

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 305 350

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2011-756**  
(22) Přihlášeno: **09.05.2001**  
(30) Právo přednosti:  
**09.05.2000 US 2000 202947**  
**08.05.2001 US 2001 850858**  
(40) Zveřejněno: **15.10.2003**  
**(Věstník č. 10/2003)**  
(47) Uděleno: **01.07.2015**  
(24) Oznámení o udělení ve věstníku:  
**12.08.2015**  
**(Věstník č. 32/2015)**  
(86) PCT číslo: **PCT/US2001/014996**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/085686**

**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 491/048** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**C07D 275/04** (2006.01)  
**C07D 237/26** (2006.01)  
**C07D 487/14** (2006.01)  
**C07D 491/147** (2006.01)  
**A61K 31/407** (2006.01)  
**A61K 31/429** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

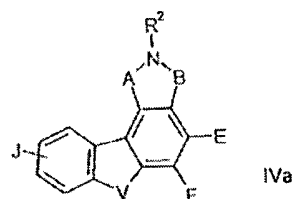
(56) Relevantní dokumenty:

WO 00/47583 A1; WO 01/14380 A1; WO 00/13015 A1; US 5705511 A.

(73) Majitel patentu:  
CEPHALON, INC., West Chester, PA 19380, PA,  
US

(72) Původce:  
Mark A. Ator, 19301 Paoli, PA, US  
Ron Bihovski, 19096 Wynnewood, PA, US  
Sankar Chatterjee, 19096 Wynnewood, PA, US  
Derek Dunn, 19320 Coatesville, PA, US  
Robert L. Hudkins, 19425 Chester Springs, PA, US

(74) Zástupce:  
Společná advokátní kancelář Všetečka Zelený  
Švorčík Kalenský a partneři, JUDr. Petr Kalenský,  
Hájkova 2, 120 00 Praha 2



(54) Název vynálezu:  
**Multicyklická karbazolová a  
karbazollaktamová sloučenina,  
farmaceutický přípravek s jejím obsahem a  
její použití**

(57) Anotace:  
Jsou popsány nové multicyklické karbazolové a  
karbazollaktamové sloučeniny obecného vzorce IVa,  
které zprostředkovávají enzymatickou aktivitu,  
farmaceutické přípravky s jejím obsahem a použití  
takových sloučenin. Sloučeniny jsou účinné pro léčbu  
chorob a chorobných stavů souvisejících s aktivitou  
enzymu PARP, VEGFR2 a MLK3, včetně například  
neurodegenerativních onemocnění, zánětu, ischemie a  
rakoviny.

CZ 305350 B6

## Multicyklická karbazolová a karbazollaktamová sloučenina, farmaceutický přípravek s jejím obsahem a její použití

### 5 Oblast techniky

Tento vynález se týká nových multicyklických karbazolových a karbazollaktamových sloučenin, farmaceutických přípravků s jejich obsahem a použití sloučenin s jejich obsahem, například pro zprostředkování enzymatické aktivity.

10

### Dosavadní stav techniky

Poly(ADP-ribosa) polymerasa [PARP, též nazývána poly(ADP-ribosa) synthetasa nebo PARS] je enzym v jádru buňky, který katalyzuje syntézu poly(ADP-ribosových) řetězců z  $\text{NAD}^+$  jako odpověď na jednovláknové zlomy DNA při procesu opravy deoxyribonukleové kyseliny [de Murcia a kol., Trends Biochem. Sci., 19, 172 (1994), Alvarez-Gonzalez a kol., Mol. Cell. Biochem., 138, 33 (1994)]. Proteinové substráty související s chromatinem pro ribosylaci adenosin-difosfátu, které zahrnují histony, enzymy metabolizující deoxyribonukleové kyseliny a PARP samotnou, se modifikují na povrchových glutamátových zbytcích. PARP katalyzuje připojení jedné jednotky ADP-ribosy k proteinu (iniciace) s následující polymerizací až 200 ADP-ribosových monomerů (prodloužení) prostřednictvím glykosidických vazeb 2'-1". Navíc PARP katalyzuje větvení polymeru při nižší frekvenci.

Úloha PARP v procesu opravy deoxyribonukleové kyseliny je definovaná neúplně. Vazba PARP na dvouvláknovou deoxyribonukleovou kyselinu se zářezy se uvažuje tak, že usnadňuje proces opravy přechodným blokováním replikace či rekombinace deoxyribonukleové kyseliny. Následující poly(ADP-ribosyl)ace PARP a histonů může vést k zavedení podstatného negativního náboje způsobujícího odpuzování pozměněných proteinů od DNA. Poté se doporučuje relaxace chromatinové struktury zvyšující přístup enzymů pro opravu DNA k místu poškození.

Nadměrná aktivace PARP jako odpověď na poškození buňky či stres vede podle hypotézy k zániku buněk [Sims a kol., Biochemistry, 22, 5188 (1983), Yamamoto a kol., Nature, 294, 284 (1981)]. Aktivace PARP zlomy vlákna deoxyribonukleové kyseliny se může zprostředkovávat oxidem dusnatým nebo různými reaktivními kyslíkatými meziprodukty. Pokud je stupeň poškození DNA značný, může PARP katalyzovat masivní poly(ADP-ribosyl)aci s vyčerpáním buněčných hladin  $\text{NAD}^+$ . Když se buňka snaží udržovat homeostasu resyntézou  $\text{NAD}^+$ , mohou hladiny adenosin-difosfátu (ATP) náhle klesnout (jelikož syntéza jedné molekuly  $\text{NAD}^+$  požaduje čtyři molekuly ATP) a buňka může zahynout vyčerpáním svých energetických zásob.

40

Popisuje se, že aktivace PARP hraje svou úlohu při zániku buněk při řadě chorobných stavů s úvahou, že inhibitory PARP by při těchto stavech měly terapeutickou účinnost. Zvýšená poly(ADP-ribosyl)ace se pozoruje po ohniskové mozkové ischemii u krys, konzistentně s aktivací PARP při mrtvici [Tokime a kol., J. Cereb. Blood Flow Metab., 18, 991 (1998)]. Podstatné množství publikovaných farmakologických a genetických údajů podporuje hypotézu, že by inhibitory PARP mohly působit neuroprotektivně po mozkové ischemii či mrtvici. Inhibitory PARP ochraňují proti neurotoxické vyvolané NMDA- nebo oxidem dusnatým v krysích mozkových kortikálních kulturách [Zhang a kol., Science, 263, 687 (1994), Eliasson a kol., Nature Med., 3, 1089 (1997)]. Stupeň neuroprotektce pozorovaný pro řadu sloučenin je přímo paralelní s jejich aktivitou jako PARP inhibitorů.

50

Inhibitory PARP mohou též vykazovat neuroprotektivní účinnost ve zvířecích modelech mrtvice. Účinný inhibitor PARP DPQ (3,4-dihydro-5-[4-(1-piperidiny)butoxy]1(2H)-isochinolinon) (Suto a kol., US patent 5 177 075) poskytuje 54% snížení objemu infarktu v krysím modelu ložiskové mozkové ischemie (permanentní MCAo a bilaterální okluze karotidy 90 min) po intraperi-

55

toneálním podání (10 mg/kg) dvě h před a dvě h po iniciaci ischemie [Takahashi a kol., *Brain Res.*, **829**, 46 (1997)]. Intracerebroventrikulární podání méně účinného inhibitoru PARP 3-aminobenzamidu (3-AB) poskytuje 47% pokles objemu infarktu u myši po okluzi MCA trvající dvě h při použití způsobu vytvoření švu šitím [Endres a kol., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **17**, 1143 (1997)]. Léčení 3-AB též zvyšuje funkční zotavení 24 h po ischemii, zeslabuje pokles hladin  $\text{NAD}^+$  v ischemických tkáních a snižuje syntézu poly(ADP-ribosových) polymerů, jak potvrzuje imunohistochemie. Podobné 3-AB (10 mg/kg) významně snižuje objem infarktu v modelu ložiskové ischemie u krysy vytvořením švu [Lo a kol., *Stroke*, **29**, 830 (1998)]. Neuroprotektivní účinek 3-AB (3 až 30 mg/kg intracerebroventrikulárně) lze též pozorovat na kryším modelu ischemie způsobené permanentní okluzí střední cerebrální arterie [Tokime a kol., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **18**, 991 (1998)].

Dostupnost myši, u kterých se stal gen PARP nefunkčním (Wang, *Genes Dev.*, **9**, 509 (1995)) rovněž napomohla validaci úlohy PARP při neurodegeneraci. Neurotoxita následkem NMDA, NO nebo oxygen-glukosové deprivace účinně vymizela v primárních cerebrálních kortikálních kulturách myši  $\text{PARP}^{-/-}$  [Eliasson a kol., *Nature Med.*, **3**, 1089 (1997)]. V modelu ischemie myši s vytvořením švu lze pozorovat 80% snížení objemu infarktu u myši  $\text{PARP}^{-/-}$  a 65% snížení u myši  $\text{PARP}^{+/-}$ . Endres a kol. (1997) popisují 35% snížení objemu infarktu u myši  $\text{PARP}^{-/-}$  a 31% snížení u myši  $\text{PARP}^{+/-}$ . Navíc k neuroprotekcí vykazují myši  $\text{PARP}^{-/-}$  zlepšení neurologického skóre a zvýšení hladin  $\text{NAD}^+$  po ischemii.

Existuje též preklinický důkaz o tom, že inhibitory PARP mohou být účinné při léčbě Parkinsonovy choroby. Je tomu tak proto, že hlavní známkou Parkinsonovy choroby je ztráta dopaminergních neuronů v substantia nigra. Léčení experimentálních zvířat nebo lidí neurotoxinem 1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinem (MPTP) nahrazuje ztrátu dopaminergních neuronů a potlačuje motorické symptomy Parkinsonovy choroby. MPTP aktivuje PARP v substantia nigra a myši s nedostatkem PARP jsou rezistentní na neurodegenerativní účinky MPTP [Mandir a kol., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **96**, 5774 (1999)]. Podobně se uvádí, že inhibitor PARP 3-aminobenzamid zeslabuje ztrátu  $\text{NAD}^+$  ve striátu po podání MPTP myším [Cosi a kol., *Brain Res.*, **809**, 58 (1998)].

Aktivace PARP se účastní funkčních deficitů, které mohou vyplývat z traumatického poškození mozku a poškození míchy. V kontrolovaném kortikálním modelu traumatického poškození mozku vykazují myši  $\text{PARP}^{-/-}$  významně zlepšenou motorickou a kognitivní funkci ve srovnání se zvířaty  $\text{PARP}^{+/+}$  [Whalan a kol., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **19**, 835 (1999)]. Tvorba peroxynitritu a aktivace PARP se rovněž prokazuje u kryš s poškozením míchy [Scott a kol., *Ann. Neurol.*, **45**, 120 (1999)]. Výsledky ukazují, že inhibitory PARP mohou poskytovat ochranu proti ztrátě funkce po poranění hlavy či páteře.

Úloha PARP jako mediátoru zániku buněk po ischemii a reperfuzi se nemusí omezovat na nervový systém. V této souvislosti uvádí nedávná publikace, že řada strukturně výrazných inhibitorů PARP včetně 3-AB a příbuzných sloučenin snižuje velikost infarktu po srdeční ischemii a reperfuzi u králíka [Thiemermann a kol., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **94**, 679 (1997)]. V modelu izolovaného promývaného králíčího srdce snížila inhibice PARP objem infarktu a kontraktilní dysfunkci po globální ischemii a reperfuzi. Nekróza kosterního svalstva po ischemii a reperfuzi se rovněž snížila působením inhibitoru PARP. Podobné kardioprotektivní účinky 3-AB v modelu kryší myokardiální ischemie/reperfuze udávají Zingarelli a spolupracovníci [Zingarelli a kol., *Cardiovascular Research*, **36**, 205 (1997)]. Tyto výsledky in vivo jsou dále podpořeny údaji z experimentů na kultuře kryších srdečních monocytů [Gilad a kol., *J. Mol. Cell Cardiol.*, **29**, 2585 (1997)]. Inhibitory PARP (3-AB a nikotinamid) ochraňují myocyty před snížením mitochondriálního dýchání pozorovaným po léčení oxidanty, jako je peroxid vodíku, peroxynitrit nebo dusíkaté donory kyslíku. Nedávno se ukázalo, že genetické porušení PARP u myši poskytuje ochranu proti opožděnému buněčnému poškození a tvorbě zánětlivých mediátorů po myokardiální ischemii a reperfuzi [Yang a kol., *Shock*, **13**, 60 (2000)]. Tyto údaje podporují hypotézu o tom, že podávání inhibitoru PARP by mohlo přispět k pozitivnímu výsledku po infarktu myokar-

du. Zvláště užitečné použití inhibitoru PARP by mohlo zahrnovat podávání současně s léčením pro dosažení reperfuze v poškozené srdeční oblasti včetně angioplastiky a rozpouštění sraženiny lékem, jako je tPA.

- 5 Působení PARP se rovněž účastní poškození buněk, které se vyskytuje v řadě zánětlivých onemocnění. Aktivace makrofágů prozánětlivými podněty může vést ke tvorbě oxidu dusnatého a superoxidového aniontu, které spolu tvoří peroxynitrit, což vede ke zlomům jednovláknové deoxyribonukleové kyseliny a k aktivaci PARP. Úloha PARP jako mediátoru zánětlivého onemocnění se podporuje pokusy, které používají myši PARP<sup>-/-</sup> nebo inhibitory PARP v četných zvířecích modelech. Například klouby myši podrobené artritidě vyvolané kolagenem obsahují nitrotyrosin, konzistentně s tvorbou peroxynitritu [Szabo a kol., J. Clin. Invest., 100, 723 (1998)]. Inhibitor PARP 5-jod-6-amino-1,2-benzopyron snižuje výskyt a závažnost artritidy u těchto zvířat s poklesem závažnosti nekrózy a hyperplázie synovia, jak ukazuje histologické vyšetření. V modelu akutního lokálního zánětu při pleuritidě vyvolané karrageenanem inhibuje 3-AB histologické poškození, tvorbu pleurálního výpotku a infiltraci mononukleárními buňkami jako jevy charakteristické pro zánětlivý proces [Cuzzocrea a kol., Eur. J. Pharmacology, 342, 67 (1998)].

- Výsledky z modelů kolitidy u hlodavců ukazují, že se aktivace PARP může účastnit patogeneze zánětlivého střevního onemocnění [Zingarelli a kol., Gastroenterology, 116, 335 (1999)]. Podávání trinitrobenzensulfonové kyseliny do lumina střeva způsobuje erozi mukózy, infiltraci neutrofilů a výskyt nitrotyrosinu. Delece genu PARP nebo inhibice PARP 3-AB snižuje poškození tkání a zeslabuje infiltraci neutrofilů a tvorbu nitrotyrosinu, což ukazuje, že inhibitory PARP mohou být použitelné při léčení zánětlivého střevního onemocnění.

- 25 Uvažuje se též úloha PARP při patogenezi endotheliální dysfunkce v modelech endotoxického šoku [Szabo a kol., J. Clin. Invest., 100, 723 (1997)]. Je tomu tak proto, že inhibice PARP nebo genetická delece PARP může chránit proti poklesu mitochondriálního dýchání, který nastává po léčbě endotheliálních buněk peroxynitritem.

- 30 Aktivace PARP se účastní při indukci experimentálního diabetu vyvolaného selektivním beta buněčným toxinem streptozocinem (SZ). SZ může vyvolávat podstatné zlomy deoxyribonukleové kyseliny, což způsobuje aktivaci PARP a vyčerpání energetických zásob buněk, jak popisuje výše Yamamoto a kol. (1981). V buňkách odvozených od myši PARP<sup>-/-</sup> vede expozice reaktivním kyslíkatým meziproduktům ke sníženému vyčerpání NAD<sup>+</sup> a zvýšené životnosti buněk oproti buňkám přirozeného typu [Heller a kol., J. Biol. Chem., 270, 11176 (1995)]. Podobné účinky lze pozorovat u buněk přirozeného typu léčených 3-AB. Následující studie u myši léčených SZ ukazují, že delece genu PARP poskytuje ochranu proti ztrátě beta buněk [Burkart a kol., Nature Med., 5, 314 (1999), Pieper a kol., Proc. Natl. Acad. Sci., 96, 3059 (1999)]. Tato pozorování podporují hypotézu, že PARP může nalézt terapeutické použití při léčení diabetu typu I.

- 40 Další možné terapeutické použití inhibitorů PARP zahrnuje zvýšení protitumorové aktivity záření nebo terapeutických prostředků poškozujících DNA [Griffin a kol., Biochem., 77, 408 (1995)]. Jelikož se polyADP-ribosylace objevuje jako odpověď na tyto způsoby léčení a je částí procesu reparace deoxyribonukleové kyseliny, lze očekávat, že inhibitor PARP poskytne synergní efekt.

- 45 Protein kinázy hrají, podobně jako PARP, kritickou úlohu při kontrole buněk. Zejména se kinázy účastní buněčného růstu a diferenciaci. Odchylná exprese či mutace protein kináz rovněž vede k nekontrolované buněčné proliferaci, jako je růst maligních tumorů a k různým vadám vývoje včetně buněčné migrace a invaze a angiogeneze. Protein kinázy jsou proto kritické pro ovládání, regulaci a modulaci buněčné proliferace při chorobách a poruchách souvisejících s abnormální buněčnou proliferací. Protein kinázy se též účastní jako cíle při poruchách centrálního nervového systému, jako je Alzheimerova choroba, při zánětlivých poruchách, jako je psoriáza, při kostních onemocněních, jako je osteoporóza, při ateroskleróze, restenóze, trombóze, při metabolických poruchách, jako je diabetes a při infekčních onemocněních, jako jsou virové a mykotické infekce.

