují v níže uvedené specifikaci.

Sloučeniny vzorce (I) inhibují *in vitro* aktivitu p38 v nanomolární oblasti. Navíc tyto sloučeniny inhibují *in vitro* sekreci faktoru tumorové nekrózy (TNF- α) a IL- β v nanomolární oblasti. Modely na zvířatech prokazují inhibici LPS navozené TNF- α , stejně jako inhibici revmatoidní artritidy. Sloučeniny vzorce (I) jsou prospěšné při léčení různých poruch spojených s cytokinem zahrnujících revmatoidní artritidu, zánětlivé onemocnění střeva, septický šok, osteoporózu, osteoartritidu, neuropatickou bolest, replikaci HIV, HIV demenci, virovou myokarditidu, diabetes závislý na insulinu, diabetes nezávislý na insulinu, onemocnění periodontu, restenózu, alopecii areata, vyčerpání T-buněk při infekci HIV nebo AIDS, psoriázu, akutní pankreatitidu, odmítnutí alotransplantátu, alergický zánět plic, aterosklerózu, roztroušenou sklerózu, kachexii, Alzheimerovu nemoc, mrtvici, Crohnovu nemoc, ischemii, kongestivní selhání srdce, pulmonální fibrózu, hepatitidu, glioblastom, Guillain-Barre syndrom a systémovou erytematodes (US patent 5,965,583 vydaný dne 12. října 1999).

Tento vynález se týká účinného postupu pro přípravu sloučenin vzorce (I). V dalším aspektu se předložený vynález

týká způsobu přípravy sloučeniny vzorce (II).



Sloučenina vzorce (II) je orálně aktivním inhibítozem kinázy p38. Inhibitory kinázy p38 se používají k potlačení uvolňování TNF- α z monocytů a dá se očekávat, že budou potlačovat transdukci iniciovanou tímto zprostředkovatelem zánětu. Inhibitory kinázy p38 mají tudíž použití při léčbě rozličných zánětlivých a autoimunitních poruch, například revmatoidní artritidy, sepse, zánětlivého onemocnění střeva, syndromu akutních dýchacích potíží, právě tak jako kachexie a resorpce kosti (osteoporóza a osteoartritida).

Předložený vynález se dále týká nové krystalické struktury sloučeniny vzorce (II), přesněji formy A a formy B.

Způsob syntézy pyridyl-imidazolových sloučenin se popisuje v US patentu č. 5,670,527 vydaném 23. září 1997 (J. L. Adams a jiní, nabyvatel SmithKline Beecham Corp.) a v PCT přihlášce WO 96/21452 publikované 18. července 1996 (J. L. Adams a jiní, SmithKline Beecham Corporation).

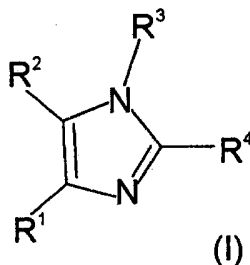
US patent č. 5,965,583 (vydaný 12. října 1999), který se zde zahrnuje jako odkaz, popisuje způsob přípravy sloučenin vzorce (I). Tento způsob vyžaduje chromatografické dělení meziproductů, což je nevhodné pro výrobu ve velkém měřítku.

Existuje tedy požadavek postupu, který je slučitelný s potřebami velkovýroby a který dosahuje přijatelné úrovně čistoty a výtěžku.

Podstata vynálezu

Stručný souhrn vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob přípravy sloučeniny vzorce (I):



kde

R^1 se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu (kde se substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu,

R^2 se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu (kde se substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu a je volitelně substituovaný C_1 - C_5 -alkylem,

R^3 se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, aryl- C_1 - C_5 -alkylu, substituovaného aryl- C_1 - C_5 -alkylu (kde se arylové substituenty nezávisle vyberou z jedné nebo několika skupin C_1 - C_5 -alkyl, C_1 - C_5 -alkoxy, halogen, amino, C_1 - C_5 -alkylamino nebo di(C_1 - C_5 -alkyl)amino), ftalimido- C_1 - C_5 -alkylu, sukcinimido- C_1 - C_5 -alkylu, C_1 - C_5 -alkylkarbonyl- C_1 - C_5 -alkylu, aryloxykarbonyl- C_1 - C_5 -alkylu a heteroaryl- C_1 - C_5 -alkylu, kde heteroaryl obsahuje 5

až 6 atomů v kruhu,

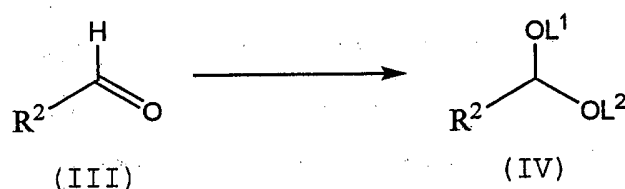
R^4 je $\text{---}\overset{\text{+}}{\underset{\text{-}}{\text{C}}}\text{---}\text{C}\equiv\text{C---}(\text{CH}_2)_p\text{---X}$, kde

p je celé číslo od 0 do 9;

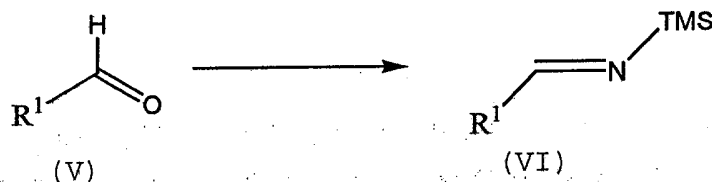
X se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, skupiny hydroxylové, vinylové, substituované vinylové (kde jeden nebo více substituentů se vyberou z fluoru nebo chloru), skupiny ethynylové, substituované ethynylové (kde se substituent vybere z fluoru nebo chloru), $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkylu}$, substituovaného $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkylu}$ (kde se alkylové substituenty vyberou z jedné nebo několika skupin $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkoxylových}$, skupiny trihaloalkylové, ftalamidové nebo aminoskupiny), $\text{C}_3\text{--C}_7\text{-cykloalkylové}$, $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkoxylové}$, substituované $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkoxylové}$ (kde se alkylové substituenty vyberou ze skupiny ftalamidové nebo aminové), skupiny ftalimidooxy, fenoxý, substituované fenoxý skupiny (kde se substituenty na fenylu vyberou z $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkylu}$, fluoru, chloru nebo skupiny $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkoxylové}$), skupiny fenylové, substituované fenylové (kde se substituenty na fenylu vyberou z $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkylu}$, fluoru, chloru nebo skupiny $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkoxylové}$), skupiny aryl- $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkylové}$, substituované aryl- $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkylové}$ (kde se arylové substituenty vyberou z $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkylu}$, fluoru, chloru nebo skupiny $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkoxylové}$), skupiny arylhydroxy- $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkylamino}$, $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkylamino}$, di($\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkyl}$)amino, nitrilové, oximové, benzyloxyiminové, $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkyloxyaminové}$, ftalimidové, sukcinimidové, $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkylkarbonyloxy}$, fenylkarbonyloxy, substituované fenylkarbonyloxy skupiny (kde se substituenty na fenylu vyberou z $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkylu}$, fluoru, chloru nebo skupiny $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkoxylové}$), skupiny fenyl- $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkylkarbonyloxy}$ (kde se substituenty na fenylu vyberou z $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkylu}$, fluoru, chloru nebo skupiny $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkoxylové}$), skupiny aminokarbonyloxy, $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkylaminokarbonyloxy}$, di($\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkyl}$)aminokarbonyloxy, $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkoxykarbonyloxy}$, substituované skupiny $\text{C}_1\text{--C}_5\text{-alkoxykarbonyloxy}$ (kde se alkylové substituenty vyberou ze skupiny sestávající z metylu, ethylu, isopropylu a

hexylu), skupiny fenoxycarbonyloxy, substituované skupiny fenoxycarbonyloxy (kde se substituenty na fenylu vyberou z C₁-C₅-alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C₁-C₅-alkoxylové), skupiny C₁-C₅-alkylthio, substituované C₁-C₅-alkylthio skupiny (kde se alkylové substituenty vyberou ze skupiny hydroxylové a ftalimidové), skupiny C₁-C₅-alkylsulfonylové, fenylsulfonylové a substituované skupiny fenylsulfonylové (kde se substituenty na fenylu vyberou z fluoru, chloru nebo skupiny C₁-C₅-alkoxylové nebo trifluormethylové),

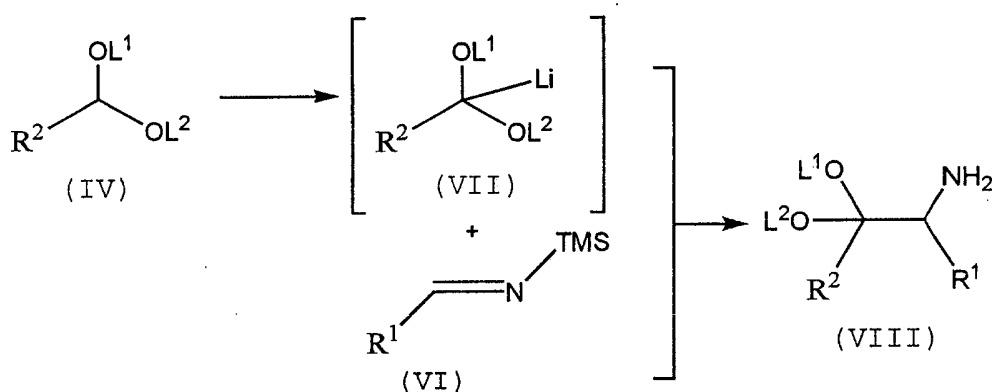
nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí zahrnující



reakci aldehydu vzorce (III) za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce (IV), kde L¹ a L² se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z C₁-C₄-alkylu a C₁-C₄-aralkylu nebo se L¹ společně s L² vyberou ze skupiny sestávající z -CH₂-CH₂- (volitelně substituované jedním až čtyřmi C₁-C₃-alkyly) a ze skupiny -CH₂-CH₂-CH₂- (volitelně substituované jedním až šesti C₁-C₃-alkyly),

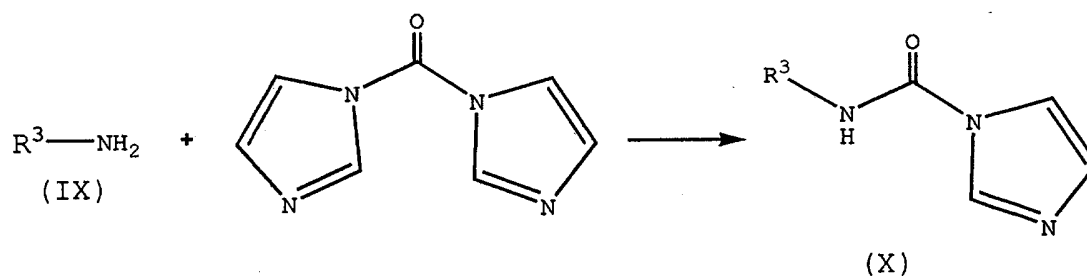


reakci aldehydu vzorce (V) se solí alkalického kovu bis(trimethylsilyl)amidu za vzniku odpovídajícího substituovaného trimethylsilyliminu vzorce (VI), která se provádí v oddělené reakční nádobě,

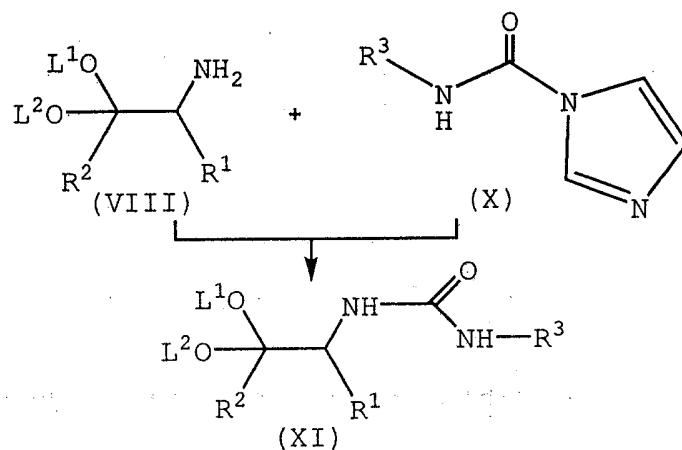


reakci sloučeniny vzorce (IV) s alkyllithiem za vzniku odpovídajícího meziprojektu alkyllithia vzorce (VII),

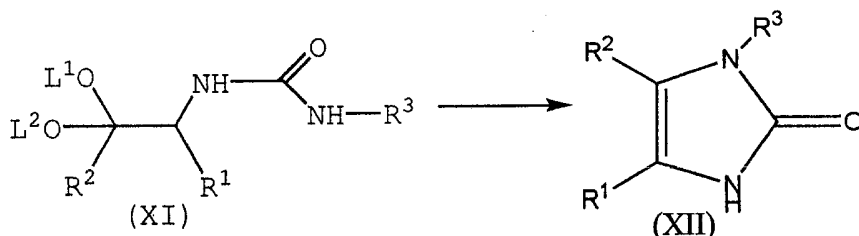
reakci lithiového meziprojektu vzorce (VII) s trimethylsilyliminem vzorce (VI) za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce (VIII),



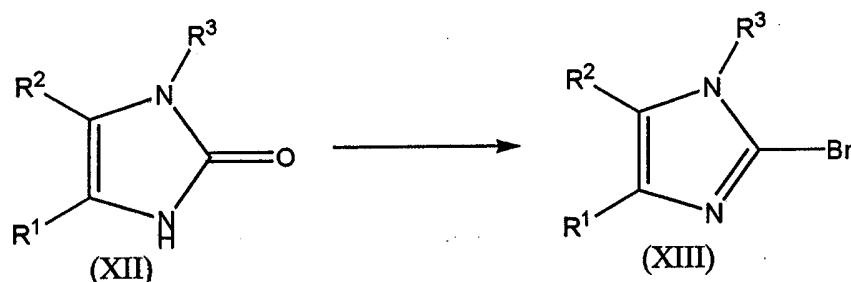
reakci substituovaného aminu vzorce (IX) s *N,N'*-karbonyldiimidazolem za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce (X), která se provádí v oddělené reakční nádobě,



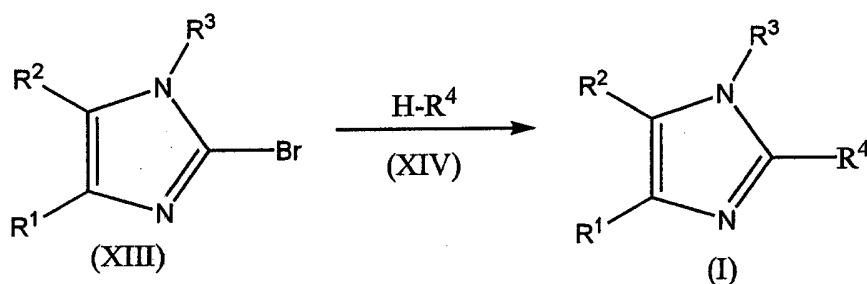
reakci sloučeniny vzorce (VIII) se sloučeninou vzorce (X) za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce (XI),



cyklizaci sloučeniny vzorce (XI) za kyselých podmínek s pH nižším než 7, aby se vytvořila odpovídající sloučenina vzorce (XII),



reakci sloučeniny vzorce (XII) s POBr₃, PBr₃ nebo se směsí PBr₃ a Br₂ s výtěžkem odpovídající sloučeniny vzorce (XIII),



substituci bromu ve sloučenině vzorce (XIII) reakcí se sloučeninou vzorce (XIV), aby se vyrobila odpovídající sloučenina vzorce (I).

Předmětem předloženého vynálezu je v dalším aspektu způsob přípravy sloučeniny vzorce (II).

Předmětem předloženého vynálezu jsou v dalším aspektu meziprodukty vzorce (XI) a vzorce (XII) a způsoby jejich přípravy. V ještě dalším aspektu je předmětem předloženého vynálezu způsob přípravy meziproduktu vzorce (XIII).

V dalším aspektu jsou předmětem předloženého vynálezu nové krystalické struktury sloučeniny vzorce (II), jejichž krystalické formy se zde označují jako forma A a forma B, které charakterizují jejich odpovídající rentgenová difrakční prášková spektra.

Podrobný popis vynálezu

Výraz "alkyl", jak se zde používá, ať už samostatně nebo jako součást substituční skupiny, zahrnuje nerozvětvenou, rozvětvenou nebo cyklickou alkylovou skupinu. Alkylové skupiny například zahrnují methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, terc-butyl, pentyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobně.

Výraz "alkoxyl", jak se zde používá, bude, pokud není uvedeno jinak, označovat skupinu vzorce -O-(alkyl), například, methoxy, ethoxy, n-propoxy, sec-butoxy, terc-butoxy, n-hexyloxy a podobně.

Výraz "aryl", jak se zde používá, bude, pokud není uvedeno jinak, odkazovat na nesubstituovaný aromatický kruh a kondenzovaný aromatický kruh, například fenyl, naftyl a podobně.

Výraz "heteroaryl", jak se zde používá, bude, pokud není uvedeno jinak, značit jakýkoli pěti- a šestičlenný monocyklický aromatický kruh obsahující alespoň jeden heteroatom vybraný ze síry, kyslíku a dusíku. V případě pětičlenných

kruhů, bude heteroaryl obsahovat jeden atom síry, kyslíku nebo dusíku a k tomu může obsahovat až do tří dalších atomů dusíku. V případě šestičlenných kruhů, může heteroaryl obsahovat až do tří atomů dusíku. Příklady takových heteroarylů zahrnují, ale nejsou tím omezeny, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrimidin-3-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, thiofen-2-yl, thiofen-3-yl, pyridazinyl, triazinyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl a podobně.

Výraz "aralkyl", jak se zde používá, bude, pokud není uvedeno jinak, označovat jakoukoli C₁-C₅-alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou, takovou jako je fenyl, naftyl a podobně. Například benzyl, fenylethyl a podobně.

Výraz "halogen", jak se zde používá, bude, pokud není uvedeno jinak, znamenat chlor, brom, fluor a jod.

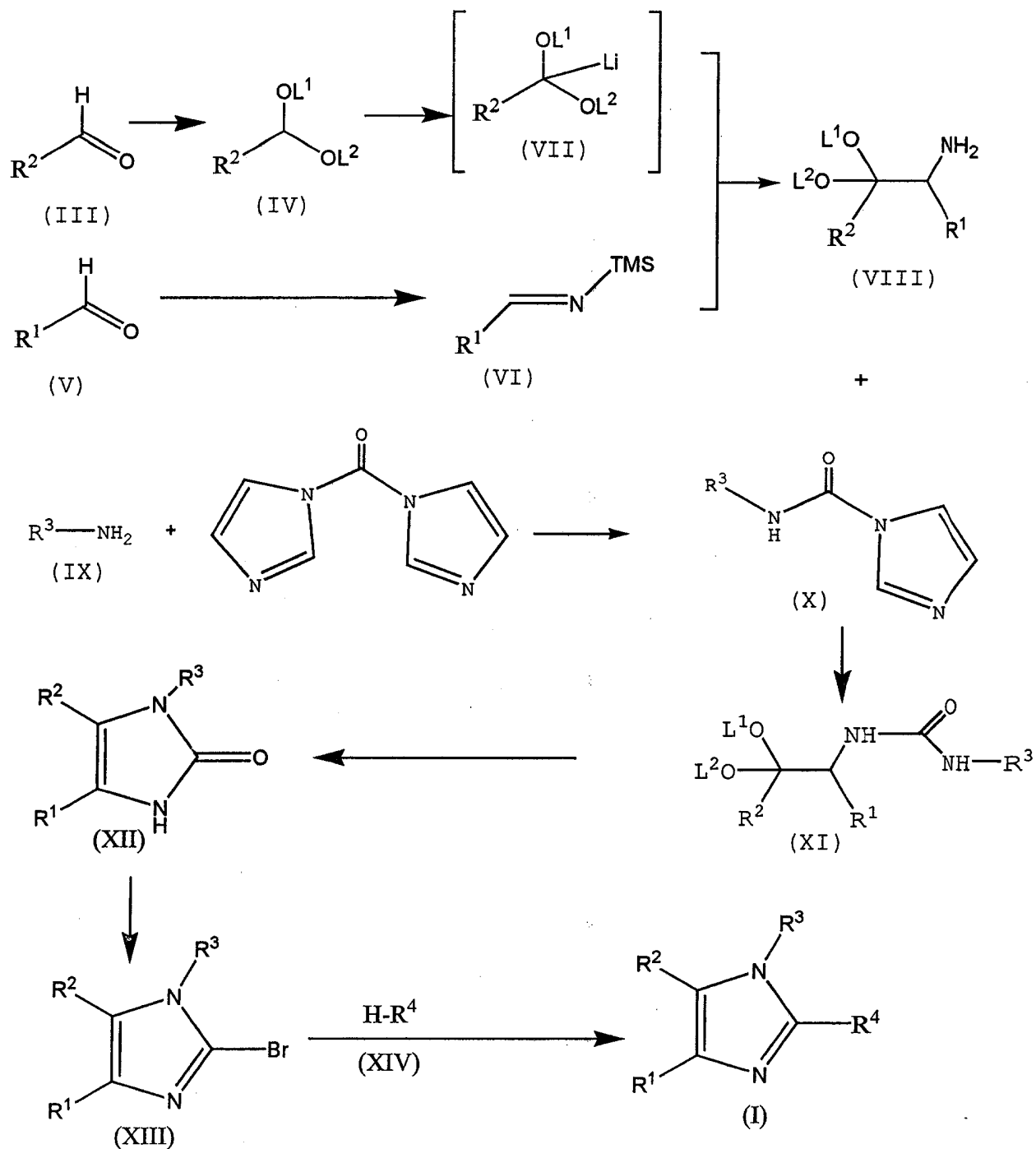
Výraz "alkalický kov", jak se zde používá, bude odkazovat na kation kovu 1. skupiny, například kation lithia, sodíku, draslíku a cesia.

Výraz "nezávisle" ve vztahu k substituentům znamená v případě možnosti více než jednoho takového substituentu, že takové substituenty mohou být stejné nebo vzájemně odlišné.

Během jakýchkoli postupů předloženého vynálezu může být nezbytné a/nebo žádoucí chránit citlivou nebo reaktivní skupinu kterékoli zmíněné molekuly. Toho se dá dosáhnout pomocí obvyklých chránicích skupin, například jak se popisují v *Protective Groups in Organic Chemistry*, editor J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; a T. W. Greene & P.G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Chránicí skupiny se mohou odstranit snadnými následnými kroky s použitím způsobů známých v technice.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy sloučenin vzorce (I), jak se podrobněji popisuje v schématu 1.

Schéma 1



Jak se uvádí v schématu 1 nahoře, aldehyd vzorce (III), sloučenina známá nebo sloučenina připravená známými postupy, reaguje při teplotě varu s alkoholem, diolem nebo trialkoxy-

methanem, výhodně trimethoxymethanem, výhodně v přítomnosti methanolu, v rozpouštědle, které se dá odstranit jako azeotrop s vodou, například benzen, toluen, xylen a podobně, v přítomnosti kyseliny, například kyseliny sírové, p-toluensulfonové a podobně, výhodně v přítomnosti kyseliny sírové, za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce (IV). (Sheldrake, P. W., *Synth. Commun.* (1993), **23**(14), 1967-71).