Jednou z nejběžnější studovaných cest zahrnujících regulaci kinázy je buněčná signalizace od receptorů na povrchu buňky k jádru. Obecně typ exprese, dostupnost ligandu a uspořádání sestupných cest převodu signálu, které se aktivují určitým receptorem, určují funkci každého receptoru. Jeden příklad cesty zahrnuje kaskádu kináz, ve kterých členové tyrosin kináz receptoru růstového faktoru dodávají signály prostřednictvím fosforylace k dalším kinázám, jako je Src tyrosin kináza a členové skupiny Raf, Mek a Erk serin/threonin kináz. Každá z těchto kináz je reprezentovaná několika členy skupiny hrajícími příbuzné, avšak funkčně odlišné úlohy. Ztráta regulace cesty signalizace růstového faktoru se často vyskytuje při rakovině stejně tak jako při jiných chorobných stavech (Fearon, Genetic Lesions in Human Cancer, Molecular Oncology 1996, 143–178).

Jedna z cest receptorové tyrosin kinázové signalizace zahrnuje receptorovou kinázu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Ukazuje se, že vazba VEGF na receptorovou VEGFR2 ovlivňuje buněčnou proliferaci. Například vazba VEGF na receptor VEGFR-2/flt-1, který se primárně exprimuje na buňkách endotelu, vede k dimerizaci receptoru a zahájení složité kaskády, která způsobuje růst nových cév [Korpelainen a Alitalo, Curr. Opin. Cell. Biol., 10, 159 (1998)]. Potlačení tvorby nových cév inhibicí tyrosin kináz VEGFR by bylo užitečné při řadě onemocnění včetně léčení solidních tumorů, diabetické retinopatie a dalších intraokulárních neovaskulárních syndromů, makulární degenerace, revmatické artritidy, psoriázy a endometriózy.

Přídavným způsobem převodu kinázového signálu je stresem aktivovaná cesta protein kinázy (SAPK) [Ip a Davis, Curr. Opin. Cell Biol., 10, 205 (1998)]. Jako odpověď na podněty, jako jsou cytokiny, osmotický šok, tepelný šok nebo jiné environmentální stresy, se tato cesta aktivuje a lze pozorovat dvojitou fosforylaci zbytků Thr a Tyr s motivem Thr-Pro-Tyr c-jun N-terminálních kináz (JNK). Fosforylace aktivuje JNK k následující fosforylaci a aktivaci různých transkripčních faktorů včetně c-Jun, ATF2 a ELK-1.

JNK jsou mitogenem aktivované protein kinázy (MAPK), které se kódují třemi rozdílnými geny jnk1, jnk2 a jnk3, které se mohou alternativně spojovat s obdržením řady různých isoform MAPK [Gupta a kol., EMBO J. 15, 2760 (1996)]. Tyto isoformy se liší svou schopností interagovat s cílovými substráty a fosforylovat je. Aktivace JNK se provádí dvěma kinázami MAPK (MAPKK), MKK4 a MKK7. MKK4 je aktivátorem JNK stejně tak jako další MAPK, p38, zatímco MKK7 je selektivním aktivátorem JNK. Řada kináz MAPKK je odpovědných za aktivaci MKK4 a MKK7 včetně skupiny MEKK a kinázy smíšené linie nebo skupiny MLK. Skupina MLK obsahuje šest členů včetně MLK1, MLK2, MLK3, MLK6, dvojité leucinové zipper kinázy (DLK) a leucinové zipper kinázy (LZK). MLK2 se též uvádí jako MST (Katoh, a kol., Oncogene, 10, 1447 (1994)). Uvažuje se řady kináz vzestupně od MAPKK včetně, avšak bez omezení kinázy germinálního centra (GCK), hemopoetické progenitorové kinázy (HPK) a Rac/cdc42. Ke specifitě v rámci cesty přispívají alespoň částečně přemostující proteiny, které vážou zvolené členy kaskády. Například protein-1 interagující s JNK (JIP-1) váže HPK1, DLK nebo MLK3, MKK7 a JNK, což vede k modulu, který zvyšuje aktivaci JNK [Dickens a kol., Science, 277, 693 (1997)].

Manipulace s aktivitou cesty SAPK může vést k širokému rozmezí účinků včetně podpory zániku i přežití buňky následkem různých proapoptických stimulů. Například sestupná regulace cesty genetickým porušením genu kódujícího JNK3 u myši poskytuje ochranu proti záchvatům vyvolaným kyselinou kainovou a brání apoptóze hipokampálních neuronů [Yang a kol., Nature, 389, 865 (1997)]. Podobně inhibitory cesty JNK, jako je JIP-1, inhibují apoptózu (Dickens, výše). Oproti tomu se ukazuje cesta JNK v některých případech jako ochranná. Thymocyty, ve kterých byla vypuštěna MKK4, vykazují zvýšenou citlivost na apoptózu zprostředkovanou CD95 a CD3 [Nishina a kol., Nature, 385, 350 (1997)]. Nadměrná exprese MLK3 vede k transformaci NIH 3T3 fibroblastů [Hartkamp a kol., Cancer Res., 59, 2195 (1999)].

Oblast tohoto vynálezu se zaměřuje na identifikaci sloučenin, které pozměňují členy MLK cesty SAPK a podporují buď buněčný zánik, nebo přežívání buněk. Inhibitory členů skupiny MLK by

měly podle předpokladu způsobovat přežívání buněk a vykazovat terapeutickou účinnost v řadě chorob včetně chronických neurodegenerativních onemocnění, jako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba a Huntingtonova choroba a akutních neurologických stavů, jako je mozková ischemie, traumatické poranění mozku a poranění páteře. Inhibitory členů skupiny MLK způsobujících inhibici cesty SAPK (aktivita JNK) by rovněž vykazovaly účinnost při zánětlivých chorobách a rakovině.

Dalším členem MAP kinázové skupiny bílkovin je kináza p38. Aktivace této kinázy se účastní tvorby prozánětlivých cytokinů, jako je IL-1 a TNF. Inhibice této kinázy by tedy nabízela léčení chorobných stavů, kterých se účastní disregulace cytokinové tvorby.

Signály zprostředkované kinázami rovněž kontrolují buněčný růst, zánik buněk a diferenciaci v buňce regulací procesu buněčného cyklu. Skupina kináz zvaná cyklin-dependentní kinázy (CDK) kontroluje průběh eukaryotického buněčného cyklu. Ztráta kontroly CDK regulace často nastává při hyperproliferativních onemocněních a rakovině.

Inhibitory kináz účastnících se zprostředkování či udržování konkrétních chorobných stavů představují nové způsoby léčby těchto poruch. Příklady takových kináz zahrnují Src, raf, cyklin-dependentní kinázy (CDK) 1, 2 a 4 a checkpoint kinázy Chk1 a Cds1 při rakovině, CDK2 nebo PDGF-R kinázu při restenose, CDK5 a GSK3 kinázy při Alzheimerově chorobě, c-Src kinázu při osteoporose, GSK3 kinázu při diabetu typu 2, p38 kinázu při zánětu, VEGFR 1-3 a TIE-1 a -2 kinázy při angiogenezi, UL97 kinázu při virových infekcích, CSF-1R kinázu při kostních a hemopoetických chorobách a Lck kinázu při autoimunitních onemocněních a odmítnutí transplantátu.

V literatuře se uvádí řada sloučenin popisovaných jako PARP nebo kinázové inhibitory včetně prací Banasik a kol., J. Biol. Chem., 267, 1569 (1992) a Banasik a kol., Mol. Cell. Biochem., 138, 185 (1994). Mnohé další sloučeniny inhibující PARP jsou předmětem patentů. Například se sloučeniny popisované jako PARP inhibitory uveřejňují v publikacích WO 99/08680, WO 99/11622, WO 99/11623, WO 99/11624, WO 99/11628, WO 99/11644, WO 99/11645, WO 99/11649, WO 99/59973, WO 99/59975 a v US patentu 5 587 384.

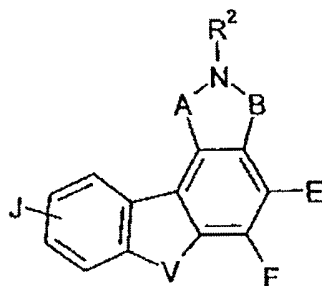
Strukturně příbuzné sloučeniny, které se popisují jako látky s působením jiným než je inhibice PARP, se uveřejňují ve WO 99/47522, EP 0695755 a WO 96/28447. Další strukturně příbuzné sloučeniny, způsoby jejich přípravy a jejich prekurzory se popisují v pracích Piers a kol., J. Org. Chem., 65, 530 (2000), Berlinck a kol., J. Org. Chem., 63, 9850 (1998), McCort a kol., Tetrahedron Lett., 40, 6211 (1990), Mahboobi a kol., Tetrahedron, 52 6363 (1996), Rewcastle a kol., 39, 918 (1996), Harris a kol., Tetrahedron Lett., 34, 8361 (1993), Moody a kol., J. Org. Chem., 57, 2105 (1992), Ohno a kol., Heterocycles, 32, 1199 (1991), Eitel a kol., J. Org. Chem., 55, 5368 (1990), Krutošíková a kol., Coll. Czech. Chem. Commun., 53, 1770 (1988), Muchowski a kol., Tetrahedron Lett., 28, 3453 (1987), Jones a kol., J. Chem. Soc., Perkin Trans., I, 2541 (1984), Noland a kol., J. Org. Chem., 48, 2488 (1983), Jones a kol., J. Org. Chem., 45, 4515 (1980), Leonard a kol., J. Am. Chem. Soc., 98, 3987 (1976), Rashidan a kol., Arm. Khim. Zh., 21, 793 (1968), Abrash a kol., Biochemistry, 4, 99 (1965), US patent 5 728 709, US patent 4 912 107, EP 0768311, JP 04230385, WO 99/65911, WO 99/41276, WO 98/09967 a WO 96/11933.

Vzhledem k potenciální úloze při terapeutickém léčení neurodegenerativních chorob, karcinomů a dalších chorob souvisejících s PARP a kinázami jsou inhibitory PARP a kinázy důležitou skupinou sloučenin vyžadujících další objevy, výzkumy a vývoj. I když je známo široké rozmezí inhibitorů PARP a kinázy, vyznačují se mnohé z nich problémy, jako je toxicita, špatná rozpustnost a omezená účinnost, které brání praktickému terapeutickému použití a znemožňují další vývoj pro obdržení účinných léků. Proto existuje současná a bezprostřední potřeba nových inhibitorů PARP a kinázy pro léčení chorob souvisejících s PARP a kinázou. Tento vynález se zaměřuje na tento cíl stejně tak jako na další důležité úkoly.

Podstata vynálezu

Předmětem nárokovaného vynálezu je multicyklická karbazolová a karbazollaktamová sloučenina obecného vzorce IVa

5



IVa

ve kterém

- 10 A a B je každý nezávisle na sobě skupina vzorce  $C(=O)$ ,  $CH(OR^3)$ ,  $CH(SR^3)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^3$ ,  $CHR^3CHR^4$ ,  $CR^3R^4$  nebo  $C(=O)NR^3$ , za předpokladu, že jak A, tak B nejsou oba skupiny  $C(=O)$ ,
- 15 E a F, dohromady s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, tvoří substituovanou či nesubstituovanou  $C_4$  až  $C_7$  cykloalkylovou skupinu, kde tato substituovaná cykloalkylová skupina obsahuje alespoň jeden substituent J,
- V je skupina  $N(R^1)$ , atom kyslíku nebo atom síry,
- 20  $R^1$  je atom vodíku,  $C_1$  až  $C_6$  alkylová skupina,  $C_1$  až  $C_6$  alkylová skupina obsahující alespoň jeden substituent J, formylová skupina,  $C_1$  až  $C_6$  alkanoylová skupina,  $C_1$  až  $C_6$  alkanoylová skupina obsahující alespoň jeden substituent J,  $C_1$  až  $C_6$  alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny,
- 25  $R^2$  je atom vodíku,  $C_1$  až  $C_6$  alkylová skupina,  $C_1$  až  $C_6$  alkylová skupina obsahující alespoň jeden substituent J, formylová skupina,  $C_1$  až  $C_6$  alkanoylová skupina,  $C_1$  až  $C_6$  alkanoylová skupina obsahující alespoň jeden substituent J,  $C_1$  až  $C_6$  alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny,
- 30  $R^3$  a  $R^4$  jsou každý nezávisle atom vodíku,  $C_1$  až  $C_6$  alkylová skupina, arylová skupina,  $C_1$  až  $C_6$  alkylová skupina obsahující alespoň jeden substituent J nebo arylová skupina obsahující alespoň jeden substituent J,
- J je  $J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ , kde každé n a m je nezávisle 0 nebo 1,
- 35  $J^1$  a  $J^2$  jsou každý nezávisle karbonylová skupina,  $C_1$  až  $C_6$  alkylkarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, karbonyloxykupina, sulfonylová skupina, aminoskupina,  $C_1$  až  $C_6$  alkylaminoskupina,  $C_2$  až  $C_{12}$  dialkylaminoskupina, amidová skupina,  $C_1$  až  $C_6$  alkylamidová skupina,  $C_2$  až  $C_{12}$  dialkylamidová skupina,  $C_1$  až  $C_6$  alkyloxykarbonylaminoskupina, aryloxykarbonylaminoskupina, amidinová skupina, guanidinová skupina, atom kyslíku, atom síry,  $C_1$  až  $C_6$  alkoxykupina, aryloxykupina, aryl-  $C_1$  až  $C_6$  alkoxykupina,  $C_1$  až  $C_6$  alkylová skupina,  $C_3$  až  $C_7$  cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, sulfonylamidová skupina,  $C_1$  až  $C_6$  alkylsulfonylamidová skupina, arylsulfonylamidová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny a
- 40
- 45

J<sup>3</sup> je atom vodíku, atom halogenu, hydroxylová skupina, thioskupina, kyanoskupina, skupina sulfonové kyseliny, karboxylová skupina C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkyloxykarbonylová skupina, skupina kyseliny fosfonové, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylová skupina, skupina C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylesteru fosfonové kyseliny nebo arylesteru fosfonové kyseliny, aminokarbonyloxyskupina, heteroarylová skupina nebo heterocykloalkylová skupina,

přičemž kterékoliv dvě přilehlé skupiny J mohou být spojeny za vytvoření skupiny -X-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-X-, kde X je nezávisle atom kyslíku nebo skupina NH a p je 1 nebo 2,

s tím, že

„aryl“ znamená aromatický kruhový systém vybraný ze skupiny zahrnující fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, anthracenylovou skupinu a fenanthrenylovou skupinu,

„heteroaryl“ znamená aromatický kruhový systém vybraný ze skupiny, ve které je zahrnuta pyrolylová skupina, pyridylová skupina, furylová skupina, 1,2,4-thiadiazolylová skupina, pyrimidylová skupina, thienylová skupina, thiofenylová skupina, isothiazolylová skupina, imidazolylová skupina, tetrazolylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidylová skupina, chinolylová skupina, isochinolylová skupina, thiofenylová skupina, benzothienylová skupina, isobenzofurylová (neboli isobenzofuranylová) skupina, pyrazolylová, indolylová skupina, purinylová skupina, karbazolylová skupina, benzimidazolylová skupina, isoxazolylová skupina a akridinylová skupina,

„heterocykloalkyl“ znamená monocyklickou nasycenou nebo částečně nenasycenou skupinu, ve které je zahrnuta 2-pyrrolidinylová skupina, 3-pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, 2-tetrahydrofuranlylová skupina, 3-tetrahydrofuranlylová skupina, 2-tetrahydrothienylová skupina a 3-tetrahydrothienylová skupina, a

„chránicí skupina aminokyseliny“ (neboli skupina chráněné aminokyseliny) pro aminoskupinu aminokyseliny je terc-butoxykarbonylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina, pro karboxylovou skupinu aminokyseliny je alkyl- nebo aralkylester, přičemž alkylová část obsahuje vždy 1 až 6 atomů uhlíku, a pro alkoholovou skupinu aminokyseliny je alkyletherová, aralkyletherová nebo silyletherová skupina, přičemž alkylová část obsahuje vždy 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo její sůl.

Výhodným provedením nárokovaného vynálezu je svrchu vymezená multicyklická karbazolová nebo karbazollaktamová sloučenina obecného vzorce IVa, ve kterém J<sup>3</sup> je atom vodíku, atom halogenu, hydroxylová skupina, thioskupina, kyanoskupina, skupina sulfonové kyseliny, karboxylová skupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkyloxykarbonylová skupina, skupina fosfonové kyseliny, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylová skupina, skupina C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylesteru fosfonové kyseliny nebo arylesteru fosfonové kyseliny, přičemž „aryl“ má stejný význam, jako je definován svrchu.

Výhodným provedením nárokovaného vynálezu je svrchu vymezená multicyklická karbazolová nebo karbazollaktamová sloučenina obecného vzorce IVa, ve kterém V je N(R<sup>1</sup>), skupiny E a F spolu s atomy, ke kterým jsou připojeny, tvoří C<sub>5</sub> cykloalkylovou skupinu a A a B jsou nezávisle skupiny C(=O) nebo CH<sub>2</sub>.

Výhodným provedením nárokovaného vynálezu je svrchu vymezená multicyklická karbazolová nebo karbazollaktamová sloučenina obecného vzorce IVa, ve kterém B je skupina CO, J je atom vodíku, V je skupina vzorce NR<sup>1</sup> a E a F, dohromady s atomy, ke kterým jsou připojeny, tvoří cyklopentylovou skupinu a A je CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> je CH<sub>3</sub>, (BOC)<sub>2</sub>Lys nebo Lys a R<sup>2</sup> je atom vodíku, přičemž BOC znamená terc-butoxykarbonylovou skupinu.