V oddělené reakční nádobě reaguje aldehyd vzorce (V), sloučenina známá nebo sloučenina připravená známými způsoby, se solí alkalického kovu bis(trimethylsilyl)amidu, výhodně se solí lithia, v organickém rozpouštědle, například tetrahydrofuranu (THF), diethyletheru, *terc*-butylmethyletheru (MTBE) a podobně, výhodně v THF, při teplotě v rozmezí od asi -20°C do asi laboratorní teploty, výhodně při teplotě okolo 0°C , za vzniku odpovídajícího iminu vzorce (VI) substituovaného trimethylsilylovou skupinou (TMS). (I. Ojima a jiní, *Tetrahedron* (1996), **52**, 209-224).

Sloučenina vzorce (IV) reaguje s alkyllithiem, například methylolithiem, ethyllithiem, *n*-butyllithiem a podobně, výhodně s *n*-butyllithiem, při teplotě, která brání rozkladu lithiového meziprojektu vzorce (VII), výhodně při teplotě nižší nebo rovné asi -20°C , v organickém rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu (THF), diethyletheru, *terc*-butylmethyletheru (MTBE) a podobně, výhodně v THF, za vzniku odpovídajícího meziprojektu vzorce (VII) obsahujícího lithium.

Meziprojekt vzorce (VII) obsahující lithium reaguje s iminem substituovaným TMS se vzorcem (VI) v přítomnosti organického rozpouštědla, například tetrahydrofuranu (THF), diethyletheru, *terc*-butylmethyletheru (MTBE) a podobně, výhodně v THF, výhodně ponecháním reakční směsi, aby se samovolně ohřála na laboratorní teplotu, za vzniku

odpovídající sloučeniny vzorce (VIII).

V oddělené reakční nádobě reaguje substituovaný amin vzorce (IX), sloučenina známá nebo sloučenina připravená známými způsoby, s *N,N'*-karbonyldiimidazolem, sloučeninou známou, v inertním organickém rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu (THF), diethyletheru, *tert*-butylmethyletheru (MTBE), toluenu, dichlormethanu (DCM) a podobně, výhodně v THF, výhodně při laboratorní teplotě, za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce (X).

Sloučenina vzorce (VIII) reaguje se sloučeninou vzorce (X) v organickém rozpouštědle, například v toluenu, tetrahydrofuranu (THF), dimethylformamidu (DMF) a podobně, výhodně v toluenu, při teplotě v rozmezí od asi 50°C do 150°C, pro toluen výhodně při teplotě varu, za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce (XI).

Sloučenina vzorce (XI) se cyklizuje v kyselině, například v kyselině mravenčí, vodné kyselině chlorovodíkové a podobně, výhodně ve vodné kyselině chlorovodíkové, výhodně při teplotě v rozmezí od asi 80°C do 150°C, výhodněji při teplotě v rozmezí od asi 95°C do 100°C, za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce (XII).

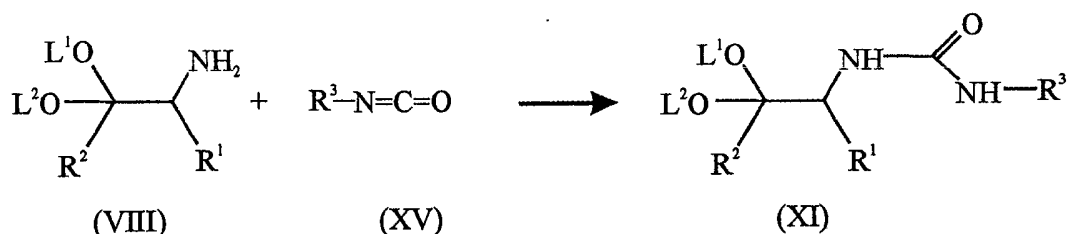
Sloučenina vzorce (XII) reaguje s fosforoxybromidem (POBr_3) nebo bromidem fosforečným (PBr_5), výhodně s POBr_3 , v množství jeden až pět ekvivalentů, v inertním organickém rozpouštědle, jehož bod varu je vyšší nebo roven asi 110°C, například v tetramethylensulfonu, xylenu, toluenu a podobně, výhodně v tetramethylensulfonu, výhodně v množství jeden až dva hmotnostní ekvivalenty, při teplotě vyšší nebo rovné asi 110°C, výhodně při teplotě asi 130 °C, za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce (XIII).

Podle jiného postupu, sloučenina vzorce (XII) reaguje se směsí PBr_3 a Br_2 (která poskytuje PBr_5 *in situ*), kde poměr PBr_3 k Br_2 je v rozmezí od asi 1:2 do asi 2:1, výhodně v poměru PBr_3 ku Br_2 asi 1:1, v němž množství PBr_5 poskytovaného směsí PBr_3 a Br_2 je v rozmezí od asi 3 do 3,5 ekvivalentů, v rozpouštědle, například POCl_3 nebo v inertním organickém rozpouštědle, jehož bod varu je vyšší nebo se rovná asi 110°C , například v tetramethylensulfonu (sulfolan), xylenu, toluenu a podobně, výhodně v POCl_3 , při teplotě v rozmezí od asi 10°C do 45°C , výhodně při teplotě v rozmezí od asi 20°C do 35°C , za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce (XIII).

Brom ve sloučenině vzorce (XIII) se substituuje reakcí se sloučeninou vzorce (XIV), známou sloučeninou nebo sloučeninou připravenou známými způsoby, v přítomnosti $\text{Pd}(2+)$ katalyzátoru, například diacetoxybis(trifenylfosfin)paladium ($\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$), dichlorbis(trifenylfosfin)paladium ($\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$) a podobně nebo v přítomnosti katalyzátoru jako je octan paladnatý ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) nebo chlorid paladnatý (PdCl_2), v nichž katalyzátor octan paladnatý nebo chlorid paladnatý je dále v přítomnosti trifenylfosfinu, výhodným katalyzátorem je diacetoxybis(trifenylfosfin)paladium, výhodně v přítomnosti kokatalyzátoru, například jodidu měďného (CuI), Fe prachu a podobně, výhodně CuI , v přítomnosti organického aminu, například diisopropylaminu, diisopropylethylaminu (DIPEA), triethylaminu (TEA), piperidinu a podobně nebo anorganické báze, například K_2CO_3 , Cs_2CO_3 a podobně, výhodně v přítomnosti organického aminu, výhodněji diisopropylaminu, popřípadě v inertním organickém rozpouštědle, například v THF, *tert*-butylmethyletheru (MTBE), diethyletheru, DMF, acetonitrilu a podobně, při zahřívání na teplotu v rozmezí od asi 60°C do asi 100°C , výhodně na teplotu asi 75°C , za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce (I).

Sloučeninu vzorce (XI) lze alternativně připravit v souladu s postupem, který se uvádí v schématu 2:

Schéma 2



kde L^1 , L^2 , R^1 , R^2 a R^3 jsou stejné, jak se uvádějí výše.

Konkrétněji reaguje sloučenina vzorce (VIII) se sloučeninou vzorce (XV) v inertním organickém rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu (THF), dimethylformamidu (DMF), toluenu a podobně, výhodně v THF, výhodně při laboratorní teplotě za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce (XI).

Ve výhodném provedení vynálezu se uvedený způsob používá k přípravě sloučeniny vzorce (II). Sloučenina vzorce (II) se dále výhodně čistí známými způsoby, například krystalizací z organického rozpouštědla, například z toluenu, methanolu, acetonu, acetonitrilu a podobně nebo ze směsi organických rozpouštědel, například ze směsi ethyl-acetátu s hexanem, THF s toluenem, ethyl-acetátu s toluenem a podobně.

Předmětem předloženého vynálezu jsou dále nové krystalické struktury sloučeniny vzorce (II). Krystalické formy sloučeniny vzorce (II) lze připravit rekrystalizací sloučeniny vzorce (II) z vhodného organického rozpouštědla, například z acetonu, acetonitrilu, ze směsi THF s toluenem a podobně.

Rekrystalizace sloučeniny vzorce (II), jak se popisuje výše, poskytuje jednu ze dvou nových krystalických forem, které se zde označují jako forma A a forma B. Forma B se získá rekrystalizací z acetonu nebo ze směsi THF:toluen, výhodněji ze směsi 1:2 THF:toluen. Forma A se získá rekrystalizací z acetonitrilu.

Nové krystalické formy sloučeniny vzorce (II) lze charakterizovat jejich odpovídajícími práškovými rentgenovými difrakčními spektry naměřenými pomocí difraktometru Siemens D5000T-T pro analýzu práškových vzorků pomocí paprsků CuK_α a za následujících podmínek:

- a) CuK_α záření, 35 mA, 40 kV
- b) Optika
clona 1 mm, Gobelova zrcadla, 0,6 mm clona a
vertikální sollerova clona mezi tubusem a vzorkem,
LiF monochromátor mezi vzorkem a detektorem
- c) Skeny 5 až $35^\circ 2\theta$, krok 0,02 při rychlosti $1^\circ 2\theta/\text{minutu}$
- d) TTK-450 proměnná teplota / za vlhka, držák

Formu A sloučeniny vzorce (II) lze charakterizovat jejím práškovým rentgenovým difrakčním spektrem, které obsahuje hlavní maxima, jak se uvádějí v tabulce 1.

Tabulka 1. Maxima rentgenového práškového difrakčního spektra formy A

Úhel 2θ	Mezirovinné vzdálenosti (Å)	Relativní intenzita (%)
6,599	13,384	15,2
7,817	11,300	14,4
11,676	7,573	33,2
17,536	5,053	11,6
18,428	4,811	38,3

19,318	4,591	19,9
19,948	4,447	100,0
20,852	4,256	10,1
21,463	4,137	43,3
23,260	3,821	39,5
23,883	3,723	80,6
24,804	3,587	57,9
25,119	3,542	31,9
25,579	3,480	12,3
26,251	3,392	21,5
26,725	3,333	58,6
28,229	3,159	11,4
30,487	2,9296	23,0
31,614	2,8278	17,6

Formu B sloučeniny vzorce (II) lze charakterizovat jejím práškovým rentgenovým difrakčním spektrem, které obsahuje hlavní maxima, jak se uvádějí v tabulce 2.

Tabulka 2. Maxima rentgenového práškového difrakčního spektra formy B

Úhel 2θ	Mezirovinné vzdálenosti (Å)	Relativní intenzita (%)
7,206	12,257	100,0
8,961	9,861	14,2
10,617	8,326	24,8
12,438	7,110	14,0
15,500	5,712	33,7
16,458	5,382	13,3
17,360	5,104	17,2
17,879	4,957	37,6
18,343	4,833	19,2
18,665	4,750	31,8

19,126	4,637	16,1
19,943	4,448	21,9
20,491	4,331	30,8
21,469	4,135	52,9
21,891	4,057	59,8
22,371	3,971	58,7
22,778	3,901	12,0
23,159	3,837	51,0
23,870	3,725	20,8
24,526	3,627	15,5
24,704	3,601	25,9
25,113	3,543	14,7
26,368	3,377	11,0
27,674	3,221	10,5
28,088	3,174	18,3
28,896	3,087	21,3
29,291	3,047	19,4
30,201	2,9568	10,6
30,501	2,9284	13,3

Následující příklady podrobněji popisují vynález a jsou myšleny jako jeho ilustrace a nikoliv, aby ho omezovaly.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

4-(dimethoxymethyl)pyridin

K roztoku (100,00 g, 0,93 mol) 4-pyridinkarboxaldehydu a trimethylorthoformiátu (159,20 g, 1,50 mol) ve 180 mL methanolu se při 0°C pod dusíkem přidala koncentrovaná kyselina sírová (41 mL, 0,45 mol). Výsledná bílá suspenze se zahřívala k varu a míchala 24 hodin. Reakční roztok se po 2 hodinách vyčeřil. Po ochlazení na laboratorní teplotu se

reakční směs nalila pomalu do roztoku 25 % hm. methanolátu sodného (360 mL) v methanolu (300 mL). Směs se pak zahustila ve vakuu na hustý světle hnědý olej. K tomuto surovému oleji se přidal *terc*-butylmethylether (500 mL) a po něm se pomalu přidávala voda (40 mL) (aby se převedly anorganické látky na filtrovatelné pevné látky). Po filtraci přes vrstvu celitu se filtrát zahustil za výtěžku světle hnědého oleje. Surový olej se predestiloval ve vakuu a poskytl 88,91 g (62,4 %) požadovaného produktu jako bezbarvého oleje o b.v. 69-71 °C při 133 Pa.