Výhodným provedením nárokovaného vynálezu je svrchu vymezená multicyklická karbazolová nebo karbazollaktamová sloučenina obecného vzorce IVa, ve kterém B je skupina CO, R<sup>2</sup> je atom vodíku, V je skupina vzorce NH a E a F, dohromady s atomy, ke kterým jsou připojeny, tvoří cyklopentylovou skupinu a A a J mají významy, které jsou uvedeny v tabulce dále:

5

|                 |                                                                      |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------|
| A               | J                                                                    |
| CH <sub>2</sub> | Cl                                                                   |
| CH <sub>2</sub> | CO <sub>2</sub> H                                                    |
| CH <sub>2</sub> | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                      |
| CH <sub>2</sub> | CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| CH <sub>2</sub> | CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O |
| CH <sub>2</sub> | CONC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O                                   |
| CH <sub>2</sub> | CON(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> (4-Pyr)                         |
| CH <sub>2</sub> | CON(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (1-imidazol)    |
| CH <sub>2</sub> | CON(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> (2-Pyr)                         |
| CHOH            | H                                                                    |
| CHOH            | CH <sub>2</sub> NHCHO                                                |
| CH <sub>2</sub> | H                                                                    |
| CH <sub>2</sub> | Br                                                                   |
| CH <sub>2</sub> | CN                                                                   |
| CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                      |
| CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                                                      |
| CH <sub>2</sub> | (BOC) <sub>2</sub> Lys-NHCH <sub>2</sub>                             |
| CH <sub>2</sub> | Lys-NHCH <sub>2</sub>                                                |

Výhodným provedením nárokovaného vynálezu je svrchu vymezená multicyklická karbazolová nebo karbazollaktamová sloučenina obecného vzorce IVa, ve kterém

10

V je skupina vzorce NR<sup>1</sup> a A, B, E, F, R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> mají významy, které jsou uvedeny v tabulce dále:

| A               | B               | E                               | F | J    | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> |
|-----------------|-----------------|---------------------------------|---|------|----------------|----------------|
| CH <sub>2</sub> | CO              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |   | H    | H              | H              |
| CH <sub>2</sub> | CO              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |   | H    | H              | CHO            |
| CH <sub>2</sub> | CO              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |   | 3-Br | Lys            | H              |
| CH <sub>2</sub> | CO              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |   | 3-CN | Lys            | H              |
| CO-NH           | CO-NH           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |   | H    | H              | H              |
| CO              | CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |   | H    | H              | H              |

Předmětem nárokovaného vynálezu je také farmaceutický přípravek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje jakoukoli multicyklickou karbazolovou nebo karbazollaktamovou sloučeninu obecného vzorce IVa, vymezenou svrchu, a farmaceuticky přijatelný nosič.

Předmětem tohoto vynálezu je rovněž použití jakékoli multicyklické karbazolové nebo karbazollaktamové sloučeniny obecného vzorce IVa, vymezení svrchu, pro výrobu léčiva pro

- inhibici aktivity PARP, VEGFR2 nebo MLK3 jejich přivedením do styku s uvedenou sloučeninou,
- lечение nebo prevenci neurodegenerativního onemocnění, jako je Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba nebo Alzheimerova choroba,
- lечение traumatických poškození centrální nervové soustavy nebo prevenci neuronové degenerace související s traumatickým poškozením centrální nervové soustavy,
- lечение mozkové ischemie, srdeční ischemie, zánětu, endotoxického šoku nebo diabetů,
- potlačování tvorby krevních cév u savce,
- lечение buněčných proliferačních poruch, jako buněčné proliferační poruchy týkající se pevných nádorů, diabetické retinopatie, intraokulárních neovaskulárních syndromů, makulární degenerace, revmatické artritidy, psoriázy nebo endometriózy nebo
- lечение rakoviny u savce.

Předmět nárokovaného vynálezu je vyloučen z předmětu přihlášky vynálezu PV 2002-3679. Pokud jsou v tomto popisu uvedeny údaje, které jsou předmětem přihlášky vynálezu PV 2002-3679, jsou zde zahrnuty k účelům srovnávacím a pro poskytnutí informace o celém rozsahu nalezeného vynálezu. Vynález ve své úplnosti je v další části popisu označován jako „tento vynález“, zatímco pod označení „nárokovaný vynález“ spadají řešení, která jsou výlučně podle předmětu této přihlášky.

Přihlašovatel se vzdává úsilí o získání dvojí ochrany pro určitou část nalezeného řešení.

#### Objasnění výkresů

Obrázek 1 znázorňuje schéma zahrnující sloučeniny podle tohoto vynálezu a její prekurzory.

Obrázek 2 ukazuje obecný způsob přípravy pro získání sloučenin v rámci tohoto vynálezu.

Obrázek 3 ukazuje další obecný způsob přípravy pro získání sloučenin v rámci tohoto vynálezu.

Obrázek 4 ukazuje další obecný způsob přípravy pro získání sloučenin v rámci tohoto vynálezu.

Obrázek 5 ukazuje další obecný způsob přípravy pro získání sloučenin v rámci tohoto vynálezu.

Obrázek 6 ukazuje další obecný způsob přípravy pro získání sloučenin v rámci tohoto vynálezu.

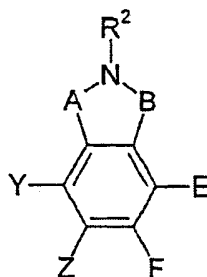
Obrázek 7 ukazuje způsob přípravy pro získání benzimidazolových derivátů podle tohoto vynálezu.

Obrázek 8 ukazuje způsob přípravy pro získání sloučenin podle tohoto vynálezu.

Dále se popisují preferovaná ztělesnění.

Tento vynález se částečně zaměřuje na nové multicyklické sloučeniny, které mohou být vysoce užitečné ve spojení s inhibicí PARP, VEGFR2, MLK3 či dalších enzymů. Tyto nové sloučeniny se popisují podrobněji níže.

Konkrétně se jedno ztělesnění tohoto vynálezu týká nových multicyklických sloučenin obecného vzorce I



(I)

ve kterém

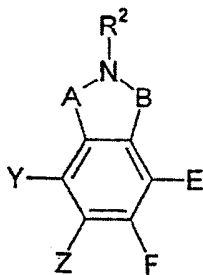
A a B jsou nezávisle na sobě skupiny C(=O), CH(OR<sup>3</sup>), CH(SR<sup>3</sup>), CH<sub>2</sub>, CHR<sup>3</sup>, CHR<sup>3</sup>CHR<sup>4</sup>, CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, C(=O)NR<sup>3</sup>, N=CR<sup>3</sup>, SO nebo SO<sub>2</sub>,

Y a Z spolu s atomy uhlíku, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou arylovou skupinu, kde tato arylová skupina je monocyklická či bicyklická a substituovaná arylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou bicyklickou heteroarylovou skupinu, kde tato substituovaná bicyklická heteroarylová skupina má alespoň jeden substituent J nebo C<sub>3</sub> až C<sub>5</sub> heteroarylovou skupinu,

E a F jsou oba nezávisle nižší alkylové skupiny nebo E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou C<sub>4</sub> až C<sub>7</sub> cykloalkylovou skupinu, kde tato substituovaná cykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou C<sub>3</sub> až C<sub>6</sub> heterocykloalkylovou skupinu, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou heterocykloalkylovou skupinu obsahující endocyklicky alespoň jednu skupinu G, kde tato substituovaná heterocykloalkylová skupina obsahující skupinu G má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou arylovou skupinu, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jednu skupinu J nebo substituovanou či nesubstituovanou heteroarylovou skupinu, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jednu skupinu J,

- $R^2$  je atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, formylová skupina, acetylová skupina, nižší alkanoylová skupina, nižší alkanoylová skupina mající alespoň jeden substituent J, nižší alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny,
- $R^3$  a  $R^4$  jsou oba nezávisle atom vodíku, nižší alkylová skupina, arylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J nebo arylová skupina mající alespoň jeden substituent J,
- G je atom kyslíku, atom síry, skupina SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>, NR<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>CO, NR<sup>2</sup>CONR<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub> nebo NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>,
- J je J<sup>3</sup>-(J<sup>2</sup>)<sub>n</sub>(J<sup>1</sup>)<sub>m</sub>, kde každé n a m je nezávisle 0 nebo 1,
- J<sup>1</sup> a J<sup>2</sup> jsou oba nezávisle skupiny zvolené z následujících případů: karbonylová skupina, nižší alkylkarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, karbonyloxyskupina, sulfonylová skupina, aminoskupina, nižší alkylaminoskupina, nižší dialkylaminoskupina, amidová skupina, nižší alkylamidová skupina, nižší dialkylamidová skupina, nižší alkyloxykarbonylaminoskupina, aryloxykarbonylaminoskupina, amidinová skupina, guanidinová skupina, atom kyslíku, atom síry, nižší alkoxyskupina, nižší aryloxyskupina, aralkoxyskupina, nižší alkylová skupina, C<sub>3</sub> až C<sub>7</sub> cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, sulfonylamidová skupina, alkylsulfonylamidová skupina, arylsulfonylamidová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny a
- J<sup>3</sup> je atom vodíku, atom halogenu, hydroxylová skupina, thioskupina, kyanoskupina, skupina sulfonové kyseliny, karboxylová skupina, nižší alkylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina, skupina kyseliny fosfonové, nižší alkylová skupina, skupina nižšího alkylesteru fosfonové kyseliny nebo arylesteru fosfonové kyseliny
- s podmínkami, že jestliže jeden ze substituentů A a B je skupina C(=O) a E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří fenylovou skupinu, potom je druhý z A a B odlišný od skupiny C(=O) a pokud A a B jsou skupiny C(=O) a Y a Z spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří nesubstituovaný indol-2, 3-diyl a  $R^2$  je atom vodíku, potom E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří jinou skupinu než je nesubstituovaná imidazolová či N-methylimidazolová skupina.

V dalším ztělesnění tento vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce Ia



(Ia)

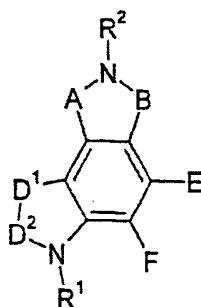
ve kterém

- A a B jsou nezávisle na sobě skupiny  $C(=O)$ ,  $CH(OR^3)$ ,  $CH(SR^3)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^3$ ,  $CH^3CHR^4$ ,  $CR^3R^4$ ,  $C(=O)NR^3$ ,  $N=CR^3$ ,  $SO$  nebo  $SO_2$ ,
- Y a Z spolu s atomy uhlíku, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou arylovou skupinu, kde tato arylová skupina je monocyklická či bicyklická a substituovaná arylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou bicyklickou heteroarylovou skupinu, kde tato substituovaná bicyklická heteroarylová skupina má alespoň jeden substituent J nebo  $C_3$  až  $C_5$  heteroarylovou skupinu,
- E a F jsou oba nezávisle nižší alkylové skupiny nebo E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou  $C_4$  až  $C_7$  cykloalkylovou skupinu, kde tato substituovaná cykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou  $C_3$  až  $C_6$  heterocykloalkylovou skupinu, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou heterocykloalkylovou skupinu obsahující endocyklicky alespoň jednu skupinu G, kde tato substituovaná heterocykloalkylová skupina obsahující skupinu G má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou arylovou skupinu, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jednu skupinu J nebo substituovanou či nesubstituovanou heteroarylovou skupinu, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jednu skupinu J,
- $R^2$  je atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, formylová skupina, acetylová skupina, nižší alkanoylová skupina, nižší alkanoylová skupina mající alespoň jeden substituent J, nižší alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny,
- $R^3$  a  $R^4$  jsou oba nezávisle atom vodíku, nižší alkylová skupina, arylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J nebo arylová skupina mající alespoň jeden substituent J,
- G je atom kyslíku, atom síry, skupina  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $NR^2$ ,  $NR^3$ ,  $NR^2CO$ ,  $NR^2CONR^3$ ,  $NR^2SO_2$  nebo  $NR^3SO_2$ ,
- J je  $J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ , kde každé n a m je nezávisle 0 nebo 1,
- $J^1$  a  $J^2$  jsou oba nezávisle skupiny zvolené z následujících případů: karbonylová skupina, nižší alkylkarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, karbonyloxyskupina, sulfonylová skupina, aminoskupina, nižší alkylaminoskupina, nižší dialkylaminoskupina, amidová skupina, nižší alkylamidová skupina, nižší dialkylamidová skupina, nižší alkyloxykarbonylaminoskupina, aryloxykarbonylamioskupina, amidinová skupina, guanidinová skupina, atom kyslíku, atom síry, nižší alkoxykupina, nižší aryloxykupina, aralkoxykupina, nižší alkylová skupina,  $C_3$  až  $C_7$  cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, sulfonamidová skupina, alkylsulfonamidová skupina, arylsulfonamidová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny a
- $J^3$  je atom vodíku, atom halogenu, hydroxylová skupina, trioskupina, kyanoskupina, skupina sulfonová kyseliny karboxylová skupina, nižší alkylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina, skupina kyseliny fosfonové, nižší alkylová skupina, skupina nižšího alkylesteru fosfonové kyseliny nebo arylesteru fosfonové kyseliny, aminokarbonyloxyskupina, heteroarylová skupina nebo heterocykloalkylová skupina a kterékoliv dvě přilehlé skupiny J se mohou spojit s vytvářením  $-X-(CH_2)_p-X-$ , kde X je nezávisle atom kyslíku nebo skupina NH a p je 1 nebo 2.

s podmínkami, že jestliže jeden ze substituentů A a B je skupina C(=O) a E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří fenylovou skupinu, potom je druhý z A a B odlišný od skupiny C(=O) a pokud A a B jsou skupiny C(=O) a Y a Z spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří nesubstituovaný indol –2,3–diyl a R<sup>2</sup> je atom vodíku, potom E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří jinou skupinu než je nesubstituovaná imidazolová či N-methylimidazolová skupina.

V dalších preferovaných ztělesněních tento vynález zahrnuje sloučeniny obecného vzorce I nebo Ia, ve kterých E a F ve spolu s atomy uhlíku, ke kterým se připojují, vytvářejí C<sub>7</sub> cykloalkylovou skupinu.

V preferovaném ztělesnění tohoto vynálezu se poskytují multicyklické sloučeniny obecného vzorce IIa



(IIa)

ve kterém

A a B jsou nezávisle na sobě skupiny C(=O), CH(OR<sup>3</sup>), CH(SR<sup>3</sup>), CH<sub>2</sub>, CHR<sup>3</sup>, CHR<sup>3</sup>CHR<sup>4</sup>, CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, C(=O)NR<sup>3</sup>, N=CR<sup>3</sup>, SO nebo SO<sub>2</sub>,

E a F jsou oba nezávisle nižší alkylové skupiny nebo E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou C<sub>4</sub> až C<sub>7</sub> cykloalkylovou skupinu, kde tato substituovaná cykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou C<sub>3</sub> až C<sub>6</sub> heterocykloalkylovou skupinu, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou heterocykloalkylovou skupinu obsahující endocyklicky alespoň jednu skupinu G, kde tato substituovaná heterocykloalkylová skupina obsahující skupinu G má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou arylovou skupinu, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jednu skupinu J nebo substituovanou či nesubstituovanou heteroarylovou skupinu, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jednu skupinu J,

G je atom kyslíku, atom síry, skupina SO, NO<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>, NR<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>CO, NR<sup>2</sup>CONR<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub> nebo NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>,

R<sup>1</sup> je atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, formylová skupina, acetylová skupina, nižší alkanoylová skupina, nižší alkanoylová skupina mající alespoň jeden substituent J, nižší alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny,

R<sup>2</sup> je atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, formylová skupina, acetylová skupina, nižší alkanoylová skupina, nižší alkanoylová skupina mající alespoň jeden substituent J, nižší alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny,

$R^3$  a  $R^4$  jsou oba nezávisle atom vodíku, nižší alkylová skupina, arylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J nebo arylová skupina mající alespoň jeden substituent J,

5 J je  $J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ , kde každé n a m je nezávisle 0 nebo 1,

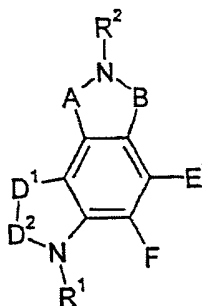
$J^1$  a  $J^2$  jsou oba nezávisle skupiny zvolené z následujících případů: karbonylová skupina, nižší alkylkarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, karbonyloxyskupina, sulfonylová skupina, aminoskupina, nižší alkylaminoskupina, nižší dialkylaminoskupina, amidová skupina, nižší alkylamidová skupina, nižší dialkylamidová skupina, nižší alkyloxykarbonylaminoskupina, aryloxykarbonylaminoskupina, amidinová skupina, guanidinová skupina, atom kyslíku, atom síry, nižší alkoxyskupina, nižší aryloxyskupina, aralkoxyskupina, nižší alkylová skupina,  $C_3$  až  $C_7$  cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, sulfonylamidová skupina, alkylsulfonylamidová skupina, arylsulfonylamidová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné amino kyseliny a

$J^3$  je atom vodíku, atom halogenu, hydroxylová skupina, thioskupina, kyanoskupina, skupina na sulfonové kyseliny, karboxylová skupina, nižší alkylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina, skupina kyseliny fosfonové, nižší alkylová skupina, skupina nižšího alkylesteru fosfonové kyseliny nebo arylesteru fosfonové kyseliny,

$D^1$  a  $D^2$  jsou nezávisle skupiny  $N(X^1)$ ,  $N(X^2)$ ,  $C(R^1)(X^1)$ ,  $C(R^1)(X^2)$ ,  $C(=O)$ , atom síry nebo atom kyslíku a

$X^1$  a  $X^2$  jsou oba nezávisle atom vodíku, atom halogenu, skupina J, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná  $C_3$  až  $C_7$  cykloalkylová skupina, kde substituovaná alkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná  $C_2$  až  $C_6$  heterocykloalkylová skupina, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná arylová skupina, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná heteroarylová skupina, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jeden substituent J nebo  $X_1$  a  $X_2$  spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou  $C_4$  až  $C_7$  cykloalkylovou skupinu, kde substituovaná alkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou arylovou skupinu, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jeden substituent J nebo substituovanou či nesubstituovanou heteroarylovou skupinu, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jeden substituent J.