Příklad 2

2,2-dimethoxy-2-(4-pyridyl)-1-(4-fluorfenyl)ethanamin

Krok A:

K míchanému roztoku 1M lithium bis(trimethylsilyl)amidu v THF (300 mL, 0,30 mol) se pod dusíkem při 0°C přidal po kapkách 4-fluorbenzaldehyd (37,23 g, 0,30 mol). Výsledná směs poskytla po 30 minutovém míchání při laboratorní teplotě roztok.

Krok B:

Ve druhé baňce se smísil 4-dimethoxymethylpyridin (38,29 g, 0,25 mol) s 200 mL THF a ochladil se na -20°C. K roztoku se pomalu po kapkách přidal 2,5M roztok butyllithia v hexanu (120 mL, 0,30 mol) a teplota reakčního roztoku se udržovala mezi -15°C a -20°C. Vzniklá tmavě hnědá reakční směs se míchala 15 minut při -20°C. K této reakční směsi se pomalu přidal roztok z výše uvedeného kroku A. Teplota reakčního roztoku se udržovala pod -15°C. Po přidání se tmavě hnědá reakční směs za míchání ohřála na laboratorní teplotu. Reakce se ukončila okyselením 2N vodnou HCl (500 mL) na pH asi 2,0 a vzniklé vrstvy se oddělily. Organická vrstva se extrahovala 1 x 1N vodnou HCl (100 mL). Spojené vodné vrstvy se promyly ethyl-

acetátem (2 x 150 mL) a pak se zalkalizovaly přidavkem 50 % vodného roztoku NaOH na pH asi 10. Bázická směs se extrahovala ethyl-acetátem (400 mL, 2 x 100 mL). Spojené extrakty ethyl-acetátu se promyly vodou (200 mL) solankou (200 mL) a sušily Na_2SO_4 . Po zahuštění ve vakuu se získalo 54,70 g (79 %) surového hustého hnědého olejovitého produktu.

Příklad 3

N-(3-fenylpropyl)-1*H*-imidazol-1-karboxamid

K suspenzi 1,1'-karbonyldiimidazolu (33,00 g, 0,203 mol) v THF (100 mL) se při laboratorní teplotě pod dusíkem přikapal 3-fenylpropylamin (25,00 g, 0,185 mol) v 50 mL THF. Během přidávání 3-fenylpropylaminu se reakční směs vyčeřila. Po skončeném přidávání se čirý roztok míchal 30 minut při laboratorní teplotě a pak se zalil vodou (150 mL) a ethyl-acetátem (200 mL). Vrstvy se oddělily a organická vrstva se promyla vodou (150 mL), solankou (150 mL) a sušila se Na_2SO_4 . Oddestilováním rozpouštědel za vakua se získala bílá voskovitá látka. Výtěžek 47,50 g.

Příklad 4

N-(3-fenylpropyl)-*N'*-[(2,2-dimethoxy-2-(4-pyridyl)-1-(4-fluorfenyl)ethyl]močovina

Roztok 2,2-dimethoxy-2-(4-pyridyl)-1-(4-fluorfenyl)ethan-aminu (51,12 g, 0,185 mol) a *N*-(3-fenylpropyl)-1*H*-imidazol-1-karboxamidu (42,42 g, 0,185 mol) v 300 mL toluenu se pod dusíkem 3 hodiny míchal a zahříval na teplotu varu. Roztok se ochladil na laboratorní teplotu a tmavě hnědý roztok se zředil 200 mL ethyl-acetátu. Směs se promyla vodou (2 x 200 mL), solankou (200 mL) a sušila Na_2SO_4 . Oddestilováním rozpouštědel za vakua se získala hnědá látka, která se překrystalovala ze směsi ethyl-acetátu s hexanem (1:1) a poskytla špinavě bílou

pevnou látku. Výtěžek 38,00 g (47 %).

Příklad 5

1,3-dihydro-1-(3-fenylpropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-
2*H*-imidazolin-2-on

N-(3-fenylpropyl)-*N'*-[(2,2-dimethoxy-2-(4-pyridyl)-1-(4-fluorfenyl)ethyl]močovina (38,0 g, 86,8 mmol) se rozpustila v kyselině mravenčí (100 mL) na hnědý roztok. Tento roztok se za míchání zahříval 24 hodin na 95-100°C pod dusíkem. Roztok se pak ochladil na laboratorní teplotu, kyselina mravenčí se odstranila za sníženého tlaku na rotační odparce a zbytek se zředil ethyl-acetátem (300 mL). Roztok se zalkalizoval 6*N* roztokem NaOH na pH asi 10. V organické vrstvě se pomalu utvářela bělavá pevná látka. Čirá vodná vrstva se oddělila a extrahovala ethyl-acetátem (50 mL). Spojené organické vrstvy se zředily *terc*-butylmethyletherem (350 mL) a míchaly se 30 minut. Pevná látka se odfiltrovala, promyla *terc*-butylmethyletherem (100 mL) a sušila na vzduchu 1 hodinu. Pevná látka se sušila ve vakuové sušárně 24 hodin při laboratorní teplotě a poskytla 18,11 g (58 %) bělavé pevné látky o b.t. 198-199,5°C.

Příklad 6

2-brom-1-(3-fenylpropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-1*H*-
imidazol.HBr

Do sulfolanu (20,0 g) se suspendoval 1,3-dihydro-1-(3-fenylpropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-2*H*-imidazolin-2-on (5,0 g, 13,4 mmol) a nechal se reagovat s POBr₃ (19,5 g, 68 mmol). Směs se zahřívala na 130°C a míchala pod dusíkem 3 - 3,5 hodiny. Reakční roztok se ochladil na laboratorní teplotu, zředil *terc*-butylmethyletherem (100 mL) a dále ochladil na 0°C. Reakční směs se pomalu rozložila zalkalizováním 10 %

roztokem NaOH (120 mL) na pH asi 10. Vzniklé vrstvy se oddělily a vodná vrstva se extrahovala terc-butylmethyletherem (30 x 2 mL). Spojené organické vrstvy se promyly vodou (50 x 2 mL), solankou (50 mL) a sušily Na₂SO₄. Rozpouštědlo se oddestilovalo za vakua a zbytek se rozpustil ve směsi ethyl-acetátu (100 mL) a methanolu (5 mL). Vzniklý roztok reagoval s 2,88M roztokem HBr v ethyl-acetátu (9,3 mL, 26,8 mmol). Vzniklá žlutá suspenze se zahřívala na parní lázni. K suspenzi se přidalo 5 mL methanolu a vzniklý roztok se míchal přes noc (cca 18 hodin) při laboratorní teplotě. Pomalu se přidal ethyl-acetát (50 mL) a suspenze se míchala další jednu hodinu. Sraženina se odfiltrovala a promyla ethyl-acetátem (50 mL). Pevná látka se sušila při laboratorní teplotě 2 hodiny ve vakuové sušárně a poskytla nažloutlou pevnou látku s výtěžkem 5,01 g (62 %) o b.t. 214-216°C (při 205°C dochází ke změně barvy).

Příklad 7

4-(4-fluorfenyl)-2-(4-hydroxy-1-butylnyl)-1-(3-fenylpropyl-5-(4-pyridyl)imidazol

K míchanému roztoku 4-(4-fluorfenyl)-2-jod-1-(3-fenylpropyl-5-(4-pyridyl)imidazolu (1,42 g, 2,74 mmol) a 3-butyln-1-olu (0,289 g, 4,1 mmol) v diisopropylaminu (10 mL) se přidalo bis(acetáto)-bis(trifenylfosfin)paladium (0,102 g, 0,14 mmol) a pak jodid měďný (0,052 g, 0,274 mmol). Směs se míchala 4 hodiny při 75°C. Reakční směs se potom ochladila na laboratorní teplotu a rozložila vodou (100 mL). Směs se extrahovala ethyl-acetátem (2 x 50 mL). Spojené ethyl-acetátové extrakty se promyly vodou (2 x 30 mL), solankou (30 mL) a sušily Na₂SO₄. Po odstranění rozpouštědel se získal surový produkt jako hnědá látka.

Surový produkt se čistil krystalizací ze směsi ethyl-

acetátu s hexanem a poskytl 0,88 g (75 %) žluté látky o b.t. 121-122°C.

Příklad 8

1,3-dihydro-1-(3-fenylpropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-
2H-imidazol-2-on

N-(3-fenylpropyl)-N'-[(2,2-dimethoxy-2-(4-pyridyl)-1-(4-fluorfenyl)ethyl]močovina (224 g, 0,45 mol) se smísila se 4N HCl (800 g) a zahřívala k varu 4 - 5 hodin (95-100°C). Po ukončení se reakční směs ochladila na laboratorní teplotu a pH směsi se upravilo na hodnotu 13 přidáním 8N roztoku NaOH (480 g), čímž vznikala bílá sraženina. Alkalita suspenze se udržovala na hodnotě pH $\geq$ 13 po dobu 30 minut přidáváním hydroxidu sodného podle potřeby. Suspenze se odstředila a vodná fáze se vylila. Pevná látka se resuspendovala v 2N roztoku NaOH (1000 g), podruhé odstředila a potom resuspendovala ve vodě (2 x 1000 g, pH vodné fáze 7). Pevná látka se sušila za vakua při 45 - 50°C (po asi 4 - 5 dní) do konečného obsahu vody < 2 %, za výtěžku 175 g světlehnědé látky.

Příklad 9

4-(4-fluorfenyl)-2-brom-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridyl)-
imidazol

Se sulfolanem (200 g) a s POBr₃ (268,7 g, 0,93 mol) se smísilo 100 g (0,26 mol) 1,3-dihydro-1-(3-fenylpropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-2H-imidazol-2-onu a reakční směs se zahřívala na 120 - 125°C po dobu 1 - 2 hodin. Po ukončení se reakční směs ochladila na 40°C. Během asi 30 minut se opatrně přidal 2N roztok NaOH (53 g). Další 2N roztok NaOH (53 g) se pak přidal rychleji. Reakční směs se pak ochladila na 15 - 20°C a přidal se 4N roztok NaOH (802 g) a pH roztoku se

upravilo na hodnotu 7 až 8. Vodná fáze se extrahovala *tert*-butylmethyletherem (3 x 143 g) a organické fáze se spojily. Ke spojené organické fázi se přidal *tert*-butylmethylether (107 g). Roztok se promyl vodou (2 x 150 g). Vzniklá sraženina se shromáždila filtrací.

HBr sůl:

Ke krystalizaci HBr soli se použil roztok, v němž byl *tert*-butylmethylether zaměněn ethyl-acetátem.

Roztok *tert*-butylmethyletheru se zahustil na 150 g (asi na polovinu objemu), zředil se ethyl-acetátem (460 g) a opět zahustil na 160 g. Vzniklý olej se rozpustil v ethyl-acetátu (460 g) a uváděl se plynný HBr (21 g, 0,26 mol) a roztok se zahříval k varu, čímž vznikla oddělená žlutá olejovitá vrstva. K vroucímu roztoku (65°C) se přidal methanol (80 g) a vytvořila se pevná látka. Roztok se míchal a chladil na 20 - 25°C asi 4 hodiny. Směs se míchala přes noc a ochladila se na 5°C. K roztoku se potom přidal ethyl-acetát (160 g). Vzniklá sraženina se odsála a promyla ethyl-acetátem (10 g) a poskytla surový produkt jako žlutou pevnou látku.