40 V preferovaném ztělesnění tohoto vynálezu se poskytují multicyklické sloučeniny obecného vzorce IIaa



(IIaa)

ve kterém

- 5 A a B jsou nezávisle na sobě skupiny  $C(=O)$ ,  $CH(OR^3)$ ,  $CH(SR^3)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^3$ ,  $CHR^3CHR^4$ ,  $CR^3R^4$ ,  $C(=O)NR^3$ ,  $N=CR^3$ ,  $SO$  nebo  $SO_2$ ,
- 10 E a F jsou oba nezávisle nižší alkylové skupiny nebo E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou  $C_4$  až  $C_7$  cykloalkylovou skupinu, kde tato substituovaná cykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou  $C_3$  až  $C_6$  heterocykloalkylovou skupinu, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou heterocykloalkylovou skupinu obsahující endocyklicky alespoň jednu skupinu G, kde tato substituovaná heterocykloalkylová skupina obsahující skupinu G má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou arylovou skupinu, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jednu skupinu J nebo substituovanou či nesubstituovanou heteroarylovou skupinu, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jednu skupinu J,
- 15 G je atom kyslíku, atom síry, skupina  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $NR^2$ ,  $NR^3$ ,  $NR^2CO$ ,  $NR^2CONR^3$ ,  $NR^2SO_2$  nebo  $NR^3SO_2$ ,
- 20 R<sup>1</sup> je atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, formylová skupina, acetylová skupina, nižší alkanoylová skupina, nižší alkanoylová skupina mající alespoň jeden substituent J, nižší alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny,
- 25 R<sup>2</sup> je atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, formylová skupina, acetylová skupina, nižší alkanoylová skupina, nižší alkanoylová skupina mající alespoň jeden substituent J, nižší alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny,
- 30 R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> jsou oba nezávisle atom vodíku, nižší alkylová skupina, arylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J nebo arylová skupina mající alespoň jeden substituent J,
- 35 J je  $J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ , kde každé n a m je nezávisle 0 nebo 1,
- 40 J<sup>1</sup> a J<sup>2</sup> jsou oba nezávisle skupiny zvolené z následujících případů: karbonylová skupina, nižší alkylkarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, karbonyloxyskupina, sulfonylová skupina, aminoskupina, nižší alkylaminoskupina, nižší dialkylaminoskupina, amidová skupina, nižší alkylamidová skupina, nižší dialkylamidová skupina, nižší alkyloxykarbonylaminoskupina, aryloxykarbonylaminoskupina, amidinová skupina, guanidinová skupina, atom kyslíku, atom síry, nižší alkoxyskupina, nižší aryloxyskupina, aralkoxyskupina, nižší alkylová skupina,  $C_3$  až  $C_7$  cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, sulfonylamidová skupina, alkylsulfonylamidová skupina, arylsulfonylamidová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny a
- 45 J<sup>3</sup> je atom vodíku, atom halogenu, hydroxylová skupina, thioskupina, kyanoskupina, skupina sulfonové kyseliny, karboxylová skupina, nižší alkylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina, skupina kyseliny fosfonové, nižší alkylová skupina, skupina nižšího alkylesteru fosfonové kyseliny nebo arylesteru fosfonové kyseliny, aminokarbonyloxyskupina, heteroarylová skupina nebo heterocykloalkylová skupina a kterékoliv dvě přilehlé skupiny J se mohou spojit s vytvořením  $-X-(CH_2)_p-X-$ , kde X je nezávisle atom kyslíku nebo skupina  $NH$  a p je 1 nebo 2.
- 50
- 55



D<sup>1</sup> a D<sup>2</sup> jsou nezávisle skupiny N(X<sup>1</sup>), N(X<sup>2</sup>), C(R<sup>1</sup>)(X<sup>1</sup>), C(R<sup>1</sup>)(X<sup>2</sup>), C(=O), atom síry nebo atom kyslíku a

X<sup>1</sup> a X<sup>2</sup> jsou oba nezávisle atom vodíku, atom halogenu, skupina J, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná C<sub>3</sub> až C<sub>7</sub> cykloalkylová skupina, kde substituovaná alkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná C<sub>2</sub> až C<sub>6</sub> heterocykloalkylová skupina, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná arylová skupina, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná heteroarylová skupina, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jeden substituent J nebo X<sub>1</sub> a X<sub>2</sub> spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou C<sub>4</sub> až C<sub>7</sub> cykloalkylovou skupinu, kde substituovaná alkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou arylovou skupinu, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jeden substituent J nebo substituovanou či nesubstituovanou heteroarylovou skupinu, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jeden substituent J.

Preferovaná ztělesnění podle tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce IIa nebo IIaa, ve kterých

A a B jsou oba nezávisle skupiny C(=O), CH<sub>2</sub>, CH(OR<sup>3</sup>) nebo CH(SR<sup>3</sup>) a

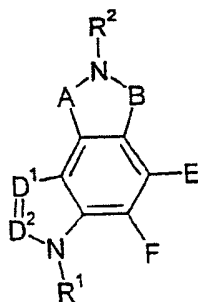
E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou C<sub>4</sub> až C<sub>7</sub> cykloalkylovou skupinu, kde tato substituovaná cykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou C<sub>3</sub> až C<sub>6</sub> heterocykloalkylovou skupinu, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J nebo substituovanou či nesubstituovanou heterocykloalkylovou skupinu obsahující endocyklicky obsahující alespoň jednu skupinu G, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina obsahující skupinu G má alespoň jeden substituent J a G je atom kyslíku, atom síry, skupina SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>, NR<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>CO, NR<sup>2</sup>CONR<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub> nebo NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>.

Preferovaná ztělesnění podle tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce IIa nebo IIaa, ve kterých

A a B jsou oba nezávisle skupiny C(=O), CH<sub>2</sub>, CH(OR<sup>3</sup>) nebo CH(SR<sup>3</sup>) a

E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou arylovou skupinu, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jednu J nebo substituovanou či nesubstituovanou heteroarylovou, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jednu skupinu J.

V alternativním preferovaném ztělesnění tohoto vynálezu se poskytují sloučeniny obecného vzorce IIb



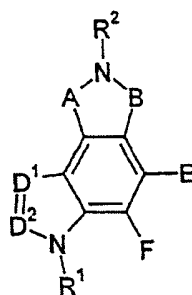
(IIb)

ve kterém

- A a B jsou nezávisle na sobě skupiny  $C(=O)$ ,  $CH(OR^3)$ ,  $CH(SR^3)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^3$ ,  $CHR^3CHR^4$ ,  $CR^3R^4$ ,  $C(=O)NR^3$ ,  $N=CR^3$ ,  $SO$  nebo  $SO_2$ ,
- 5 E a F jsou oba nezávisle nižší alkylové skupiny nebo E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou  $C_4$  až  $C_7$  cykloalkylovou skupinu, kde tato substituovaná cykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou  $C_3$  až  $C_6$  heterocykloalkylovou skupinu, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou heterocykloalkylovou skupinu obsahující endocyklicky alespoň jednu skupinu G, kde tato substituovaná heterocykloalkylová skupina obsahující skupinu G má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou arylovou skupinu, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jednu skupinu J nebo substituovanou či nesubstituovanou heteroarylovou skupinu, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jednu skupinu J,
- 10 G je atom kyslíku, atom síry, skupina  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $NR^2$ ,  $NR^3$ ,  $NR^2CO$ ,  $NR^2CONR^3$ ,  $NR^2SO_2$  nebo  $NR^3SO_2$ ,
- 20  $R^1$  je atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, formylová skupina, acetylová skupina, nižší alkanoylová skupina, nižší alkanoylová skupina mající alespoň jeden substituent J, nižší alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny,
- 25  $R^2$  je atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, formylová skupina, acetylová skupina, nižší alkanoylová skupina, nižší alkanoylová skupina mající alespoň jeden substituent J, nižší alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny,
- 30  $R^3$  a  $R^4$  jsou oba nezávisle atom vodíku, nižší alkylová skupina, arylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J nebo arylová skupina mající alespoň jeden substituent J,
- 35 J je  $J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ , kde každé n a m je nezávisle 0 nebo 1,
- $J^1$  a  $J^2$  jsou oba nezávisle skupiny zvolené z následujících případů: karbonylová skupina, nižší alkylkarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, karbonyloxyskupina, sulfonylová skupina, aminoskupina, nižší alkylaminoskupina, nižší dialkylaminoskupina, amidová skupina, nižší alkylamidová skupina, nižší dialkylamidová skupina, nižší alkyloxykarbonylaminoskupina, aryloxykarbonylaminoskupina, amidinová skupina, guanidinová skupina, atom kyslíku, atom síry, nižší alkoxyskupina, nižší aryloxyskupina, aralkoxyskupina, nižší alkylová skupina,  $C_3$  až  $C_7$  cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, sulfonylamidová skupina, alkylsulfonylamidová skupina, arylsulfonylamidová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny a
- 40  $J^3$  je atom vodíku, atom halogenu, hydroxylová skupina, thioskupina, kyanoskupina, skupina sulfonové kyseliny, karboxylová skupina, nižší alkylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina, skupina kyseliny fosfonové, nižší alkylová skupina, skupina nižšího alkylesteru fosfonové kyseliny nebo arylesteru fosfonové kyseliny,
- 50  $D^1$  a  $D^2$  jsou nezávisle skupiny  $C(X^1)$ ,  $C(X^2)$  nebo atom dusíku,

$X^1$  a  $X^2$  jsou oba nezávisle atom vodíku, atom halogenu, skupina J, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná  $C_3$  až  $C_7$  cykloalkylová skupina, kde substituovaná alkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná  $C_2$  až  $C_6$  heterocykloalkylová skupina, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná arylová skupina, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná heteroarylová skupina, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jeden substituent J nebo  $X_1$  a  $X_2$  spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou  $C_4$  až  $C_7$  cykloalkylovou skupinu, kde substituovaná alkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou arylovou skupinu, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jeden substituent J nebo substituovanou či nesubstituovanou heteroarylovou skupinu, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jeden substituent J s podmínkami, že jestliže jeden z A a B je skupina  $C(=O)$  a E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří fenylovou skupinu, potom druhý z A a B je jiná skupina než  $C(=O)$  a pokud A a B jsou skupiny  $C(=O)$  a  $D^1$  a  $D^2$  jsou  $C(X^1)$  nebo  $C(X^2)$ , ve kterých  $X^1$  a  $X^2$  spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří nesubstituovanou fenylovou skupinu a  $R^2$  je atom vodíku, potom E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří skupinu jinou než je nesubstituovaná imidazolová nebo N-methylimidazolová skupina.

V alternativním preferovaném ztělesnění tohoto vynálezu se poskytují sloučeniny obecného vzorce IIbb



(IIbb)

ve kterém

A a B jsou nezávisle na sobě skupiny  $C(=O)$ ,  $CH(OR^3)$ ,  $CH(SR^3)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^3$ ,  $CHR^3CHR^4$ ,  $CR^3R^4$ ,  $C(=O)NR^3$ ,  $N=CR^3$ ,  $SO$  nebo  $SO_2$ ,

E a F jsou oba nezávisle nižší alkylové skupiny nebo E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou  $C_4$  až  $C_7$  cykloalkylovou skupinu, kde tato substituovaná cykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou  $C_3$  až  $C_6$  heterocykloalkylovou skupinu, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou heterocykloalkylovou skupinu obsahující endocyklicky alespoň jednu skupinu G, kde tato substituovaná heterocykloalkylová skupina obsahující skupinu G má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou arylovou skupinu, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jednu skupinu J nebo substituovanou či nesubstituovanou heteroarylovou skupinu, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jednu skupinu J,

G je atom kyslíku, atom síry, skupina  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $NR^2$ ,  $NR^3$ ,  $NR^2CO$ ,  $NR^2CONR^3$ ,  $NR^2SO_2$  nebo  $NR^3SO_2$ ,

- 5  $R^1$  je atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, formylová skupina, acetylová skupina, nižší alkanoylová skupina, nižší alkanoylová skupina mající alespoň jeden substituent J, nižší alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny,
- 10  $R^2$  je atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, formylová skupina, acetylová skupina, nižší alkanoylová skupina, nižší alkanoylová skupina mající alespoň jeden substituent J, nižší alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny,
- 15  $R^3$  a  $R^4$  jsou oba nezávisle atom vodíku, nižší alkylová skupina, arylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J nebo arylová skupina mající alespoň jeden substituent J,
- 20  $J$  je  $J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ , kde každé  $n$  a  $m$  je nezávisle 0 nebo 1,
- 25  $J^1$  a  $J^2$  jsou oba nezávisle skupiny zvolené z následujících případů: karbonylová skupina, nižší alkylkarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, karbonyloxyskupina, sulfonylová skupina, aminoskupina, nižší alkylaminoskupina, nižší dialkylaminoskupina, amidová skupina, nižší alkylamidová skupina, nižší dialkylamidová skupina, nižší alkyloxykarbonylaminoskupina, aryloxykarbonylaminoskupina, amidinová skupina, guanidinová skupina, atom kyslíku, atom síry, nižší alkoxyskupina, nižší aryloxyskupina, aralkoxyskupina, nižší alkylová skupina,  $C_3$  až  $C_7$  cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, sulfonylamidová skupina, alkylsulfonylamidová skupina, arylsulfonylamidová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny a
- 30  $J^3$  je atom vodíku, atom halogenu, hydroxylová skupina, thioskupina, kyanoskupina, skupina sulfonové kyseliny, karboxylová skupina, nižší alkylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina, skupina kyseliny fosfonové, nižší alkylová skupina, skupina nižšího alkylesteru fosfonové kyseliny nebo arylesteru fosfonové kyseliny, aminokarbonyloxyskupina, heteroarylová skupina nebo heterocykloalkylová skupina a kterékoliv dvě přilehlé skupiny J se mohou spojit s vytvořením  $-X-(CH_2)_p-X-$ , kde X je nezávisle atom kyslíku nebo skupina NH a  $p$  je 1 nebo 2.
- 35  $D^1$  a  $D^2$  jsou nezávisle skupiny  $C(X^1)$ ,  $C(X^2)$  nebo atom dusíku,
- 40  $X^1$  a  $X^2$  jsou oba nezávisle atom vodíku, atom halogenu, skupina J, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná  $C_3$  až  $C_7$  cykloalkylová skupina, kde substituovaná alkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná  $C_2$  až  $C_6$  heterocykloalkylová skupina, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná arylová skupina, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná heteroarylová skupina, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jeden substituent J nebo  $X_1$  a  $X_2$  spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou  $C_4$  až  $C_7$  cykloalkylovou skupinu, kde substituovaná alkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou arylovou skupinu, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jeden substituent J nebo substituovanou či nesubstituovanou heteroarylovou skupinu, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jeden substituent J
- 50

s podmínkami, že jestliže jeden z A a B je skupina  $C(=O)$  a E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří fenylovou skupinu, potom druhý z A a B je jiná skupina než  $C(=O)$  a pokud A a B jsou skupiny  $C(=O)$  a  $D^1$  a  $D^2$  jsou  $C(X^1)$  nebo  $C(X^2)$ , ve kterých  $X^1$  a  $X^2$  spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří nesubstituovanou fenylovou skupinu a  $R^2$  je atom vodíku, potom E a F

55

spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří skupinu jinou než je nesubstituovaná imidazolová nebo N-methylimidazolová skupina.

5 Preferovaná ztělesnění tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce IIb nebo IIbb, ve kterých

A je  $C(=O)$ ,  $CH_2$ ,  $CH(OR^3)$  nebo  $CH(SR^3)$ ,

B je  $C(=O)$  a

10 E a F jsou nezávisle na sobě methylová skupina nebo

E a F spolu s atomy uhlíku, ke kterým se připojují, tvoří  $C_5$  cykloalkylovou skupinu.

15 Další preferovaná ztělesnění tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce IIb nebo IIbb, ve kterém

A je skupina  $C(=O)$ ,

20 B je skupina  $CH_2$  a

E a F spolu s atomy uhlíku, ke kterým se připojují, tvoří  $C_5$  cykloalkylovou skupinu.

25 Další preferovaná ztělesnění tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce IIb nebo IIbb, ve kterém

A a B jsou oba nezávisle skupiny  $C(=O)$ ,  $CH_2$ ,  $CH(OR^3)$  nebo  $CH(SR^3)$  a

30 E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou  $C_4$  až  $C_7$  cykloalkylovou skupinu, kde substituovaná cykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou  $C_3$  až  $C_5$  heterocykloalkylovou skupinu, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou heterocykloalkylovou skupinu obsahující endocyklicky alespoň jednu skupinu G, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina obsahující skupinu G má alespoň jeden substituent J.

35 G je skupina definovaná výše.

40 Další preferovaná ztělesnění tohoto vynálezu zahrnují sloučeniny obecného vzorce IIb nebo IIbb, ve kterém

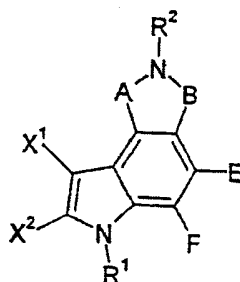
A a B jsou oba nezávisle skupiny  $C(=O)$ ,  $CH_2$ ,  $CH(OR^3)$  nebo  $CH(SR^3)$  a

45 E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou arylovou skupinu, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jednu skupinu J nebo substituovanou či nesubstituovanou heteroarylovou skupinu, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jednu skupinu J

50 s podmínkami, že jestliže jeden z A a B je skupina  $C(=O)$  a E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří fenylovou skupinu, potom druhý z A a B je jiná skupina než  $C(=O)$  a pokud A a B jsou skupiny  $C(=O)$  a  $D^1$  a  $D^2$  jsou  $C(X^1)$  nebo  $C(X^2)$ , ve kterých  $X^1$  a  $X^2$  spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří nesubstituovanou fenylovou skupinu a  $R^2$  je atom vodíku, potom E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří skupinu jinou než je nesubstituovaná imidazolová nebo N-methylimidazolová skupina.