Izolace a krystalizace volné báze:

Surový produkt (63 g) se rozpustil v ethyl-acetátu (567 g) a smísil s nasyceným roztokem NaHCO₃ (126 g). Směs se míchala při 18 - 25°C asi 2 hodiny, dokud neustal vývoj plynu. Vodná fáze se udržovala na pH 8 až 9 přidávkou dalšího nasyceného roztoku NaHCO₃ podle potřeby. Fáze se oddělily a organická fáze se zahustila asi na třetinu objemu. Vzniklý olej se rozpustil v ethyl-acetátu (100 g) a zahustil do sucha. Získaný olej se suspendoval do acetonu (95 g) a zahříval k varu (56°C ± 2°C) po dobu jedné hodiny. Směs se ochladila

během 3 hodin na 36 - 30°C, udržovala se při této teplotě dvě hodiny, dále se chladila na -10°C a opět se udržovala při této teplotě dvě hodiny. Vzniklá pevná látka se vakuově zfiltrovala a promyla *terc*-butylmethyletherem (10 g). Matečný louh se zahustil, smísil s acetonem (41 g), zahřál k varu a chladil podle výše uvedeného postupu a poskytl druhý podíl produktu. Pevné produkty z obou podílů se sušily jednu až dvě hodiny při 40°C a tlaku 50 mbar (1 mbar = 0,1 kPa) a poskytly 34 g (30 - 32 %) nahnědlé pevné látky.

Příklad 10

4-(4-fluorfenyl)-2-(4-hydroxy-1-butyryl)-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol

S diisopropylaminem (100,56 g) se smísil 4-(4-fluorfenyl)-2-brom-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol (30,19 g). K reakční směsi se po kapkách pomocí stříkačky přidal 3-butyryl-1-ol (5,304 g). Ke směsi pak přidal diisopropylamin (1,810 g), aby se vymyla stříkačka, a pak se přidaly trifenylyfosfin (1,805 g), Pd(OAc)₂ (0,722 g), železný prach (0,384 g) a diisopropylamin (78,64 g). Baňka se krátce propláchla dusíkem a pak se zahřívala 3 hodiny na 70°C.

Výše popsany pokus se několikrát zopakoval. Pokud se stanovilo, že konverze je po třech hodinách nižší než 95%, přidal se další trifenylyfosfin (1,805 g) a octan paladnatý (Pd(OAc)₂ (0,772 g) a teplota směsi se udržovala, dokud se nedosáhlo konverze vyšší než 95 %.

Po ukončení reakce se pevný zbytek shromáždil filtrací. Filtrační zbytek se suspendoval do ethyl-acetátu (212,17 g) při teplotě 40 - 50°C, zfiltroval a rozpouštědlo se odpařilo do sucha. Vzniklý olej se zcela rozpustil v prvním filtrátu při 70°C. K horkému roztoku se přidala voda (148,608 g) a

vzniklé fáze se oddělily. Organická fáze se promyla dvakrát vodou (148,608 g) při 70°C. Fáze se opět oddělily a organická fáze se promyla solankou (148,608 g) a extrahovala 1N HCl (2 x 146 g). Spojené extrakty kyseliny chlorovodíkové se extrahovaly ethyl-acetátem (99,07 g). Oddělila se vodná fáze. K této vodné fázi se přidával za chlazení na teplotu 5 - 10°C po kapkách 25 % amoniak (26,948 g) a při pH 9 - 10 se vytvořila pevná fáze. Suspenze se míchala asi 45 minut a sraženina se odfiltrovala. Filtrační koláč se vykryl vodou (2 x 146,61 g) a pak se sušil 16 hodin při 40°C a tlaku 50 mbar (1 mbar = 0,1 kPa). Získaná pevná látka se rozpustila ve směsi ethyl-acetátu (412,21 g) a methanolu (35,270 g) a smísila se s Deloxanem® (5,00 g). Roztok se míchal 24 hodin při 18 - 23°C a pak se zfiltraval. Filtrační zbytek se promyl ethyl-acetátem (2 x 15,34 g). Spojené matečné louhy a promývací roztoky se odpařily do sucha na rotační odparce. Zbytek se rozpustil ve směsi THF (7,94 g) a toluenu (16,0 g) při 70 - 75°C, pomalu se během dvou hodin ochladil na 18 - 23°C, což vedlo ke vzniku suspenze. K suspenzi se potom přidal toluen (9,2 g). Pevná látka se odsála, promyla toluenem (3 x 1,40 g) a potom hexanem (3 x 2,02 g). Zbytek se sušil 16 hodin při 50°C/50 mbar (1 mbar = 0,1 kPa) za výtěžku 20,5 g (70,5 %) bělavě žlutého pevného produktu.

Výše popsany pokus se opakoval několikrát. Rekrystalizací výše uvedeného produktu, jak se popsal, se získala forma B produktu. Rekrystalizací výše uvedeného zbytku z acetonitrilu se získala forma A produktu.

Příklad 11

N-(3-fenylpropyl)-*N'*-[(2,2-dimethoxy-2-(4-pyridyl)-1-(4-fluorfenyl)ethyl]močovina

K roztoku 2,2-dimethoxy-2-(4-pyridyl)-1-(4-fluor-

fenyl)ethanaminu (1,22 g, 4,4 mmol) v THF (10 mL) se přidal roztok (3-isokyanátopropyl)-benzenu (1,61 g, 10 mmol) v THF (10 mL). Vzniklá směs se míchala 30 minut při laboratorní teplotě. Reakce se ukončila přidavkem vody (50 mL) a extrahovala ethyl-acetátem (2 x 50 mL). Spojené extrakty ethyl-acetátu se promyly vodou (50 mL), solankou (50 mL) a sušily Na_2SO_4 . Po odstranění rozpouštědla se surový produkt přečistil sloupcovou chromatografií za výtěžku 0,83 g (43 %) světle hnědého produktu o b.t. 162,5-165,5°C.

Příklad 12

4-(4-fluorfenyl)-2-brom-1-(3-fenylpropyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol

Do reakční nádoby se předložil POCl_3 (1500,0 g, 9,78 mol). K tomu se v jedné dávce při laboratorní teplotě přidal Br_2 (184,9 g, 1,157 mol). Reakční směs se ochladila na 10°C a za živého míchání se pak během 25 minut přidal PBr_3 (313,0 g, 1,157 mol). Teplota reakční směsi se zvýšila na 20°C. Po přidání se směs míchala další 1,5 hodiny při teplotě udržované v rozmezí od 10°C do 20°C. Vznikající PBr_5 vypadal jako žlutá pevná látka. Reakční směs se zahřála na 25°C a v jedné dávce se přidal 1,3-dihydro-1-(3-fenylpropyl)-4-(4-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-on (150,0 g, 0,386 mol). Po přidání se reakční směs zahřála na asi 30°C a míchání pokračovalo 24 hodin. Suspenze se změnila na tmavý roztok. Oddestilováním POCl_3 za vakua a při teplotě nižší než 35°C se získal viskosní olej. Tento olej se za chlazení přidal během asi 1,25 hodiny ke směsi ethyl-acetátu (1000 g) a vodného amoniaku (25 hm.%, 1000g). Vzniklá dvoufázová směs se rozdělila, vodná fáze se extrahovala ethyl-acetátem (500 g) a spojené organické fáze se promyly při 70°C vodou (200 g). Organická fáze se zahustila na asi 30 % původního objemu. K zahřívání reakční směsi se pak přidal triethylamin (600 g), za vakua se odstranilo další

množství rozpouštědla (asi 150 g) a začal krystalizovat požadovaný produkt. Reakční směs se chladila na 0°C a míchala se 12 hodin. Produkt se odfiltroval, promyl triethylaminem (50 g) a sušením za vakua při 40°C poskytl surový produkt.

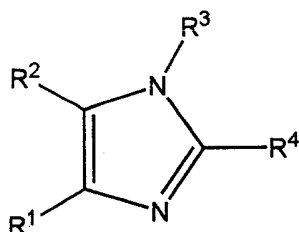
Matečný louh se zahustil na olej. K oleji se pak přidal aceton (25 g), čímž se vysrážel požadovaný produkt. Sraženina se odfiltrovala, promyla acetonem (7 g), potom *terc*-butylmethyletherem (8 g) a sušením za vakua při 40°C se izoloval druhý podíl surového produktu.

Oba podíly izolovaného produktu se vykryly směsí triethylaminu (10 g) a acetonu (100 g) za varu po dobu 30 minut, potom se ochladily na 25°C a míchaly přes noc. Sraženina se odfiltrovala, promyla triethylaminem (25 g), potom acetonem (10 g) a sušením za vakua při 40°C se získala titulní sloučenina. Čistota podle HPLC byla 99 %.

Zatímco předchozí specifikace ukázala principy tohoto vynálezu, poskytnuté příklady se použily pouze pro ilustraci vynálezu. Je pochopitelné, že praxe tohoto vynálezu zahrnuje všechny obvyklé variace, adaptace a/nebo modifikace jaké se mohou vyskytnout v rozsahu následujících patentových nároků a jejich ekvivalentů.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy sloučeniny vzorce (I)



(I)

kde

R^1 se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu (kde se substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu,

R^2 se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu (kde se substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu a je volitelně substituovaný C_1 - C_4 -alkylem,

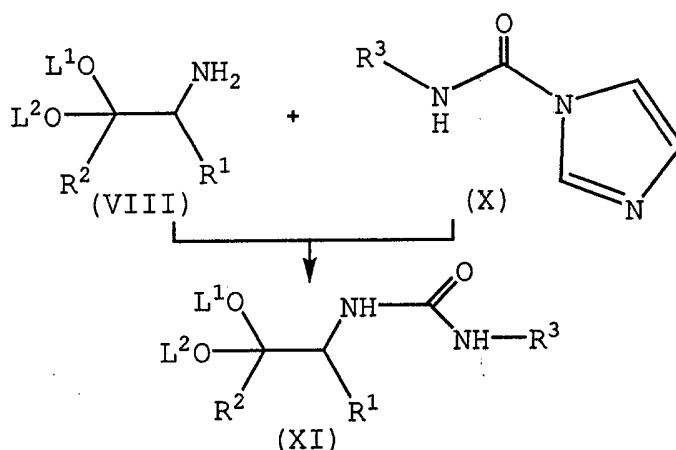
R^3 se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, aryl- C_1 - C_5 -alkylu, substituovaného aryl- C_1 - C_5 -alkylu (kde se arylové substituenty nezávisle vyberou z jedné nebo několika skupin C_1 - C_5 -alkyl, C_1 - C_5 -alkoxy, halogen, amino, C_1 - C_5 -alkylamino nebo di(C_1 - C_5 -alkyl)amino), ftalimido- C_1 - C_5 -alkylu, sukcinimido- C_1 - C_5 -alkylu, C_1 - C_5 -alkylkarbonyl- C_1 - C_5 -alkylu, aryloxykarbonyl- C_1 - C_5 -alkylu a heteroaryl- C_1 - C_5 -alkylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu,