55

V dalším ztělesnění tohoto vynálezu se poskytují sloučeniny obecného vzorce III



(III)

5 ve kterém

A a B jsou nezávisle na sobě skupiny  $C(=O)$ ,  $CH(OR^3)$ ,  $CH(SR^3)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^3$ ,  $CHR^3CHR^4$ ,  $CR^3R^4$ ,  $C(=O)NR^3$ ,  $N=CR^3$ ,  $SO$  nebo  $SO_2$ ,

10 E a F jsou oba nezávisle nižší alkylové skupiny nebo E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou  $C_4$  až  $C_7$  cykloalkylovou skupinu, kde tato substituovaná cykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou  $C_3$  až  $C_6$  heterocykloalkylovou skupinu, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou heterocykloalkylovou skupinu obsahující endocyklicky alespoň jednu skupinu G, kde tato substituovaná heterocykloalkylová skupina obsahující skupinu G má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou arylovou skupinu, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jednu skupinu J nebo substituovanou či nesubstituovanou heteroarylovou skupinu, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jednu skupinu J,

G je atom kyslíku, atom síry, skupina  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $NR^2$ ,  $NR^3$ ,  $NR^2CO$ ,  $NR^2CONR^3$ ,  $NR^2SO_2$  nebo  $NR^3SO_2$ ,

25  $R^1$  je atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, formylová skupina, acetylová skupina, nižší alkanoylová skupina, nižší alkanoylová skupina mající alespoň jeden substituent J, nižší alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny,

30  $R^2$  je atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, formylová skupina, acetylová skupina, nižší alkanoylová skupina, nižší alkanoylová skupina mající alespoň jeden substituent J, nižší alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny,

35  $R^3$  a  $R^4$  jsou oba nezávisle atom vodíku, nižší alkylová skupina, arylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J nebo arylová skupina mající alespoň jeden substituent J,

J je  $J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ , kde každé n a m je nezávisle 0 nebo 1,

40

$J^1$  a  $J^2$  jsou oba nezávisle skupiny zvolené z následujících případů: karbonylová skupina, nižší alkylkarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, karbonyloxyskupina, sulfonylová skupina, aminoskupina, nižší alkylaminoskupina, nižší dialkylaminoskupina, amidová

skupina, nižší alkylamidová skupina, nižší dialkylamidová skupina, nižší alkyloxykarbonylaminoskupina, aryloxykarbonylaminoskupina, amidinová skupina, guanidinová skupina, atom kyslíku, atom síry, nižší alkoxy skupina, nižší aryloxy skupina, aralkoxy skupina, nižší alkylová skupina, C<sub>3</sub> až C<sub>7</sub> cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, sulfonamidová skupina, alkylsulfonamidová skupina, arylsulfonamidová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny a

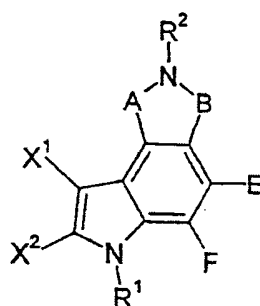
J<sup>3</sup> je atom vodíku, atom halogenu, hydroxylová skupina, thioskupina, kyanoskupina, skupina sulfonové kyseliny, karboxylová skupina, nižší alkylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina, skupina kyseliny fosfonové, nižší alkylová skupina, skupina nižšího alkylesteru fosfonové kyseliny nebo arylesteru fosfonové kyseliny,

X<sup>1</sup> a X<sup>2</sup> jsou oba nezávisle atom vodíku, atom halogenu, skupina J, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná C<sub>3</sub> až C<sub>7</sub> cykloalkylová skupina, kde substituovaná alkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná C<sub>2</sub> až C<sub>6</sub> heterocykloalkylová skupina, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná arylová skupina, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná heteroarylová skupina, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jeden substituent J nebo X<sub>1</sub> a X<sub>2</sub> spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou C<sub>4</sub> až C<sub>7</sub> cykloalkylovou skupinu, kde substituovaná alkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou arylovou skupinu, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jeden substituent J nebo substituovanou či nesubstituovanou heteroarylovou skupinu, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jeden substituent J

s podmínkami, že jestliže jeden z A a B je skupina C(=O) a E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří fenylovou skupinu, potom druhý z A a B je jiná skupina než C(=O) a pokud A a B jsou skupiny C(=O) a D<sup>1</sup> a D<sup>2</sup> jsou C(X<sup>1</sup>) nebo C(X<sup>2</sup>), ve kterých X<sup>1</sup> a X<sup>2</sup> spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří nesubstituovanou fenylovou skupinu a R<sup>2</sup> je atom vodíku, potom E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří skupinu jinou než je nesubstituovaná imidazolová nebo N-methylimidazolová skupina.

V jednom preferovaném ztělesnění mají sloučeniny obecného vzorce III E a F spojené spolu s atomy, ke kterým se připojují, s vytvořením C<sub>5</sub> cykloalkylové skupiny.

V dalším ztělesnění tohoto vynálezu se poskytují sloučeniny obecného vzorce IIIa



(IIIa)

ve kterém

- A a B jsou nezávisle na sobě skupiny C(=O), CH(OR<sup>3</sup>), CH(SR<sup>3</sup>), CH<sub>2</sub>, CHR<sup>3</sup>, CHR<sup>3</sup>CHR<sup>4</sup>, CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, C(=O)NR<sup>3</sup>, N=CR<sup>3</sup>, SO nebo SO<sub>2</sub>,
- 5 E a F jsou oba nezávisle nižší alkylové skupiny nebo E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou C<sub>4</sub> až C<sub>7</sub> cykloalkylovou skupinu, kde tato substituovaná cykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou C<sub>3</sub> až C<sub>6</sub> heterocykloalkylovou skupinu, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou heterocykloalkylovou skupinu obsahující endocyklicky alespoň jednu skupinu G, kde tato substituovaná heterocykloalkylová skupina obsahující skupinu G má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou arylovou skupinu, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jednu skupinu J nebo substituovanou či nesubstituovanou heteroarylovou skupinu, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jednu skupinu J,
- 10 G je atom kyslíku, atom síry, skupina SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>, NR<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>CO, NR<sup>2</sup>CONR<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub> nebo NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>,
- 15 R<sup>1</sup> je atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, formylová skupina, acetylová skupina, nižší alkanoylová skupina, nižší alkanoylová skupina mající alespoň jeden substituent J, nižší alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny,
- 20 R<sup>2</sup> je atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, formylová skupina, acetylová skupina, nižší alkanoylová skupina, nižší alkanoylová skupina mající alespoň jeden substituent J, nižší alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny,
- 25 R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> jsou oba nezávisle atom vodíku, nižší alkylová skupina, arylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J nebo arylová skupina mající alespoň jeden substituent J,
- 30 J je J<sup>3</sup>–(J<sup>2</sup>)<sub>n</sub>–(J<sup>1</sup>)<sub>m</sub>, kde každé n a m je nezávisle 0 nebo 1,
- 35 J<sup>1</sup> a J<sup>2</sup> jsou oba nezávisle skupiny zvolené z následujících případů: karbonylová skupina, nižší alkylkarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, karbonyloxyskupina, sulfonylová skupina, aminoskupina, nižší alkylaminoskupina, nižší dialkylaminoskupina, amidová skupina, nižší alkylamidová skupina, nižší dialkylamidová skupina, nižší alkyloxykarbonylaminoskupina, aryloxykarbonylaminoskupina, amidinová skupina, guanidinová skupina, atom kyslíku, atom síry, nižší alkoxyskupina, nižší aryloxyskupina, aralkoxyskupina, nižší alkylová skupina, C<sub>3</sub> až C<sub>7</sub> cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, sulfonamidová skupina, alkylsulfonamidová skupina, arylsulfonamidová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny a
- 40 J<sup>3</sup> je atom vodíku, atom halogenu, hydroxylová skupina, thioskupina, kyanoskupina, skupina sulfonové kyseliny, karboxylová skupina, nižší alkylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, alkyloxykarbonylová skupina, skupina kyseliny fosfonové, nižší alkylová skupina, skupina nižšího alkylesteru fosfonové kyseliny nebo arylesteru fosfonové kyseliny, aminokarbonyloxyskupina, heteroarylová skupina nebo heterocykloalkylová skupina a kterékoliv dvě přilehlé skupiny J se mohou spojit s vytvořením –X–(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>–X–, kde X je nezávisle atom kyslíku nebo skupinu NH a p je 1 nebo 2.
- 45 X<sup>1</sup> a X<sup>2</sup> jsou oba nezávisle atom vodíku, atom halogenu, skupina J, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná C<sub>3</sub>
- 50
- 55



5 až C<sub>7</sub> cykloalkylová skupina, kde substituovaná alkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná C<sub>2</sub> až C<sub>6</sub> heterocykloalkylová skupina, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná arylová skupina, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovaná či nesubstituovaná heteroarylová skupina, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jeden substituent J nebo X<sub>1</sub> a X<sub>2</sub> spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou C<sub>4</sub> až C<sub>7</sub> cykloalkylovou skupinu, kde substituovaná alkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou arylovou skupinu, kde substituovaná arylová skupina má alespoň jeden substituent J nebo substituovanou či nesubstituovanou heteroarylovou skupinu, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jeden substituent J

15 s podmínkami, že jestliže jeden z A a B je skupina C(=O) a E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří fenylovou skupinu, potom druhý z A a B je jiná skupina než C(=O) a pokud A a B jsou skupiny C(=O) a D<sup>1</sup> a D<sup>2</sup> jsou C(X<sup>1</sup>) nebo C(X<sup>2</sup>), ve kterých X<sup>1</sup> a X<sup>2</sup> spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří nesubstituovanou fenylovou skupinu a R<sup>2</sup> je atom vodíku, potom E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří skupinu jinou než je nesubstituovaná imidazolová nebo N-methylimidazolová skupina.

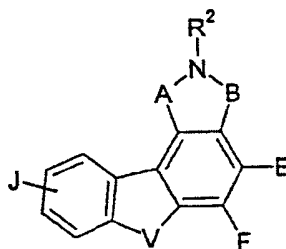
20 V jednom preferovaném ztělesnění mají sloučeniny obecného vzorce IIIa skupiny E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří C<sub>5</sub> cykloalkylovou skupinu.

25 Další preferovaná ztělesnění obecného vzorce III nebo IIIa zahrnují taková ztělesnění, ve kterých jsou X<sup>1</sup> a X<sup>2</sup> substituované či nesubstituované heteroarylové skupiny, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jeden substituent J.

Další preferovaná ztělesnění sloučenin obecného vzorce III nebo IIIa zahrnují taková ztělesnění, ve kterých A a B jsou nezávisle na sobě skupina C(=O) nebo CH<sub>2</sub>.

30 Další preferovaná ztělesnění zahrnují sloučeniny obecného vzorce III nebo IIIa, ve kterých skupiny E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří C<sub>5</sub> cykloalkylovou skupinu, skupiny X<sup>1</sup> a X<sup>2</sup> jsou substituované či nesubstituované heteroarylové skupiny, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jeden substituent J a A a B jsou nezávisle na sobě skupiny C(=O) nebo CH<sub>2</sub>. Přednostněji jsou X<sup>1</sup> a X<sup>2</sup> substituované či nesubstituované pyridylové či pyrimidylové skupiny, kde substituovaná pyridylová či pyrimidylová skupina má alespoň jeden substituent J a A a B jsou skupiny C(=O).

V jiném ztělesnění tohoto vynálezu se poskytují sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

40

ve kterém

- A a B jsou nezávisle na sobě skupiny  $C(=O)$ ,  $CH(OR^3)$ ,  $CH(SR^3)$ ,  $CH_2$ ,  $CHR^3$ ,  $CHR^3CHR^4$ ,  $CR^3R^4$ ,  $C(=O)NR^3$ ,  $N=CR^3$ ,  $SO$  nebo  $SO_2$ ,
- 5 E a F jsou oba nezávisle nižší alkylové skupiny nebo E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří substituovanou či nesubstituovanou  $C_4$  až  $C_7$  cykloalkylovou skupinu, kde tato substituovaná cykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou  $C_3$  až  $C_6$  heterocykloalkylovou skupinu, kde substituovaná heterocykloalkylová skupina má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou heterocykloalkylovou skupinu obsahující endocyklicky alespoň jednu skupinu G, kde tato substituovaná heterocykloalkylová skupina obsahující skupinu G má alespoň jeden substituent J, substituovanou či nesubstituovanou aryllovou skupinu, kde substituovaná aryllová skupina má alespoň jednu skupinu J nebo substituovanou či nesubstituovanou heteroaryllovou skupinu, kde substituovaná heteroaryllová skupina má alespoň jednu skupinu J,
- 10 15 G je atom kyslíku, atom síry, skupina  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $NR^2$ ,  $NR^3$ ,  $NR^2CO$ ,  $NR^2CONR^3$ ,  $NR^2SO_2$  nebo  $NR^3SO_2$ ,
- V je skupina  $N(R^1)$ , atom kyslíku nebo atom síry,
- 20  $R^1$  je atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, formylová skupina, acetylová skupina, nižší alkanoylová skupina, nižší alkanoylová skupina mající alespoň jeden substituent J, nižší alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny,
- 25  $R^2$  je atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J, formylová skupina, acetylová skupina, nižší alkanoylová skupina, nižší alkanoylová skupina mající alespoň jeden substituent J, nižší alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny,
- 30  $R^3$  a  $R^4$  jsou oba nezávisle atom vodíku, nižší alkylová skupina, aryllová skupina, nižší alkylová skupina mající alespoň jeden substituent J nebo aryllová skupina mající alespoň jeden substituent J,
- 35 J je  $J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ , kde každé n a m je nezávisle 0 nebo 1,
- $J^1$  a  $J^2$  jsou oba nezávisle skupiny zvolené z následujících případů: karbonylová skupina, nižší alkylkarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, karbonyloxyskupina, sulfonylová skupina, aminoskupina, nižší alkylaminoskupina, nižší dialkylaminoskupina, amidová skupina, nižší alkylamidová skupina, nižší dialkylamidová skupina, nižší alkyloxykarbonylaminoskupina, aryloxykarbonylaminoskupina, amidinová skupina, guanidinová skupina, atom kyslíku, atom síry, nižší alkoxyskupina, nižší aryloxyskupina, aralkoxyskupina, nižší alkylová skupina,  $C_3$  až  $C_7$  cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, aryllová skupina, heteroaryllová nebo chráněné aminokyseliny a skupina, sulfonylamidová skupina, alkylsulfonylamidová skupina, arylsulfonylamidová skupina, skupina aminokyseliny nebo chráněné aminokyseliny a
- 40 45  $J^3$  je atom vodíku, atom halogenu, hydroxylová skupina, thioskupina, kyanoskupina, skupina sulfonové kyseliny, karboxylová skupina, nižší alkylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, alkyloxy- karbonylová skupina, skupina kyseliny fosfonové, nižší alkylová skupina, skupina nižšího alkylesteru fosfonové kyseliny nebo arylesteru fosfonové kyseliny,
- 50 s podmínkami, že jestliže jeden z A a B je skupina  $C(=O)$  a E a F spolu s atomy, ke kterým jsou připojeny, tvoří fenylovou skupinu, potom druhý z A a B je jiná skupina než  $C(=O)$  a pokud A a B jsou skupiny  $C(=O)$  a  $D^1$  a  $D^2$  jsou  $C(X^1)$  nebo  $C(X^2)$ , ve kterých  $X^1$  a  $X^2$  spolu s atomy, ke
- 55

kterým jsou připojeny, tvoří nesubstituovanou fenylovou skupinu a  $R^2$  je atom vodíku, potom E a F spolu s atomy, ke kterým jsou připojeny, tvoří skupinu jinou než je nesubstituovaná imidazolová nebo N-methylimidazolová skupina.

- 5 Výhodné ztělesnění tohoto vynálezu poskytuje sloučeniny obecného vzorce IVa, které jsou předmětem nárokovaného vynálezu.

Určitá preferovaná ztělesnění zahrnují sloučeniny obecného vzorce IV nebo IVa, kde V je skupina  $N(R^1)$ , skupiny E a F spolu s atomy, ke kterým jsou připojeny, tvoří  $C_5$  cykloalkylovou skupinu a A a B jsou nezávisle skupiny  $C(=O)$  nebo  $CH_2$ .

15 Další preferovaná ztělesnění zahrnují sloučeniny obecného vzorce IV, které mohou být zvláště důležité z hlediska inhibice PARP, ve kterých substituenty A a B jsou oba skupiny  $CO$ ,  $R^2$  a J jsou oba H, E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří cyklopentylovou skupinu a V je buď skupina NH (1a, viz tabulku 1) nebo N-(lysin.2 HCl) (1k, viz tabulku 1). Navíc sloučenina obecného vzorce IV, ve které oba substituenty A a B jsou skupiny  $CO$ ,  $R^2$  je H, V je NH, E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří cyklopentylovou skupinu a J je substituent  $NH_2CH_2$  v poloze 3 (2p, viz tabulku 2) zahrnuje další preferovaná ztělesnění.

20 Preferovaná ztělesnění tohoto vynálezu, která mohou být zvláště relevantní pro inhibici VEGFR2, zahrnují sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterých jsou oba substituenty A a B skupiny  $CO$ , E a F společně tvoří  $-CH=NCH=CH-$ , V je NH,  $R^2$  je atom vodíku a J je buď H (12a, viz tabulku 5) nebo  $3-CH_3$  (12n, viz tabulku 5).

25 Další preferovaná ztělesnění sloučenin, které se zde popisují, zahrnují taková ztělesnění, ve kterých skupiny E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří jinou než imidazolylovou skupinu.

30 Další preferovaná ztělesnění sloučenin, která se zde popisují, zahrnují taková ztělesnění, ve kterých skupiny E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří  $C_5$  cykloalkylovou skupinu. Další ztělesnění sloučenin, které se zde popisují, zahrnují taková ztělesnění, ve kterých  $X^1$  a  $X^2$  jsou substituované či nesubstituované heteroarylové skupiny, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jeden substituent J. Další preferovaná ztělesnění sloučenin, které se zde popisují, zahrnují taková ztělesnění, ve kterých A a B jsou nezávisle skupiny  $C(=O)$  nebo  $CH_2$ .