R^4 je $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_p-\text{X}$, kde

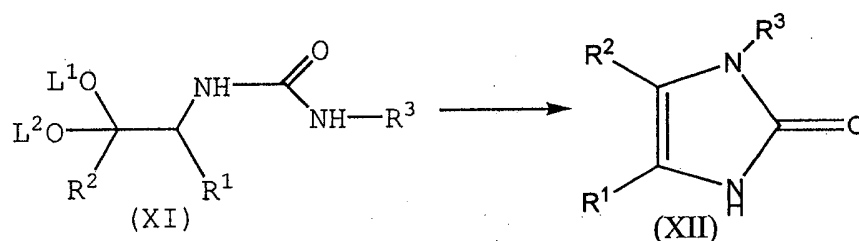
p je celé číslo od 0 do 9 a

X se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, skupiny hydroxylové, vinylové, substituované vinylové (kde jeden nebo více substituentů se vyberou z fluoru nebo chloru), skupiny ethynylové, substituované ethynylové (kde se substituent vybere z fluoru nebo chloru), C_1 - C_5 -alkylu, substituovaného C_1 - C_5 -alkylu (kde se alkylové substituenty vyberou z jedné nebo více skupin C_1 - C_5 -alkoxylových, skupiny trihaloalkylové, ftalamidové nebo aminoskupiny), C_3 - C_7 -cykloalkylové, C_1 - C_5 -alkoxylové, substituované C_1 - C_5 -alkoxylové (kde se alkylové substituenty vyberou ze skupiny ftalamidové nebo aminové), skupiny ftalimidooxy, fenoxi, substituované fenoxi skupiny (kde se substituenty na fenylu vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové), skupiny fenyllové, substituované fenyllové (kde se substituenty na fenylu vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové), skupiny aryl- C_1 - C_5 -alkylové, substituované aryl- C_1 - C_5 -alkylové (kde se aryllové substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové), skupiny arylhydroxy- C_1 - C_5 -alkylamino, C_1 - C_5 -alkylamino, di(C_1 - C_5 -alkyl)amino, nitrilové, oximové, benzyloxyiminové, C_1 - C_5 -alkyloxyaminové, ftalimidové, sukcinimidové, C_1 - C_5 -alkylkarbonyloxy, fenylkarbonyloxy, substituované fenylkarbonyloxy skupiny (kde se substituenty na fenylu vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové), skupiny fenyl- C_1 - C_5 -alkylkarbonyloxy (kde se substituenty na fenylu vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové), skupiny aminokarbonyloxy, C_1 - C_5 -alkylaminokarbonyloxy, di(C_1 - C_5 -alkyl)aminokarbonyloxy, C_1 - C_5 -alkoxykarbonyloxy, substituované C_1 - C_5 -alkoxykarbonyloxy skupiny (kde se alkylové substituenty vyberou ze skupiny sestávající z methylu, ethylu, isopropylu a hexylu), skupiny fenoxycarbonyloxy, substituované fenoxycarbonyloxy skupiny (kde

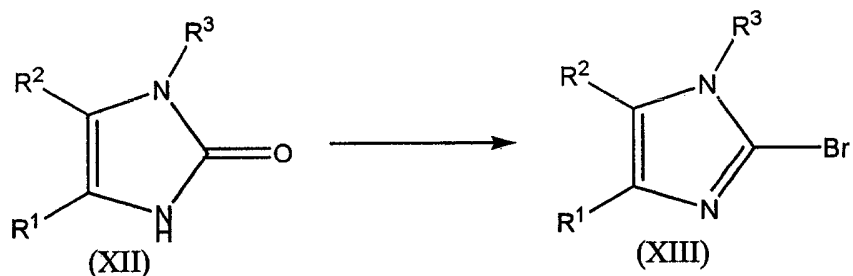
se substituenty na fenylu vyberou z C₁-C₅-alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C₁-C₅-alkoxylové), skupiny C₁-C₅-alkylthio, substituované C₁-C₅-alkylthio skupiny (kde se alkylové substituenty vyberou ze skupiny hydroxylové a ftalimidové), skupiny C₁-C₅-alkylsulfonylové, fenylsulfonylové a substituované skupiny fenylsulfonylové (kde se substituenty na fenylu vyberou z fluoru, chloru nebo skupiny C₁-C₅-alkoxylové nebo trifluormethylové), nebo jejích farmaceuticky přijatelných solí vyznačující se tím, že zahrnuje



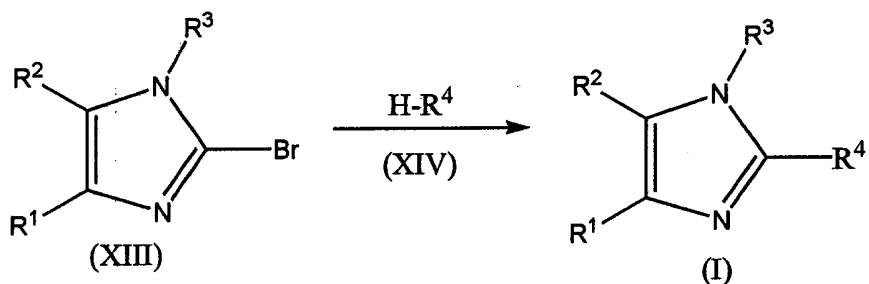
reakci sloučeniny vzorce (VIII), kde L¹ a L² se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z C₁-C₄-alkylu a C₁-C₄-aralkylu nebo se L¹ společně s L² vyberou ze skupiny sestávající ze skupiny -CH₂-CH₂- (volitelně substituované jedním až čtyřmi C₁-C₃-alkyly) a ze skupiny -CH₂-CH₂-CH₂- (volitelně substituované jedním až šesti C₁-C₃-alkyly), se sloučeninou vzorce (X), aby se vytvořila sloučeniny vzorce (XI),



cyklizaci sloučeniny vzorce (XI) za kyselých podmínek, kdy pH je nižší než 7, za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce (XII),

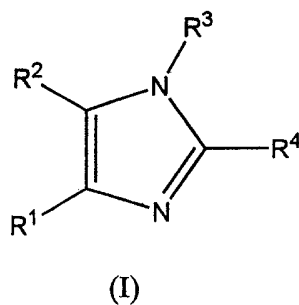


reakci sloučeniny vzorce (XII) s POBr_3 , PBr_3 nebo se směsí PBr_3 a Br_2 za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce (XIII),



substituci bromu ve sloučenině vzorce (XIII) reakcí se sloučeninou vzorce (XIV), aby se vyrobila odpovídající sloučenina vzorce (I).

2. Způsob přípravy sloučeniny vzorce (I)

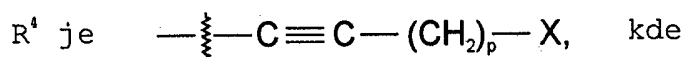


kde

R^1 se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu (kde se substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu,

R^2 se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu (kde se substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu a je volitelně substituovaný C_1 - C_4 -alkylem,

R^3 se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, aryl- C_1 - C_5 -alkylu, substituovaného aryl- C_1 - C_5 -alkylu (kde se arylové substituenty nezávisle vyberou z jedné nebo několika skupin C_1 - C_5 -alkyl, C_1 - C_5 -alkoxy, halogen, amino, C_1 - C_5 -alkylamino nebo di(C_1 - C_5 -alkyl)amino), ftalimido- C_1 - C_5 -alkylu, sukcinimido- C_1 - C_5 -alkylu, C_1 - C_5 -alkylkarbonyl- C_1 - C_5 -alkylu, aryloxykarbonyl- C_1 - C_5 -alkylu a heteroaryl- C_1 - C_5 -alkylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu,



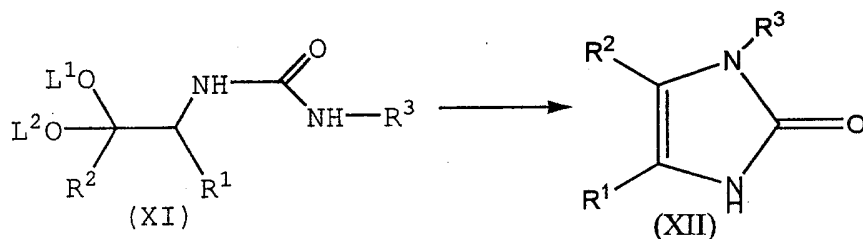
p je celé číslo od 0 do 9 a

X se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, skupiny hydroxylové, vinylové, substituované vinylové (kde jeden nebo více substituentů se vyberou z fluoru nebo chloru), skupiny ethynylové, substituované ethynylové (kde se substituent vybere z fluoru nebo chloru), C_1 - C_5 -alkylu, substituovaného C_1 - C_5 -alkylu (kde se alkylové substituenty vyberou z jedné nebo více skupin C_1 - C_5 -alkoxylových, skupiny trihaloalkylové, ftalamidové nebo aminoskupiny), C_3 - C_7 -cykloalkylové, C_1 - C_5 -alkoxylové, substituované C_1 - C_5 -alkoxylové (kde se alkylové substituenty vyberou ze skupiny ftalamidové nebo aminové), skupiny ftalimidooxy, fenoxi, substituované fenoxi skupiny (kde se substituenty

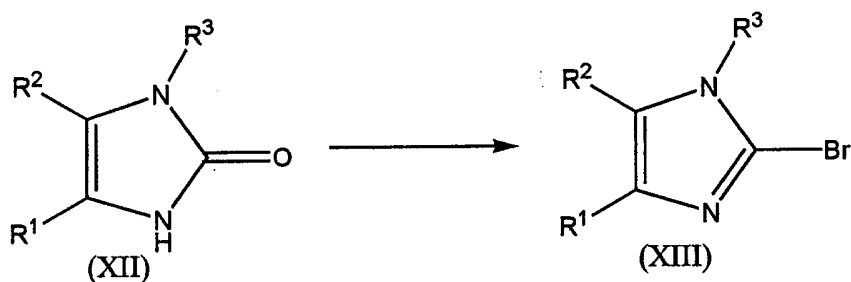
na fenylu vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové), skupiny fenylové, substituované fenylové (kde se substituenty na fenylu vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové), skupiny aryl- C_1 - C_5 -alkylové, substituované aryl- C_1 - C_5 -alkylové (kde se arylové substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové), skupiny arylhydroxy- C_1 - C_5 -alkylamino, C_1 - C_5 -alkylamino, di(C_1 - C_5 -alkyl)amino, nitrilové, oximové, benzyloxyiminové, C_1 - C_5 -alkyloxyaminové, ftalimidové, sukcinimidové, C_1 - C_5 -alkylkarbonyloxy, fenylkarbonyloxy, substituované fenylkarbonyloxy skupiny (kde se substituenty na fenylu vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové), skupiny fenyl- C_1 - C_5 -alkylkarbonyloxy (kde se substituenty na fenylu vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové), skupiny aminokarbonyloxy, C_1 - C_5 -alkylaminokarbonyloxy, di(C_1 - C_5 -alkyl)aminokarbonyloxy, C_1 - C_5 -alkoxykarbonyloxy, substituované C_1 - C_5 -alkoxykarbonyloxy skupiny (kde se alkylové substituenty vyberou ze skupiny sestávající z metylu, ethylu, isopropylu a hexylu), skupiny fenoxycarbonyloxy, substituované fenoxycarbonyloxy skupiny (kde se substituenty na fenylu vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové), skupiny C_1 - C_5 -alkylthio, substituované C_1 - C_5 -alkylthio skupiny (kde se alkylové substituenty vyberou ze skupiny hydroxylové a ftalimidové), skupiny C_1 - C_5 -alkylsulfonylové, fenylsulfonylové a substituované skupiny fenylsulfonylové (kde se substituenty na fenylu vyberou z fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové nebo trifluormethylové),

nebo jejích farmaceuticky přijatelných solí

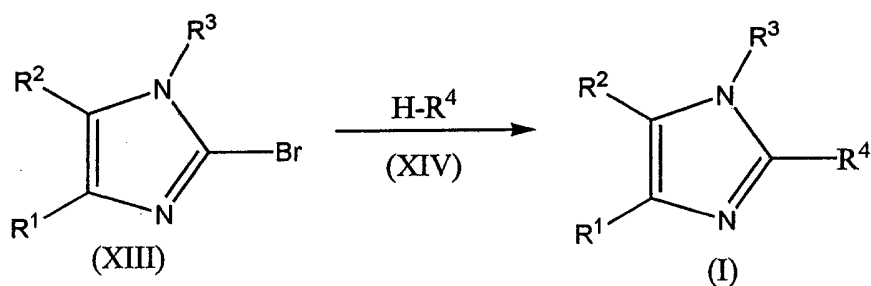
vyznačující se tím, že zahrnuje



cyklizaci sloučeniny vzorce (XI), kde L¹ a L² se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z C₁-C₄-alkylu a C₁-C₄-aralkylu nebo se L¹ společně s L² vyberou ze skupiny sestávající ze skupiny -CH₂-CH₂- (volitelně substituované jedním až čtyřmi C₁-C₃-alkyly) a ze skupiny -CH₂-CH₂-CH₂- (volitelně substituované jedním až šesti C₁-C₃-alkyly), v kyselých podmínkách s pH nižším než asi 7, aby se vytvořila odpovídající sloučenina vzorce (XII),

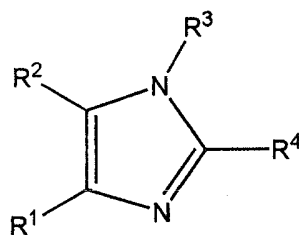


reakci sloučeniny vzorce (XII) s POBr₃, PBr₃ nebo se směsí PBr₃ a Br₂ za výtěžku odpovídající sloučeniny vzorce (XIII),



substituci bromu ve sloučenině vzorce (XIII) reakcí se sloučeninou vzorce (XIV), aby se připravila odpovídající sloučenina vzorce (I).

3. Způsob přípravy sloučeniny vzorce (I)



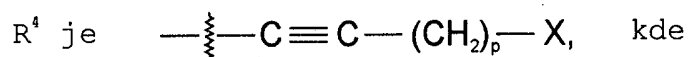
(I)

kde

R^1 se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu, (kde se substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu,

R^2 se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu, (kde se substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu a je volitelně substituovaný C_1 - C_4 -alkylem,

R^3 se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, aryl- C_1 - C_5 -alkylu, substituovaného aryl- C_1 - C_5 -alkylu (kde se arylové substituenty nezávisle vyberou z jedné nebo několika skupin C_1 - C_5 -alkyl, C_1 - C_5 -alkoxy, halogen, amino, C_1 - C_5 -alkylamino nebo di(C_1 - C_5 -alkyl)amino), ftalimido- C_1 - C_5 -alkylu, sukcinimido- C_1 - C_5 -alkylu, C_1 - C_5 -alkylkarbonyl- C_1 - C_5 -alkylu, aryloxykarbonyl- C_1 - C_5 -alkylu a heteroaryl- C_1 - C_5 -alkylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu,

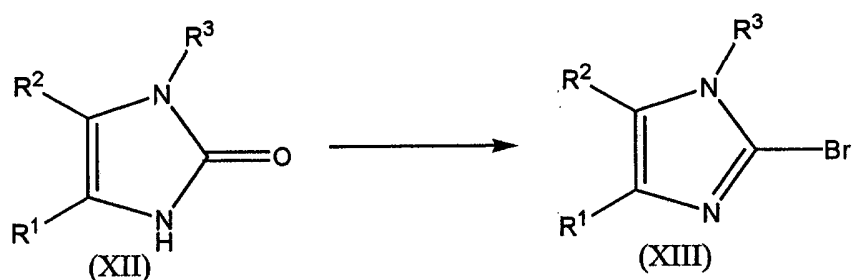


p je celé číslo od 0 do 9 a

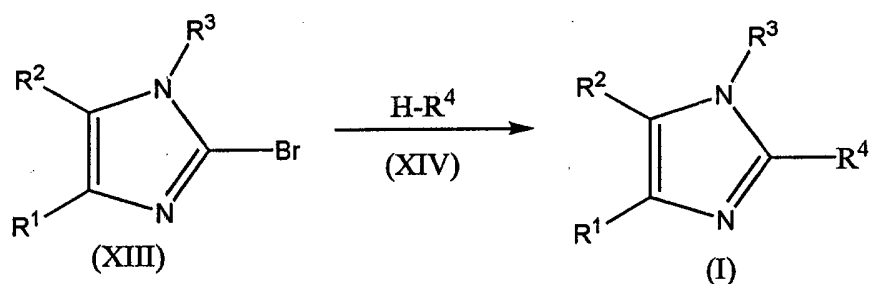
X se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, skupiny hydroxylové, vinylové, substituované vinylové (kde jeden

nebo více substituentů se vyberou z fluoru nebo chloru), skupiny ethynylové, substituované ethynylové (kde se substituent vybere z fluoru nebo chloru), C_1 - C_5 -alkylu, substituovaného C_1 - C_5 -alkylu (kde se alkylové substituenty vyberou z jedné nebo více skupin C_1 - C_5 -alkoxylových, skupiny trihaloalkylové, ftalamidové nebo aminoskupiny), C_3 - C_7 -cykloalkylové, C_1 - C_5 -alkoxylové, substituované C_1 - C_5 -alkoxylové (kde se alkylové substituenty vyberou ze skupiny ftalamidové nebo aminové), skupiny ftalimidooxy, fenoxi, substituované fenoxi skupiny (kde se substituenty na fenylu vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové), skupiny fenylové, substituované fenylové (kde se substituenty na fenylu vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové), skupiny aryl- C_1 - C_5 -alkylové, substituované aryl- C_1 - C_5 -alkylové (kde se arylové substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové), skupiny arylhydroxy- C_1 - C_5 -alkylamino, C_1 - C_5 -alkylamino, di(C_1 - C_5 -alkyl)amino, nitrilové, oximové, benzyloxyiminové, C_1 - C_5 -alkyloxyaminové, ftalimidové, sukcinimidové, C_1 - C_5 -alkylkarbonyloxy, fenylnkarbonyloxy, substituované fenylnkarbonyloxy skupiny (kde se substituenty na fenylu vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové), skupiny fenyl- C_1 - C_5 -alkylkarbonyloxy (kde se substituenty na fenylu vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové), skupiny aminokarbonyloxy, C_1 - C_5 -alkylaminokarbonyloxy, di(C_1 - C_5 -alkyl)aminokarbonyloxy, C_1 - C_5 -alkoxykarbonyloxy, substituované C_1 - C_5 -alkoxykarbonyloxy skupiny (kde se alkylové substituenty vyberou ze skupiny sestávající z metylu, ethylu, isopropylu a hexylu), skupiny fenoxycarbonyloxy, substituované fenoxycarbonyloxy skupiny (kde se substituenty na fenylu vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové), skupiny C_1 - C_5 -alkyl-

thio, substituované C_1 - C_5 -alkylthio skupiny (kde se alkylové substituenty vyberou ze skupiny hydroxylové a ftalimidové), skupiny C_1 - C_5 -alkylsulfonylové, fenylsulfonylové a substituované skupiny fenylsulfonylové (kde se substituenty na fenylu vyberou z fluoru, chloru nebo skupiny C_1 - C_5 -alkoxylové nebo trifluormethylové), nebo jejích farmaceuticky přijatelných solí vyznačující se tím, že zahrnuje

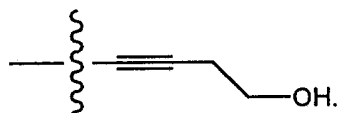


reakci sloučeniny vzorce (XII) s POBr_3 , PBr_3 nebo se směsí PBr_3 a Br_2 za výtěžku odpovídající sloučeniny vzorce (XIII),

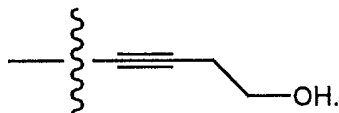


substituci bromu ve sloučenině vzorce (XIII) reakcí se sloučeninou vzorce (XIV), aby se připravila odpovídající sloučenina vzorce (I).

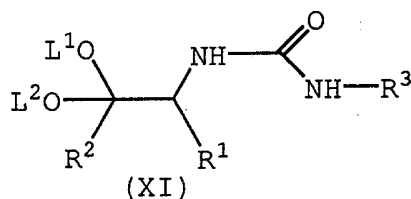
4. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že R^1 je 4-fluorfenyl, R^2 je 4-pyridyl, R^3 je 3-fenylpropyl a R^4 je



5. Způsob podle nároku 3 vyznačující se tím, že R^1 je 4-fluorfenyl, R^2 je 4-pyridyl, R^3 je 3-fenylpropyl a R^4 je



6. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že sloučenina vzorce (XII) reaguje s POBr_3 v tetramethylensulfonu.
7. Způsob podle nároku 3 vyznačující se tím, že sloučenina vzorce (XII) reaguje s POBr_3 v tetramethylensulfonu.
8. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že sloučenina vzorce (XII) reaguje v POCl_3 se směsí PBr_3 a Br_2 v poměru složek 1 : 1.
9. Způsob podle nároku 3 vyznačující se tím, že sloučenina vzorce (XII) reaguje s asi 1:1 směsí PBr_3 a Br_2 v POCl_3 .
10. Sloučenina vzorce (XI)



vyznačující se tím, že

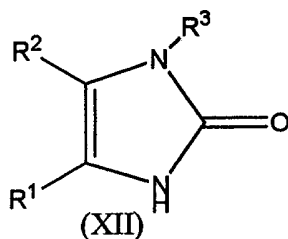
R^1 se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu, (kde se substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu,

R^2 se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu, (kde se substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu a je volitelně substituovaný C_1 - C_4 -alkylem,

R^3 se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, aryl- C_1 - C_5 -alkylu, substituovaného aryl- C_1 - C_5 -alkylu (kde se arylové substituenty nezávisle vyberou z jedné nebo několika skupin C_1 - C_5 -alkyl, C_1 - C_5 -alkoxy, halogen, amino, C_1 - C_5 -alkylamino nebo di(C_1 - C_5 -alkyl)amino), ftalimido- C_1 - C_5 -alkylu, sukcinimido- C_1 - C_5 -alkylu, C_1 - C_5 -alkylkarbonyl- C_1 - C_5 -alkylu, aryloxykarbonyl- C_1 - C_5 -alkylu a heteroaryl- C_1 - C_5 -alkylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu,

L^1 a L^2 se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z C_1 - C_4 -alkylu a C_1 - C_4 -aralkylu nebo se L^1 společně s L^2 vyberou ze skupiny sestávající ze skupiny $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (volitelně substituované jedním až čtyřmi C_1 - C_3 alkyly) a ze skupiny $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (volitelně substituované jedním až šesti C_1 - C_3 alkyly).

11. Sloučenina vzorce (XII)



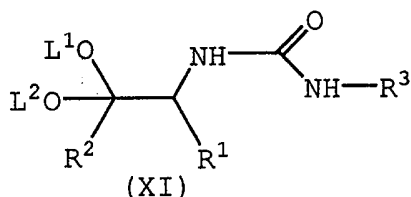
vyznačující se tím, že

R^1 se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu, (kde se substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu,

R^2 se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu, (kde se substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu a je volitelně substituovaný C_1 - C_4 -alkylem,

R^3 se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, aryl- C_1 - C_5 -alkylu, substituovaného aryl- C_1 - C_5 -alkylu (kde se arylové substituenty nezávisle vyberou z jedné nebo několika skupin C_1 - C_5 -alkyl, C_1 - C_5 -alkoxy, halogen, amino, C_1 - C_5 -alkylamino nebo di(C_1 - C_5 -alkyl)amino), ftalimido- C_1 - C_5 -alkylu, sukcinimido- C_1 - C_5 -alkylu, C_1 - C_5 -alkylkarbonyl- C_1 - C_5 -alkylu, aryloxykarbonyl- C_1 - C_5 -alkylu a heteroaryl- C_1 - C_5 -alkylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu.