35 Další preferovaná ztělesnění sloučenin, která se zde popisují, zahrnují taková ztělesnění, ve kterých skupiny E a F spolu s atomy, ke kterým jsou připojeny, tvoří  $C_5$  cykloalkylovou skupinu,  $X^1$  a  $X^2$  jsou nesubstituované či substituované heteroarylové skupiny, kde substituovaná heteroarylová skupina má alespoň jeden substituent J a A a B jsou nezávisle skupiny  $C(=O)$  nebo  $CH_2$ .

40 Pojem „alkylová skupina“, jak se zde používá, pokud se neuvádí jinak, se vztahuje ke zbytku nasyceného přímého, rozvětveného či cyklického uhlovodíku, který obsahuje minimální možný počet atomů uhlíku až 20 atomů uhlíku. Alkylové skupiny zahrnují, avšak bez omezení, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, terc-butylovou skupinu, n-pentylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, isopentylovou skupinu, neopentylovou skupinu, n-hexylovou skupinu, isohexylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cyklooktylovou skupinu, adamantylovou skupinu, 3-methylpentylovou skupinu, 2,2-dimethylbutylovou skupinu a 2,3-dimethylbutylovou skupinu.

50 Pojem „nižší alkylová skupina“, jak se zde užívá a pokud není uvedeno jinak, se týká nasyceného přímého, rozvětveného či cyklického zbytku uhlovodíku s až 6 atomy uhlíku. Nižší alkylové skupiny zahrnují, avšak bez omezení, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, terc-butylovou skupinu, n-pentylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, isopentylovou skupinu, neopentylovou skupinu, n-hexylovou skupinu, isohexylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, 3-methylpentylovou skupinu, 2,2-dimethylbutylovou skupinu a 2,3-dimethylbutylovou skupinu.

55

Pojmy „cykloalkylová skupina“ a „C<sub>n</sub> cykloalkylová skupina“ se týkají monocyklických nasycených či částečně nenasyčených uhlovodíkových skupin. V této souvislosti označení „C<sub>n</sub>“, kde n je celé číslo, značí počet atomů uhlíku v kruhu této cykloalkylové skupiny. Například C<sub>6</sub> cykloalkylová skupina označuje šestičlenný kruh. Vazby spojující endocyklické uhlíkové atomy cykloalkylové skupiny mohou být jednotlivé nebo tvořit část kondenzovaného aromatického zbytku, pokud cykloalkylová skupina není aromatická. Příklady cykloalkylových skupin zahrnují, avšak bez omezení, cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu a cykloheptylovou skupinu.

Pojmy „heterocykloalkylová skupina“ nebo „C<sub>n</sub> heterocykloalkylová skupina“ se týkají monocyklické nasycené či částečně nenasyčené cyklické skupiny, která kromě atomů uhlíku obsahuje alespoň jeden heteroatom jako člen kruhu. Obvykle heteroatomy zahrnují, avšak bez omezení, atom kyslíku, dusíku, síry, selenu a fosforu. V této souvislosti označení „C<sub>n</sub>“, kde n je celé číslo, označuje počet atomů uhlíku v kruhu, avšak neudává celkový počet atomů v kruhu. Například C<sub>4</sub> heterocykloalkylová skupina zahrnuje kruhy, ve kterých je pět či více členů kruhu, kde čtyři z členů kruhu jsou atomy uhlíku a zbývající členové kruhu jsou heteroatomy. Navíc vazby spojující endocyklické atomy heterocykloalkylové skupiny mohou být částí kondenzovaného aromatického zbytku, pokud heterocykloalkylová skupina není aromatická. Příklady heterocykloalkylových skupin zahrnují, avšak bez omezení, 2–pyrrolidinylovou skupinu, 3–pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, 2–tetrahydrofuranýlovou skupinu, 3–tetrahydrofuranýlovou skupinu, 2–tetrahydrothienýlovou skupinu a 3–tetrahydrothienýlovou skupinu.

Pojem „arylová skupina“, jak se zde používá, a pokud se neurčuje jinak, se týká mono-, di-, tri- či multinukleárního aromatického kruhového systému. Neomezující příklady zahrnují fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, anthracenylovou skupinu a fenanthrenýlovou skupinu.

Pojem „heteroarylová skupina“, jak se zde používá, se týká aromatického kruhového systému, který zahrnuje alespoň jeden heteroatom kruhu. Neomezující příklady jsou pyrrolová skupina, pyridylová skupina, furylová skupina, 1,2,4–thiadiazolylová skupina, pyrimidylová skupina, thienýlová skupina, thiofenýlová skupina, isothiazolylová skupina, imidazolylová skupina, tetrazolylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidylová skupina, chinolylová skupina, isochinolylová skupina, thiofenýlová skupina, benzothienýlová skupina, isobenzofurylová skupina, pyrazolylová skupina, indolylová skupina, purinylová skupina, karbazolylová skupina, benzimidazolylová skupina, isoxazolylová skupina a akridinylová skupina.

Pojem „aralkylová skupina“, jak se zde používá, značí arylsubstituované alkylové skupiny, jako je benzylová skupina, difenylmethylová skupina, trifenylmethylová skupina, fenylethylová skupina a difenylethylová skupina.

Pojem „nižší aralkylová skupina“, jak se zde používá, značí aryl-substituované nižší alkylové skupiny. Neomezující příklady zahrnují benzylovou skupinu, difenylmethylovou skupinu, trifenylmethylovou skupinu, fenylethylovou skupinu a difenylethylovou skupinu.

Pojem „aralkoxyskupina“, jak se zde používá, značí skupinu RO–, ve které R je aralkylová skupina podle definice popsaná výše.

Pojem „nižší aralkoxyskupina“, jak se zde používá, značí skupinu RO–, ve které R je nižší aralkylová skupina podle definice popsaná výše.

Pojem „alkoxyskupina“, jak se zde používá, značí skupinu RO–, kde R je alkylová skupina, podle definice popsané výše.

Pojem „nižší alkoxyskupina“, jak se zde používá, se týká skupiny RO–, kde R je nižší alkylová skupina podle definice popsané výše. Neomezující příklady zahrnují methoxyskupinu, ethoxyskupinu a terc–butyloxyskupinu.

Pojem „aryloxyskupina“, jak se zde používá, se týká skupiny RO–, kde R je arylová skupina, jak se definuje výše.

Pojem „nižší alkylaminoskupina“ nebo „nižší dialkylaminoskupina“ se týká aminoskupiny, která má jeden či dva nižší alkylové substituenty.

Pojmy „amidová skupina“ a „karbonylaminoskupina“, jak se zde používají, se týkají skupiny –C(O)N(H)–.

Pojem „alkylamidová skupina“, jak se zde používá, se týká skupiny –C(O)NR–, ve které R je alkylová skupina podle definice popsané výše.

Pojem „dialkylamidová skupina“, jak se zde používá, se týká skupiny –C(O)NR'R'', kde R' a R'' jsou nezávisle alkylové skupiny podle definice popsané výše.

Pojem „nižší alkylamidová skupina“ tak, jak se zde používá, se týká skupiny –C(O)NR–, ve které R je nižší alkylová skupina tak, jak se definuje výše.

Pojem „nižší dialkylamidová skupina“ tak, jak se zde používá, se týká skupiny –C(O)NR'R'', ve které R' a R'' jsou nezávisle nižší alkylové skupiny, jak se definují výše.

Pojmy „alkanoylová skupina“ a „alkylkarbonylová skupina“ tak, jak se zde používají, se týkají skupiny RC(O)–, ve které R je alkylová skupina, jak se definuje výše.

Pojmy „nižší alkanoylová skupina“ a „nižší alkylkarbonylová skupina“ tak, jak se zde používají, se týkají skupiny RC(O)–, ve které R je nižší alkylová skupina, jak se definuje výše. Neomezuji příklady takových alkanoylových skupin zahrnují acetylovou skupinu, trifluoracetylovou skupinu, hydroxyacetylovou skupinu, propionylovou skupinu, butyrylovou skupinu, valerylovou skupinu a 4-methylvalerylovou skupinu.

Pojem „arylkarbonylová skupina“ tak, jak se zde používá, se týká skupiny RC(O)–, ve které R je arylová skupina, jak se definuje výše.

Pojem „aryloxykarbonylová skupina“ tak, jak se zde používá, se týká skupiny ROC(O)–, ve které R je arylová skupina, jak se definuje výše.

Pojem „halo“, jak se zde používá, zde značí fluor, chlor, brom nebo jod.

Pojem „alkylsulfonylová skupina“ tak, jak se zde používá, se týká skupiny RSO<sub>2</sub>–, ve které R je alkylová skupina, jak se definuje výše.

Pojem „arylsulfonylová skupina“ tak, jak se zde používá, se týká skupiny RSO<sub>2</sub>–, ve které R je arylová skupina, jak se definuje výše.

Pojem „alkyloxykarbonylaminoskupina“ tak, jak se zde používá, se týká skupiny ROC(O)N(H)–, ve které R je alkylová skupina, jak se definuje výše.

Pojem „nižší alkyloxykarbonylaminoskupina“ tak, jak se zde používá, se týká skupiny ROC(O)N(H)–, ve které R je nižší alkylová skupina, jak se definuje výše.

Pojem „aryloxykarbonylaminoskupina“ tak, jak se zde používá, se týká skupiny ROC(O)N(H)–, ve které R je arylová skupina, jak se definuje výše.

Pojem „sulfonylamidová skupina“ tak, jak se zde používá, se týká skupiny –SO<sub>2</sub>C(O)NH–.

Pojem „alkylsulfonamidová skupina“ tak, jak se zde používá, se týká skupiny  $\text{RSO}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ , ve které R je alkylová skupina, jak se definuje výše.

Pojem „arylsulfonamidová skupina“ tak, jak se zde používá, se týká skupiny  $\text{RSO}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ , ve které R je arylová skupina, jak se definuje výše.

Pojem „nižší alkylester fosfonové kyseliny“ tak, jak se zde užívá, se týká skupiny  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')(\text{OR}'')$ , ve které R' a R'' jsou nižší alkylové skupiny, jak se definují výše.

Pojem „arylester fosfonové skupiny“ tak, jak se zde používá, se týká skupiny  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')(\text{OR}'')$ , kde R' a R'' jsou arylové skupiny, jak se definují výše.

Pojem „aminokarbonyloxyskupina“ tak, jak se zde používá, se týká skupiny  $\text{RR}'\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ , ve které R a R' jsou alkylové skupiny, jak se definují výše.

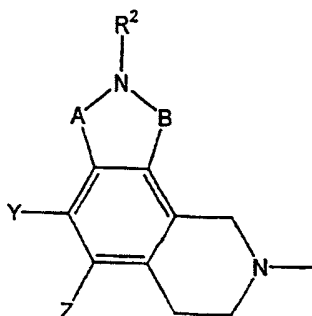
Pojem „arylamino-karbonyloxyskupina“ tak, jak se zde používá, se týká skupiny  $\text{Ar}-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ , ve které Ar je arylová skupina, jak se definuje výše, a R je alkylová skupina, jak se definuje výše.

Pojem „heteroarylamino-karbonyloxyskupina“ tak, jak se zde používá, se týká skupiny  $\text{het}-\text{Ar}-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ , ve které het-Ar je heteroarylová skupina, jak se definuje výše, a R je alkylová skupina, jak se definuje výše.

Pojem „aminokyselina“ tak, jak se zde používá, se týká molekuly obsahující aminoskupinu a karboxylovou skupinu. Zahrnuje „ $\alpha$ -aminokyseliny“, které jsou dobře známy tomu, kdo má zkušenost v oboru, jako karboxylové kyseliny, které mají aminoskupinu na uhlíku přiléhajícím ke karboxylové skupině. Aminokyseliny mohou být takové, které se vyskytují v přírodě a takové, které se přirozeně nevyskytují.

Pojem „chráněné aminokyseliny“ tak, jak se zde používá, se týká aminokyselin, jak se definují výše, zahrnujících chránící skupinu. Například aminoskupinu aminokyseliny lze chránit terc-butoxykarbonylovou skupinou nebo benzyloxykarbonylovou skupinou. Navíc může být karboxylová skupina aminokyseliny chráněná ve formě alkylových a aralkylových esterů. Dále lze alkoholové skupiny aminokyselin chránit jako alkylethery, aralkylethery a silylethery.

Pojem „obsahující endocyklicky“ popisuje cyklický chemický zbytek, který zahrnuje určenou chemickou skupinu jako člen vytvářejícího kruhu. Jako příklad furanylová skupina obsahuje endocyklicky atom kyslíku, protože atom kyslíku je členem struktury kruhu. V souvislosti s tímto vynálezem se mohou skupiny E a F spolu spojovat s atomy, ke kterým se připojují, s vytvořením heterocykloalkylové skupiny. Tato heterocykloalkylová skupina může endocyklicky zahrnovat chemickou skupinu G, což znamená, že alespoň jeden atom skupiny G je členem vytvářejícím kruh. Jako neomezuující příklad znázorněný níže se mohou E a F spojovat spolu s atomy, ke kterým se připojují, s vytvořením heterocykloalkylového kruhu endocyklicky obsahujícího skupinu G, kde v tomto případě G je skupina  $\text{N}(\text{CH}_3)$ .



Pojem „terapeuticky účinné množství“, jak se zde používá, značí množství sloučeniny podle tohoto vynálezu, které vykazuje požadovaný terapeutický či preventivní účinek či odpověď při podávání podle požadovaného léčebného režimu.

- 5 Pojem „přivedení do kontaktu“ tak, jak se zde používá, znamená uvést buď přímo či nepřímo jednu či více molekul do styku s jinými tak, aby se umožnily interakce mezi molekulami. Přivedení do kontaktu může nastat in vitro, ex vivo nebo in vivo.

- 10 Pojem „buněčné proliferační poruchy“ tak, jak se zde používá, se týká maligních i nemaligních buněčných populací, které se liší od okolní tkáně morfologicky i genotypicky. Typy buněčných proliferačních poruch zahrnují například solidní tumory, karcinomy, diabetickou retinopatii, intraokulární neovaskulární syndromy, makulární degeneraci, revmatickou artritidu, psoriázu a endometriózu.

- 15 Všechny ostatní pojmy používané při popisu sloučenin podle tohoto vynálezu mají svůj význam, který je dobře známý v oboru.

- 20 Tento vynález popisuje způsoby přípravy multicyklických sloučenin, které se zde popisují a které jsou použitelné jako inhibitory PAPR, VEGFR2 a MLK3. Tento způsob se skládá z přípravy o několika krocích s použitím potřebných heterocyklických sloučenin jako výchozích látek. Například obrázek 1 znázorňuje obecnou přípravu sloučenin podle tohoto vynálezu pro takový případ, při kterém je výchozí heterocyklickou látkou indol. Konkrétně indol A, který je substituovaný v polohách 4 až 7 na indolovém kruhu, se sériově zpracovává například butyllithiem, oxidem uhličitým, terc-butyllithiem a ketonem B (se substituenty E a F) s obdržením indolylového terciárního alkoholu C. Tento terciární alkohol se eliminuje například v kyselém prostředí s použitím kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny toluensulfonové s obdržením substituovaného 2-vinylindolu D. Dielsova–Alderova cykloadice D s dienofilní látkou, jako je, avšak bez omezení, maleinimid E poskytuje meziprodukt cykloadice F. Aromatizace meziproduktu cykloadice, například kyslíkem za přítomnosti katalyzátoru, jako je palladium nebo platina, nebo oxidačním prostředkem, jako je DDQ nebo tetrachlorchinon, poskytuje karbazol G.

Další zpracování G alkylačním či acylačním činidlem poskytuje indol–N–substituované karbazolové deriváty podle tohoto vynálezu, jak ukazuje obrázek 2.

- 35 Zpracování karbazolu G (nebo karbazollaktamů na obrázku 5) různými elektrofilními prostředky, jako je  $R^+$ , poskytuje 3–substituované karbazolové deriváty, jak ukazuje obrázek 3. Tímto způsobem lze zavést halogen nebo acylové skupiny a halogen lze vytěsnit různými nukleofilními skupinami včetně kyanoskupiny, jak ukazuje obrázek 5. Halogen lze též nahradit různými alkylovými, arylovými a heteroalkylovými skupinami. Substituent 3–kyano lze redukovat s obdržením 3-aminomethylového substituentu, který lze alkylovat či acylovat na aminoskupině.

- 40 Pokud karbazol G obsahuje bromacetylové nebo substituované 2–bromacylové substituenty, jak ukazuje obrázek 4, lze brom vytěsnit různými nukleofilními prostředky s obdržením dalších ztělesnění tohoto vynálezu. Alternativně může 2–bromacylová skupina reagovat s různými thioamidy s obdržením substituovaných thiazolů.

- 45 Jak se diskutuje výše, použití substituovaných indolů jako výchozích látek poskytuje deriváty G opatřené funkčními skupinami, avšak pro přípravu substituovaných vinylindolů D lze též použít intramolekulární Wittigovy reakce. Dále lze použít jiné dienofily než maleinimid E v Dielsově–Alderově reakci včetně například dialkyl–fumarátu, kyseliny fumarové, dialkyl–maleátu, kyseliny maleinové, maleinanhydridu, dialkyl–acetylendikarboxylátu nebo alkyl–3–kyanoakrylátu. Meziprodukty obdržené z cykloadice s těmito dienofily poskytují imidy nebo odpovídající laktamy, jak ukazuje obrázek 5. Například anhydridy obdržené z cykloadice maleinanhydridu nebo dehydratace dikarboxylových kyselin poskytuje imidy při zpracování bis(trimethylsilyl)aminem nebo močovinou. Anhydridy poskytují šestičlenné hydrazony při zpracování hydrazinem. Lakta-

my se obdrží oddělením kyanoesterových isomerů, aromatizací každého isomeru a redukcí kyanoesteru na laktam, jak ukazuje obrázek 5. Imidy lze též redukovat na laktamy dobře vypracovanými způsoby známými tomu, kdo má zkušenost v oboru.