12. Způsob přípravy sloučeniny vzorce (XI)



kde

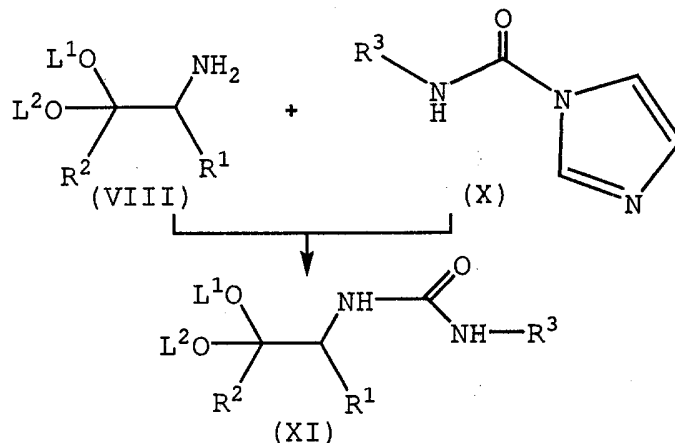
R^1 se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu, (kde se substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu,

R^2 se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu, (kde se substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu a je volitelně substituovaný C_1 - C_4 -alkylem,

R^3 se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, aryl- C_1 - C_5 -alkylu, substituovaného aryl- C_1 - C_5 -alkylu (kde se arylové substituenty nezávisle vyberou z jedné nebo několika skupin C_1 - C_5 -alkyl, C_1 - C_5 -alkoxy, halogen, amino, C_1 - C_5 -alkylamino nebo di(C_1 - C_5 -alkyl)amino), ftalimido- C_1 - C_5 -alkylu, sukcinimido- C_1 - C_5 -alkylu, C_1 - C_5 -alkylkarbonyl- C_1 - C_5 -alkylu, aryloxykarbonyl- C_1 - C_5 -alkylu a heteroaryl- C_1 - C_5 -alkylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu,

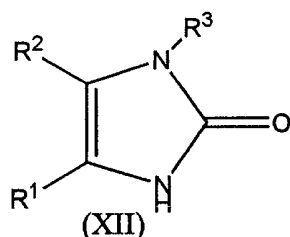
L^1 a L^2 se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z C_1 - C_4 -alkylu a C_1 - C_4 -aralkylu nebo se L^1 společně s L^2 vyberou ze skupiny sestávající ze skupiny $-CH_2-CH_2-$ (volitelně substituovanou jedním až čtyřmi C_1 - C_3 alkyly), a ze skupiny $-CH_2-CH_2-CH_2-$ (volitelně substituovanou jedním až šesti C_1 - C_3 -alkyly),

vyznačující se tím, že zahrnuje



reakci sloučeniny vzorce (VIII), kde se L^1 a L^2 nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z C_1 - C_4 -alkylu a C_1 - C_4 -aralkylu nebo se L^1 společně s L^2 vyberou ze skupiny sestávající ze skupiny $-CH_2-CH_2-$ (volitelně substituované jedním až čtyřmi C_1 - C_3 -alkyly) a ze skupiny $-CH_2-CH_2-CH_2-$ (volitelně substituované jedním až šesti C_1 - C_3 -alkyly), se sloučeninou vzorce (X) za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce (XI).

13. Způsob přípravy sloučeniny vzorce (XII)

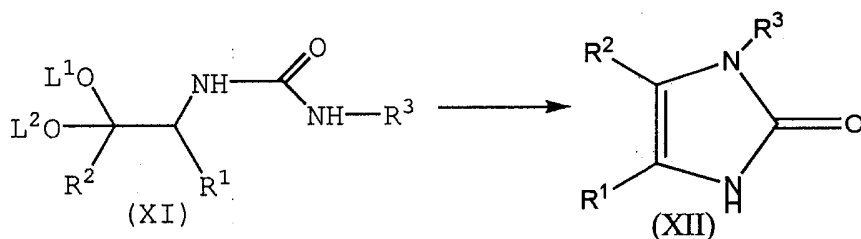


kde

R^1 se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu, (kde se substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu,

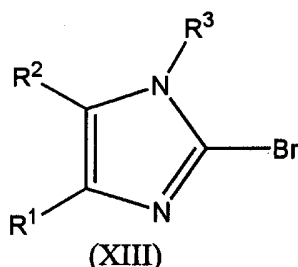
R^2 se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu, (kde se substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu a je volitelně substituovaný C_1 - C_4 -alkylem,

R^3 se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, aryl- C_1 - C_5 -alkylu, substituovaného aryl- C_1 - C_5 -alkylu (kde se arylové substituenty nezávisle vyberou z jedné nebo několika skupin C_1 - C_5 -alkyl, C_1 - C_5 -alkoxy, halogen, amino, C_1 - C_5 -alkylamino nebo di(C_1 - C_5 -alkyl)amino), ftalimido- C_1 - C_5 -alkylu, sukcinimido- C_1 - C_5 -alkylu, C_1 - C_5 -alkylkarbonyl- C_1 - C_5 -alkylu, aryloxykarbonyl- C_1 - C_5 -alkylu a heteroaryl- C_1 - C_5 -alkylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu, vyznačující se tím, že zahrnuje



cyklizaci sloučeniny vzorce (XI), kde L^1 a L^2 se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z C_1 - C_4 -alkylu a C_1 - C_4 -aralkylu nebo se L^1 společně s L^2 vyberou ze skupiny sestávající ze skupiny z $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (volitelně substituované jedním až čtyřmi C_1 - C_3 alkyly) a ze skupiny $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (volitelně substituované jedním až šesti C_1 - C_3 -alkyly), za kyselých podmínek pH nižšího než asi 7, aby se vytvořila odpovídající sloučenina vzorce (XII).

14. Způsob přípravy sloučeniny vzorce (XIII)



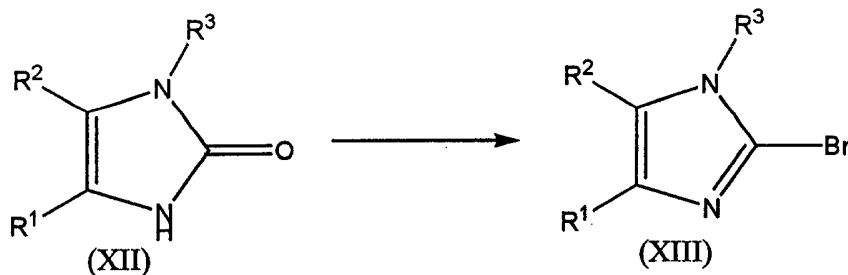
kde

R^1 se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu, (kde se substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu,

R^2 se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu, (kde se substituenty vyberou z C_1 - C_5 -alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu a je volitelně substituovaný C_1 - C_4 -alkylem,

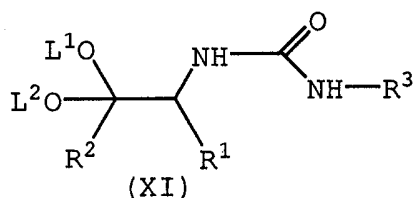
R^3 se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, aryl- C_1 - C_5 -alkylu, substituovaného aryl- C_1 - C_5 -alkylu (kde se arylové substituenty nezávisle vyberou z jedné nebo několika skupin C_1 - C_5 -alkyl, C_1 - C_5 -alkoxy, halogen, amino, C_1 - C_5 -alkylamino nebo di(C_1 - C_5 -alkyl)amino), ftalimido- C_1 -

C₅-alkylu, sukcinimido-C₁-C₅-alkylu, C₁-C₅-alkylkarbonyl-C₁-C₅-alkylu, aryloxykarbonyl-C₁-C₅-alkylu a heteroaryl-C₁-C₅-alkylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu, vyznačující se tím, že zahrnuje



reakci sloučeniny vzorce (XII) s POBr₃, PBr₅ nebo se směsí PBr₃ a Br₂ za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce (XIII).

15. Způsob přípravy sloučeniny vzorce (XI)



kde

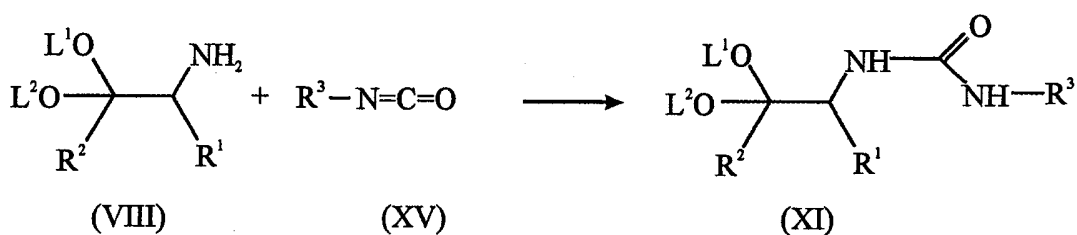
R¹ se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu, (kde se substituenty vyberou z C₁-C₅-alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu,

R² se vybere ze skupiny sestávající z fenylu, substituovaného fenylu, (kde se substituenty vyberou z C₁-C₅-alkylu, halogenu nebo trifluormethylové skupiny) a heteroarylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu a je volitelně substituovaný C₁-C₄-alkylem,

R^3 se vybere ze skupiny sestávající z vodíku, aryl- C_1 - C_5 -alkylu, substituovaného aryl- C_1 - C_5 -alkylu (kde se arylové substituenty nezávisle vyberou z jedné nebo několika skupin C_1 - C_5 -alkyl, C_1 - C_5 -alkoxy, halogen, amino, C_1 - C_5 -alkylamino nebo di(C_1 - C_5 -alkyl)amino), ftalimido- C_1 - C_5 -alkylu, sukcinimido- C_1 - C_5 -alkylu, C_1 - C_5 -alkylkarbonyl- C_1 - C_5 -alkylu, aryloxykarbonyl- C_1 - C_5 -alkylu a heteroaryl- C_1 - C_5 -alkylu, kde heteroaryl obsahuje 5 až 6 atomů v kruhu,

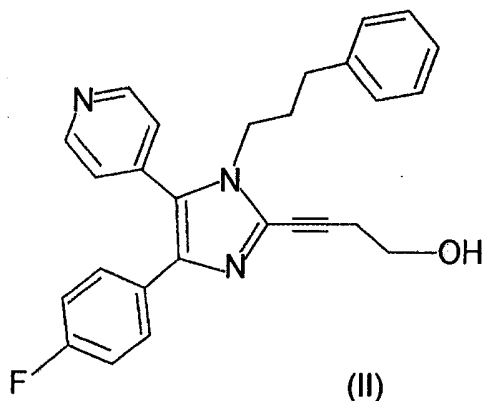
L^1 a L^2 se nezávisle vyberou ze skupiny sestávající z C_1 - C_4 -alkylu a C_1 - C_4 -aralkylu nebo se L^1 společně s L^2 vyberou ze skupiny sestávající ze skupiny $-CH_2-CH_2-$ (volitelně substituované jedním až čtyřmi C_1 - C_3 alkyly) a ze skupiny $-CH_2-CH_2-CH_2-$ (volitelně substituované jedním až šesti C_1 - C_3 -alkyly),

vyznačující se tím, že zahrnuje



reakci sloučeniny vzorce (VIII) se sloučeninou vzorce (XV) za vzniku odpovídající sloučeniny vzorce (XI).

16. Krystalická forma sloučeniny vzorce (II)



vyznačující se tím, že obsahuje následující maxima v rentgenovém difrakčním práškovém spektru:

Úhel $^{\circ}2\theta$	Mezirovinné vzdálenosti (Å)	Relativní intenzita (%)
7,206	12,257	100,0
8,961	9,861	14,2
10,617	8,326	24,8
12,438	7,110	14,0
15,500	5,712	33,7
16,458	5,382	13,3
17,360	5,104	17,2
17,879	4,957	37,6
18,343	4,833	19,2
18,665	4,750	31,8
19,126	4,637	16,1
19,943	4,448	21,9
20,491	4,331	30,8
21,469	4,135	52,9
21,891	4,057	59,8
22,371	3,971	58,7
22,778	3,901	12,0
23,159	3,837	51,0
23,870	3,725	20,8
24,526	3,627	15,5
24,704	3,601	25,9
25,113	3,543	14,7
26,368	3,377	11,0
27,674	3,221	10,5
28,088	3,174	18,3
28,896	3,087	21,3
29,291	3,047	19,4
30,201	2,9568	10,6
30,501	2,9284	13,3