- 5 Sloučeniny indolového typu podle tohoto vynálezu se připraví podle schématu znázorněného na obrázku 6. Zde se připraví vinylpyrrolové výchozí látky reakcí pyrrolu s enaminem nebo ketonem, jak se popisuje v literatuře [Heterocycles, 2, 575–584 (1974)]. Substituovaný 2-vinylpyrrol reaguje s různými dienofilními prostředky, jako jsou ty, které se popisují výše, s obdržením cykloadičního meziproductu, který je prekurzorem pro látky podle ztělesnění tohoto vynálezu. Skupina chránící dusíkovou skupinu, jako je silylová chránící skupina, konkrétně triisopropylsilylová skupina, se může použít, jak znázorňuje obrázek 6.

- 15 Další heterocyklické prekurzory lze připravit analogickými reakcemi. Například 5-vinylimidazol reaguje s různými dienofilními sloučeninami, jako jsou ty, které se popisují výše, s obdržením cykloadičního meziproductu, který lze dále modifikovat reakcemi dobře známými tomu, kdo má zkušenost v oboru, s obdržením benzimidazolových prekurzorů. Podobně může například reagovat substituovaný 5-vinyl-1,2,3-triazol nebo 4-vinylthiazol s různými dienofilními prostředky jako výše s obdržením cykloadičních meziproductů vedoucích ke ztělesnění tohoto vynálezu. Sloučeniny benzimidazolového typu podle tohoto vynálezu lze též připravit podle způsobu znázorněného na obrázku 7, ve kterém slouží předem získané benzimidazoly jako výchozí látky.

- 20 Dále, jak ukazuje obrázek 8, může substituovaný 2-vinylbenzofuran nebo 2-vinylbenzothiofen reagovat s různými dienofilními prostředky, jako jsou ty, které jsou vyjmenované výše, s obdržením cykloadičního meziproductu. Modifikace cykloadičního meziproductu může vést k imidům, laktamům a příbuzným sloučeninám podle tohoto vynálezu.

- V určitých preferovaných ztělesněních jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu inhibitory PARP. Účinnost inhibitoru lze testovat měřením aktivity PARP in vitro nebo in vivo. Preferované monitory pro esej přenášejí ADP-ribosové jednotky označené radionuklidem z [<sup>32</sup>P]NAD<sup>+</sup> k akceptoru proteinu, jako je histon nebo samotná PARP. Rutinní esej pro PARP popisuje Purnell a Whish, Biochem. J., 185, 775 (1980) a tato práce se zde zahrnuje formou odkazu.

- 35 V dalších preferovaných ztělesněních jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu též inhibitory VEGFR2 a MLK3. Účinnost inhibitoru lze testovat měřením aktivity VEGFR2 nebo MLK3 in vitro nebo in vivo. Preferovaná esej pro aktivitu VEGFR2 kinázy zahrnuje fosforylaci proteinového substrátu zachyceného na mikrotitrační desce. Výsledný fosfotyrosinový zbytek se detekuje protilátkou proti fosfotyrosinu připojenou na europiovém chelátu s umožněním kvantitativního vyjádření fluorometrie produktu s rozlišením času. Podobné způsoby esej lze použít pro detekci tyrosin kinázy c-src, jak popisuje Braunwalder a kol., Anal. Biochem., 238, 159 (1996) a tato práce se zde zahrnuje formou odkazu. Preferovaný způsob esej pro MLK3 využívá fosforylace proteinového substrátu, jako je myelinový bazický protein s [gamma-<sup>32</sup>P]ATP s následnou izolací <sup>32</sup>P-fosfoproteinového produktu nerozpustného v kyselině na filtrační desce. Analogické metody se používají pro esej protein kinázy C, jak popisuje Pitt a Lee, J. Biomol. Screening, 1, 47 (1996) a tato práce se zahrnuje formou odkazu.

- 45 Způsoby inhibice PARP, VEGFR2 a MLK3 enzymatických aktivit se uvažují v rámci tohoto vynálezu. Aktivitu enzymu lze snížit či potlačit přivedením enzymu do styku s alespoň jednou ze sloučenin, které se zde popisují. Přivedení do styku může nastat buď in vitro, in vivo nebo ex vivo. Přivedení do styku lze též podpořit použitím kontaktního prostředí, které zvyšuje promísení enzymu a inhibitoru. Preferovaná média zahrnují vodu, roztoky na bázi vody, pufrované roztoky, rozpouštědla mísitelná s vodou, roztoky pro solubilizaci enzymů a jejich kombinace. Kontaktní buňky obsahující enzym in vivo přednostně využívají dodání inhibitoru do blízkosti enzymu souvisejícího s buňkou v biologicky kompatibilním médiu. Preferované biologicky kompatibilní média zahrnují vodu, roztoky na bázi vody, fyziologický roztok, biologické kapaliny a sekrety a



další netoxické látky, které mohou účinně dodávat inhibitor do blízkosti enzymu v biologickém systému.

5 Sloučeniny, které se zde popisují, lze použít pro prevenci či léčení nástupu nebo progresu kterékoliv choroby či stavu, který souvisí s aktivitou PARP u savců, zejména u lidí. Tyto stavy zahrnují traumatické poškození centrálního nervového systému, jako je poškození mozku a míchy a degradaci neuronů související s traumatickým poškozením centrální nervové soustavy. Příbuzné stavy a choroby, které lze léčit způsoby podle tohoto vynálezu, zahrnují vaskulární mrtvice, srdeční ischemii, mozkovou ischemii, cerebrovaskulární poruchy, jako je mnohočetná skleróza, a neurodegenerativní choroby, jako je Alzheimerova, Huntingtonova a Parkinsonova choroba. Dal-

10 ší stavy související s PARP nebo choroby, které lze léčit sloučeninami, které se zde popisují, zahrnují zánět, jako je pleuritida a kolitida, endotoxický šok, diabetes, rakovinu, artritidu, srdeční ischemii, retinální ischemii, stárnutí kůže, chronickou a akutní bolest, hemoragický šok a další. Například po symptomech mrtvice lze pacientovi podat jednu či více sloučenin, které se zde po-

15 pisují, aby se zabránilo či minimalizovalo poškození mozku. Pacienti se symptomy Alzheimerovy, Huntingtonovy nebo Parkinsonovy choroby se mohou léčit sloučeninami podle tohoto vynálezu pro zastavení progresu choroby či pro ulehčení symptomů. Inhibitory PARP lze rovněž používat pro léčení pacientů trpících rakovinou.

20 Například lze pacientům s rakovinou podávat tyto sloučeniny pro zesílení protitumorových účinků chemoterapie. Sloučeniny, které se zde popisují, lze použít pro prevenci nebo léčení progresu jakéhokoliv onemocnění nebo stavu, který souvisí s aktivitou kinázy (jako je aktivita VEGFR2 nebo MLK3) u savců, zejména u lidí. Například lze sloučeniny, které se zde popisují, použít pro léčení stavů týkajících se aktivity MLK3, jako jsou chronická neurodegenerativní onemocnění,

25 jako je například Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba a Huntingtonova choroba, akutních neurologických stavů, jako je srdeční ischemie, mozková ischemie, stejně tak jako traumatické poranění mozku a míchy. Dále lze sloučeniny, které se zde popisují, též použít při léčení zánětlivých onemocnění a rakoviny související s aktivitou MLK3. Podobně lze sloučeniny, které se zde popisují, použít pro inhibici VEGFR2, která může vést k potlačení tvorby nových cév.

30 Tyto sloučeniny mohou být proto použitelné při léčení stavů souvisejících s tvorbou nových cév, jako jsou například solidní tumory, diabetická retinopatie a další intraokulární neovaskulární syndromy, makulární degenerace, revmatická artritida, psoriáza a endometrióza.

35 Sloučeniny, které se zde popisují, se přednostně podávají savcům v terapeuticky účinném množství. Dávkování se může měnit v závislosti na sloučenině a účinnosti této sloučeniny, na typu choroby a chorobného stavu pacienta kromě ostatních proměnných. Dávkové množství lze odměřovat podáváním předem změřených dávkových jednotek ve formě tablet, tobolek, čípků, prášků, emulzí, elixírů, sirupů, mastí, krémů nebo roztoků.

40 Při terapeutickém či profylaktickém použití lze podávat inhibitory PARP či kinázové inhibitory jakoukoliv cestou, kterou se léky konvenčně podávají. Toto podávání zahrnuje intraperitoneální, intravenózní, intramuskulární, subkutánní, intratekální, intratracheální, intraventrikulární, perorální, bukalní, rektální, parenterální, intranasální, transdermální či intradermální způsoby. Podávání může být systémové nebo lokální.

45 Sloučeniny, které se zde popisují, lze podávat v čisté formě, v kombinaci s jinými účinnými složkami nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými netoxickými pomocnými látkami či nosiči. Perorální přípravky budou obecně obsahovat inertní zředovací prostředek nebo poživatelný nosič. Farmaceuticky kompatibilní pojiva a/nebo adjuvantní látky mohou tvořit součást prostředku.

50 Tablety, pilulky, tobolky, pastilky a podobně mohou obsahovat kteroukoliv z následujících složek či sloučenin podobné povahy: pojivo, jako je mikrokrytalická celulóza, klovatina tragakant či želatina, pomocnou látku, jako je škrob nebo laktóza, dispergační prostředek, jako je kyselina alginová. Primogel nebo kukuřičný škrob, mazivo, jako je stearát hořečnatý, leštící prostředek, jako je koloidní oxid křemičitý, sladidlo, jako je sacharóza či sacharin, nebo příchut', jako je mátová příchut', methyl-salicylát nebo pomerančová příchut'. Je-li dávková jednotka ve formě to-

55

bolky, může obsahovat navíc k látce výše popsaného typu kapalný nosič, jako je mastný olej. Navíc mohou dávkové jednotky obsahovat různé další látky, které pozměňují fyzikální formu dávkové jednotky, například potahy z cukru, šelaku nebo enterických prostředků. Dále může sirup obsahovat navíc k aktivním látkám sacharózu jako sladidlo a určité konzervační prostředky, barviva a příchutě.

Alternativní přípravky pro podávání zahrnují sterilní vodné či nevodné roztoky, suspenze a emulze. Příklady nevodných rozpouštědel jsou dimethylsulfoxid, alkoholy, propylenglykol, polyethylenglykol, rostlinné oleje, jako je olivový olej a injekční organické estery, jako je ethyl-oleát. Vodné nosiče zahrnují směsi alkoholů a vody, pufrovaná média a fyziologický roztok. Intravenózní vehikula zahrnují prostředky pro doplnění kapalin a živin, prostředky pro doplnění elektrolytů, jako je Ringerův roztok, roztok dextrózy a podobně. Konzervační prostředky a další přísady mohou být rovněž přítomny, jako jsou například prostředky proti mikrobům, antioxidanty, chelatační prostředky, inertní plyny a podobně.

Preferované způsoby podávání sloučenin podle tohoto vynálezu sycům zahrnují intraperitoneální injekce, intramuskulární injekce a intravenózní infuze. Pro tyto způsoby podávání jsou možné různé kapalně formulace včetně použití fyziologického roztoku, alkoholu, dimethylsulfoxidu a roztoků na bázi vody. Koncentrace inhibitoru se může měnit v závislosti na dávce a objemu, který se má podávat, a může být v rozmezí od zhruba 1 do zhruba 1000 mg/ml. Další složky kapalných formulací mohou zahrnovat konzervační prostředky, anorganické soli, kyseliny, báze, pufr, živiny, vitaminy nebo další farmaceutické látky, jako jsou analgetika nebo další inhibitory PARP a kináz. Zvláště preferované prostředky pro podávání těchto sloučenin se popisují podrobně v následujících publikacích, které popisují podávání známých inhibitorů PARP a tyto publikace se zde zahrnují formou odkazu v plném znění: T. Kato, a kol., *Anticancer Res.*, **8**(2), 239 (1988), K. Nakagawa, a kol., *Carcinogenesis*, **9**, 1167 (1988), D. M. Brown, a kol., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **1665** (1984), P. Masiello a kol., *Diabetologia*, **28**(9), 683 (1985), P. Masiello a kol., *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **69**(1), 17 (1990), T. Tsujiuchi a kol., *Jpn. J. Cancer Res.*, **83**(9), 985 (1992) a T. Tsujiuchi a kol., *Jpn. J. Cancer Res.*, **82**(7), 739 (1991).

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou též být ve formě farmakologicky přijatelné soli, hydrátu, solvátu či metabolitu. Farmaceuticky přijatelné soli zahrnují bazické soli anorganických a organických kyselin včetně, avšak bez omezení, kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny fosforečné, kyseliny methansulfonové, kyseliny ethansulfonové, kyseliny jablečné, kyseliny octové, kyseliny šťavelové, kyseliny vinné, kyseliny citronové, kyseliny mléčné, kyseliny fumarové, kyseliny jantarové, kyseliny maleinové, kyseliny salicylové, kyseliny benzoové, kyseliny fenyloctové, kyseliny mandlové a podobně. Pokud sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují kyselou skupinu, jako je karboxylová skupina, potom vhodné farmaceuticky přijatelné kationtové protějšky pro tuto karboxylovou skupinu jsou dobře známy tomu, kdo má zkušenost v oboru, a zahrnují kationty alkalických kovů, alkalických zemin, amonný kationt, kvarterní amoniové kationty a podobně.

Ti, kteří mají zkušenost v oboru, si uvědomují, že lze zavést značné změny a modifikace preferovaných ztělesnění tohoto vynálezu a že tyto změny a modifikace lze provést bez odchylky od ducha tohoto vynálezu. Proto je záměrem, aby přiložené nároky pokrývaly veškeré tyto ekvivalentní odchylky v tom smyslu, že spadají do pravého ducha a rozsahu tohoto vynálezu.

Dále jsou uvedeny příklady, které ilustrují tento vynález. Nárokový vynález je doložen zvláště příklady popisujícími sloučeniny 1t, 1u, 1v, 2af, 2ag, 2ah, 2ai, 2aj, 2ak, 2al, 2am, 2an, 2ay, 2cf, 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 6h, 6i, 6j, 6n, a 11a.

Zkratky mají významy známé těm, kteří mají zkušenost v oboru. Tak dále uvedené zkratky znamenají:

|    |       |                                                                   |
|----|-------|-------------------------------------------------------------------|
|    | DDQ   | 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinon                            |
|    | DTT   | dithiotreitol                                                     |
|    | HEPES | 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonová kyselina             |
|    | HBST  | směs Tris pufovaného fyziologického roztoku a Tween 20            |
| 5  | EGTA  | ethylenglykoltetraoctová kyselina                                 |
|    | TBTU  | O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronim tetrafluorborát |
|    | NMM   | N-methylmorfolin                                                  |
|    | HOBt  | 1-hydroxybenzotriazol                                             |
|    | BOC   | terc-butyloxykarbonyl                                             |
| 10 | EDCL  | 1-ethyl-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid                        |
|    | BHT   | butylovaný hydroxytoluen                                          |
|    | DBU   | 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en                                 |

## 15 Příklady uskutečnění vynálezu

### Příklad 1

#### 20 Měření enzymatické aktivity PARP

Aktivita PARP se sleduje na základě přenosu ADP-ribosových jednotek značených radionuklidem [ $^{32}\text{P}$ ]NAD $^{+}$  na akceptor proteinu, jako je histon nebo samotná PARP. Směsi chloridu hořečnatého, 20  $\mu\text{g/ml}$  DNA (upravená ultrazvukem), 20  $\text{mg/ml}$  histonu H1, 5 ng rekombinantní lidské  
 25 PARP a inhibitor nebo dimethylsulfoxid (<2,5 objemových %) v konečném objemu 100  $\mu\text{l}$ . Reakce se zahajují přidávkem 100  $\mu\text{M}$  NAD $^{+}$ , který je doplněný o 2  $\mu\text{Ci}$  [ $^{32}\text{P}$ ]NAD $^{+}/\text{ml}$  a udržuje se při teplotě místnosti po dobu 12 min. Eseje se ukončí přidávkem 100  $\mu\text{M}$  50% kyseliny trichloroctové a sraženina označená radionuklidem se zachycuje na 96jamkové filtrační desce (Millipore, MADP NOB 50) a promyje 25% kyselinou trichloroctovou. Množství radioaktivity nerozpustné  
 30 v kyselině odpovídající polyADP-ribosylovanému proteinu se vyjádří kvantitativně pomocí scintilačního čítače Wallac MicroBeta.

### Příklad 2

#### 35 Měření enzymatické aktivity kinázy VEGFR2

96jamková deska FluroNUNC MaxiSorp se potáhne 100  $\mu\text{l}/\text{jamka}$  rekombinantního lidského roztoku substrátu PLC-gama/GST o koncentraci 40  $\mu\text{g/ml}$  ve fyziologickém roztoku pufovaném  
 40 Tris (TBS). Aktivita VEGFR2 se stanoví ve směsi pro esej, 100  $\mu\text{l}$ , obsahující 50 mM HEPES (pH 7,4), 30  $\mu\text{M}$  ATP, 10 mM chloridu manganatého, 0,1 % bovinního sérumalbuminu, 2 % dimethylsulfoxidu a 150 ng/ml rekombinantní lidské bakulovirem exprimované cytoplasmatické domény VEGFR2 (předem fosforylované po dobu 60 min při teplotě 4  $^{\circ}\text{C}$  za přítomnosti 30  $\mu\text{M}$  ATP a 10 mM chloridu manganatého před použitím). Kinázová reakce pokračuje při teplotě  
 45 37  $^{\circ}\text{C}$  po dobu 15 min. Detekční protilátka proti fosfotyrosinu značená europiem se přidá ve zředění 1:5000 v blokovacím pufru (3% bovinní sérum albumin v TBST). Po 1 h inkubace při teplotě 37  $^{\circ}\text{C}$  se přidá 100  $\mu\text{l}$  zesilujícího roztoku (Wallac 1244-105) a deska se jemně třepe. Po 5 min se měří časově rozlišená fluorescence výsledného roztoku s použitím BMG PolarStar (Model 403) při excitačních a emisních vlnových délkách 340 nm respektive 615 nm se zpožděním 400  
 50  $\mu\text{s}$  a integračním časem 400  $\mu\text{s}$ .

## Příklad 3

## Měření enzymatické aktivity MLK3

- 5 Esej pro aktivitu MLK3 se provádí v miskách Millipore Multiscreen. Každých 50  $\mu$ l směsi pro  
esej obsahuje 50 mM HEPES (pH 7,0), 1 mM EGTA, 10 mM chloridu hořečnatého, 1 mM DTT,  
25 mM  $\beta$ -glycerofosfátu, 100  $\mu$ M ATP, 1  $\mu$ Ci [ $\gamma$ - $^{32}$ P]ATP, 0,1 % bovinního sérum albumi-  
nu, 500  $\mu$ g/ml myelinového základního proteinu, 2 % dimethylsulfoxidu, různé koncentrace  
10 zkoušených látek a 2  $\mu$ g/ml bakulovirové humánní GST-MLK1 kinázové domény. Vzorky se  
inkubují po dobu 15 min při teplotě 37 °C. Reakce se zastaví přidavkem ledově chladné 50%  
kyseliny trichloroctové a proteiny se vysráží v průběhu 30 min při teplotě 4 °C. Misky se pone-  
chají stát po dobu 1 až 2 h pro dosažení rovnováhy před vyhodnocením na scintilačním čítači  
Wallac MicroBeta 1450 Plus.

15

## Příklad 4

Stanovení  $IC_{50}$  pro inhibitory

- 20 Údaje jednotlivých hodnot pro inhibici se vypočítají srovnáním aktivity PARP, VEGFR2 nebo  
MLK3 za přítomnosti inhibitoru aktivity a za přítomnosti samotného dimethylsulfoxidu. Inhibič-  
ní křivky sloučenin se získají vynesáním procenta inhibice proti dekadickému logaritmu  $\log_{10}$   
koncentrace sloučeniny. Hodnoty  $IC_{50}$  se vypočítají nelineární regresí s použitím sigmoidální  
rovnice dávka–odpověď (proměnný sklon) v GraphPad Prism:

25 
$$y = \text{spodní} + (\text{vrchní} - \text{spodní}) / (1 + 10^{(\log IC_{50} - x) * \text{Hillslope}})$$

kdy y je % aktivity při dané koncentraci sloučeniny, x je logaritmus koncentrace sloučeniny,  
spodní značí % inhibice při nejnižší testované koncentraci sloučeniny a horní je % inhibice při  
nejvyšší koncentraci sloučeniny. Hodnoty pro spodní a horní % inhibice se stanoví jako 0 a 100.  
Hodnoty  $IC_{50}$  se udávají jako průměr z posledních tří oddělených stanovení.

30

Následující příklady 5 až 10 poskytují inhibiční údaje pro PARP, VEGFR2 a MLK3 se sloučenini-  
nami podle tohoto vynálezu. Hodnoty  $IC_{50}$  se stanoví podle popisů v příkladech 1 a 2. Pro některé  
sloučeniny se poskytují inhibiční údaje jako procento inhibice při dané koncentraci. Seznam  
sloučenin je v tabulkách spolu s číslem sloučeniny, substituenty a údaji o inhibici enzymu.

35

## Příklad 5

Údaje o inhibici PARP pro sloučeniny 1a až 1v obecného vzorce IV, kde B je CO,  $R^2$  je H, J je  
H, V je  $NR^1$  a E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří cyklopentylovou skupinu, A a  $R^1$   
se mění, jak se popisuje v tabulce

40

Tabulka 1

| Č. | A               | R <sup>1</sup>                                       | PARP IC <sub>50</sub> (nM) |
|----|-----------------|------------------------------------------------------|----------------------------|
| 1a | CO              | H                                                    | 36                         |
| 1b | CO              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> Ph  | 720                        |
| 1c | CO              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN                   | 38% @ 10 μM                |
| 1d | CO              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl                   | 64% @ 10 μM                |
| 1e | CO              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH                   | 946                        |
| 1f | CO              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -piperidin           | 68% @ 10 μM                |
| 1g | CO              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -morfolin            | 67% @ 10 μM                |
| 1h | CO              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NEt <sub>2</sub>    | 819                        |
| 1i | CO              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NHCOCH <sub>3</sub> | 10% @ 10 μM                |
| 1j | CO              | SO <sub>2</sub> Ph                                   | 250                        |
| 1k | CO              | Lysin · (2 HCl)                                      | 22                         |
| 1l | CO              | β-Alanin (HCl)                                       | 160                        |
| 1m | CO              | Glycin (HCl)                                         | 38                         |
| 1n | CO              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> Ph  | 1600                       |
| 1o | CO              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>     | 12% @ 10 μM                |
| 1p | CO              | CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> Ph                | 14% @ 10 μM                |
| 1q | CO              | CH <sub>2</sub> COOH                                 | 52% @ 10 μM                |
| 1r | CO              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                    | 63% @ 10 μM                |
| 1s | CO              | CH <sub>2</sub> -ftalamid                            | 25% @ 10 μM                |
| 1t | CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                                      | 800                        |
| 1u | CH <sub>2</sub> | (BOC) <sub>2</sub> Lys                               | 1500                       |
| 1v | CH <sub>2</sub> | Lys                                                  | 1400                       |

## Příklad 6

5

Údaje o inhibici PARP pro sloučeniny 2a až 5g obecného vzorce IV, kde B je CO, R<sup>2</sup> je H, V je NH a E a F spolu s atomy, ke kterým se připojují, tvoří cyklopentylovou skupinu, A a J se mění, jak se popisuje v tabulce.

Tabulka 2

| Č.  | A  | J (3-Substituent)                                                                   | PARP<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 2a  | CO | Br                                                                                  | 25                            |
| 2b  | CO | Cl                                                                                  | 39                            |
| 2c  | CO | F                                                                                   | 39                            |
| 2d  | CO | CH <sub>3</sub> CO                                                                  | 17                            |
| 2e  | CO | BrCH <sub>2</sub> CO                                                                | 13                            |
| 2f  | CO | CH <sub>3</sub> BrCHCO                                                              | 21                            |
| 2g  | CO | <i>N</i> -Methylpiperizino-CH <sub>2</sub> CO                                       | 16                            |
| 2h  | CO | Morpholino-CH <sub>2</sub> CO                                                       | 13                            |
| 2i  | CO | Piperidino-CH <sub>2</sub> CO                                                       | 20                            |
| 2j  | CO | Diethylamino-CH <sub>2</sub> CO                                                     | 21                            |
| 2k  | CO | <i>t</i> BuO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CO    | 19                            |
| 2l  | CO | HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CO              | 8                             |
| 2m  | CO | HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO                                 | 3                             |
| 2n  | CO | 1,2,4-Triazol-2-ylCH <sub>2</sub> CO                                                | 15                            |
| 2o  | CO | CN                                                                                  | 14                            |
| 2p  | CO | NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                                                     | 13                            |
| 2q  | CO | Hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-<br>-7(6H)-on - 3-NHCH <sub>2</sub>     | 167                           |
| 2r  | CO | CH <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub>                                                 | 13                            |
| 2s  | CO | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub>                                 | 28                            |
| 2t  | CO | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub>                 | 44                            |
| 2u  | CO | Benzoyl-NHCH <sub>2</sub>                                                           | 37                            |
| 2v  | CO | BOC-NHCH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub>                                           | 33                            |
| 2w  | CO | BOC-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub>                           | 33                            |
| 2x  | CO | H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub>                                 | 45                            |
| 2y  | CO | H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub>                 | 54                            |
| 2z  | CO | CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> | 10                            |
| 2aa | CO | CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CONHCH <sub>2</sub> | 9                             |

|     |                 |                                                                      |     |
|-----|-----------------|----------------------------------------------------------------------|-----|
| 2ab | CO              | $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CONHCH}_2$                  | 50  |
| 2ac | CO              | $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CONHCH}_2$                  | 48  |
| 2ad | CO              | BOC-NHCH <sub>2</sub>                                                | 93  |
| 2ae | CO              | SO <sub>3</sub> H                                                    | 8   |
| 2af | CH <sub>2</sub> | Cl                                                                   | 120 |
| 2ag | CH <sub>2</sub> | CO <sub>2</sub> H                                                    | 80  |
| 2ah | CH <sub>2</sub> | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                      | 59  |
| 2ai | CH <sub>2</sub> | CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>                 | 165 |
| 2aj | CH <sub>2</sub> | CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O | 162 |
| 2ak | CH <sub>2</sub> | CONC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O                                   | 83  |
| 2al | CH <sub>2</sub> | CON(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> (4-Pyr)                         | 65  |
| 2am | CH <sub>2</sub> | CON(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (1-imidazol)    | 161 |
| 2an | CH <sub>2</sub> | CON(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> (2-Pyr)                         | 237 |
| 2ao | CO              | OH                                                                   | 27  |
| 2ap | CO              | OCH <sub>3</sub>                                                     | 32  |
| 2aq | CO              | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    | 59  |
| 2ar | CO              | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>                    | 88  |
| 2as | CO              | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>    | 100 |
| 2at | CO              | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O    | 22  |
| 2au | CO              | OAc                                                                  | 33  |
| 2av | CO              | CHO                                                                  | 29  |
| 2aw | CO              | CH <sub>2</sub> OH                                                   | 22  |
| 2ax | CO              | CHOHCH <sub>3</sub>                                                  | 102 |
| 2ay | CH-<br>OH       | H                                                                    | 408 |
| 2az | CO              | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                      | 116 |
| 2ba | CO              | COCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                    | 12  |
| 2bb | CO              | COCO <sub>2</sub> H                                                  | 5   |
| 2bc | CO              | CH <sub>2</sub> CN                                                   | 24  |
| 2bd | CO              | CO <sub>2</sub> H                                                    | 85  |
| 2be | CO              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                      | 36  |

|     |      |                                                                                     |     |
|-----|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2bf | CO   | CH <sub>3</sub>                                                                     | 82  |
| 2bg | CO   | CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>                                 | 31  |
| 2bh | CO   | CONH <sub>2</sub>                                                                   | 31  |
| 2bi | CO   | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                     | 27  |
| 2bj | CO   | CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>                                                    | 29  |
| 2bk | CO   | CH <sub>2</sub> NHEt                                                                | 32  |
| 2bl | CO   | CH <sub>2</sub> N <sup>n</sup> Pr                                                   | 16  |
| 2bm | CO   | CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>                                                    | 17  |
| 2bn | CO   | CH <sub>2</sub> N <sup>n</sup> Bu <sub>2</sub>                                      | 28  |
| 2bo | CO   | CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> Ph) <sub>2</sub>                                  | 293 |
| 2bp | CO   | CH <sub>2</sub> NH <sup>n</sup> Bu                                                  | 25  |
| 2bq | CO   | CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> Ph                                                | 26  |
| 2br | CO   | CH <sub>2</sub> NH <sup>i</sup> Pr                                                  | 25  |
| 2bs | CO   | CH <sub>2</sub> N <sup>i</sup> Pr <sub>2</sub>                                      | 25  |
| 2bt | CO   | CH <sub>2</sub> NHMe                                                                | 25  |
| 2bu | CO   | CH <sub>2</sub> NMe <sub>3</sub>                                                    | 73  |
| 2bv | CO   | CH <sub>2</sub> NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O                                    | 32  |
| 2bw | CO   | CH <sub>2</sub> NcC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>                                     | 35  |
| 2bx | CO   | CH <sub>2</sub> NcC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>                                    | 35  |
| 2by | CO   | CH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>2</sub> (1-tetrazol)                                    | 14  |
| 2bz | CO   | CH <sub>2</sub> NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 62  |
| 2ca | CO   | CH <sub>2</sub> NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> tBu           | 95  |
| 2cb | CO   | CH <sub>2</sub> NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                 | 75  |
| 2cc | CO   | CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                   | 29  |
| 2cd | CO   | CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Ph                                                | 39  |
| 2ce | CO   | CH <sub>2</sub> NHCHO                                                               | 34  |
| 2cf | CHOH | CH <sub>2</sub> NHCHO                                                               | 124 |
| 2cg | CO   | CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>                                | 31  |
| 2ch | CO   | CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>                | 33  |
| 2ci | CO   | CONHCH <sub>2</sub> (4-Pyr)                                                         | 13  |
| 2cj | CO   | CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (4-imidazol)                                    | 15  |



|     |    |                                                                                          |     |
|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2ck | CO | CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NMe <sub>2</sub>                                     | 51  |
| 2cl | CO | CONHCH <sub>2</sub> (3-Pyr)                                                              | 21  |
| 2cm | CO | CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>                      | 148 |
| 2cn | CO | CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O                     | 26  |
| 2co | CO | CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                     | 18  |
| 2cp | CO | CONC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O                                                       | 12  |
| 2cq | CO | CONC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NCH <sub>3</sub>                                        | 12  |
| 2cr | CO | CONHCH <sub>2</sub> (2-THF)                                                              | 14  |
| 2cs | CO | CONHNC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NCH <sub>3</sub>                                      | 42  |
| 2ct | CO | CONMeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>                    | 89  |
| 2cu | CO | CONMeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>                                    | 151 |
| 2cv | CO | CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (2-Pyr)                                              | 18  |
| 2cw | CO | CONMeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (2-Pyr)                                             | 24  |
| 2cx | CO | CONMeCH <sub>2</sub> (4-Pyr)                                                             | 10  |
| 2cy | CO | CONMeCH <sub>2</sub> (4-Piperdiny)                                                       | 23  |
| 2cz | CO | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>                         | 30  |
| 2da | CO | CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH                                                   | 15  |
| 2db | CO | CONC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> C(ethylenketal)                                         | 11  |
| 2dc | CO | CONH[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH] <sub>2</sub>                                    | 18  |
| 2dd | CO | CONC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> CO                                                      | 14  |
| 2de | CO | CH <sub>2</sub> OEt                                                                      | 43  |
| 2df | CO | CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (2-Pyr)                                 | 104 |
| 3a  | CO | 2-Aminothiazol-4-yl                                                                      | 25  |
| 3b  | CO | 2-Methylthiazol-4-yl                                                                     | 40  |
| 3c  | CO | 2-Methyl-5-bromthiazol-4-yl                                                              | 84  |
| 3d  | CO | 2-Amino-5-methylthiazol-4-yl                                                             | 50  |
| 3e  | CO | 2-[(BOCNH)CH(CO <sub>2</sub> tBu)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH] thiazol-4-yl        | 46  |
| 3f  | CO | 2-[NH <sub>2</sub> CH(CO <sub>2</sub> H)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH] thiazol-4-yl | 22  |
| 3g  | CO | 2-Guanidinothiazol-4-yl                                                                  | 19  |
| 3h  | CO | 2-(Methylamino)thiazol-4-yl                                                              | 54  |
| 3i  | CO | 2-(Acetamino)thiazol-4-yl                                                                | 54  |

|     |    |                                                                                        |    |
|-----|----|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3j  | CO | 2-(PhCH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> )thiazol-4-yl                                 | 20 |
| 3k  | CO | 2-(Aminomethyl)thiazol-4-yl                                                            | 42 |
| 3l  | CO | 2-(Acetamino)imidazol-2-yl                                                             | 47 |
| 3m  | CO | 2-(Methansulfonylaminomethyl)thiazol-4-yl                                              | 18 |
| 3n  | CO | 2-(Acetaminomethyl)thiazol-4-yl                                                        | 20 |
| 3o  | CO | 2-(EtNHCONHCH <sub>2</sub> )thiazol-4-yl                                               | 20 |
| 3p  | CO | 2-(tBuSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )thiazol-4-yl                                    | 21 |
| 3q  | CO | 2-(tBuO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> )thiazol-4-yl                                    | 29 |
| 3r  | CO | 2-(IsopentanoylNHCH <sub>2</sub> )thiazol-4-yl                                         | 56 |
| 3s  | CO | 2-(PropanoylNHCH <sub>2</sub> )thiazol-4-yl                                            | 56 |
| 3t  | CO | 2-(IsobutanoylNHCH <sub>2</sub> )thiazol-4-yl                                          | 32 |
| 3u  | CO | 2-(ButanoylNHCH <sub>2</sub> )thiazol-4-yl                                             | 42 |
| 3v  | CO | 2-(PentanoylNHCH <sub>2</sub> )thiazol-4-yl                                            | 56 |
| 3w  | CO | 2-(CyklopropankarbonylNHCH <sub>2</sub> )-thiazol-4-yl                                 | 49 |
| 3x  | CO | 2-(CyklopentankarbonylNHCH <sub>2</sub> )-thiazol-4-yl                                 | 52 |
| 3y  | CO | 2-(tButylCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )thiazol-4-yl                                 | 60 |
| 3z  | CO | 2-(CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )thiazol-4-yl                       | 38 |
| 3aa | CO | 2-(Oxazol-5-yl)thiazol-4-yl                                                            | 66 |
| 3ab | CO | 2-(Glukosamino)thiazol-4-yl                                                            | 17 |
| 4a  | CO | 2-(CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C)pyrrolidin -CH <sub>2</sub> CO                     | 12 |
| 4b  | CO | 2-(tBuO <sub>2</sub> C)pyrrolidin -CH <sub>2</sub> CO                                  | 12 |
| 4c  | CO | 2-(HO <sub>2</sub> C)pyrrolidin -CH <sub>2</sub> CO                                    | 7  |
| 4d  | CO | <i>t</i> BocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO   | 16 |
| 4e  | CO | H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO | 22 |
| 4f  | CO | Morfolino-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO                                         | 13 |
| 4g  | CO | HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO               | 9  |
| 4h  | CO | 2-(tBuO <sub>2</sub> C)pyrrolidin-1-yl-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO            | 7  |
| 4i  | CO | Et <sub>2</sub> NCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO                                  | 12 |
| 4j  | CO | 2-(HO <sub>2</sub> C)pyrrolidin-1-yl-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO              | 2  |
| 4k  | CO | 3-(HO <sub>2</sub> C)pyrazin-2-yl-CO                                                   | 1  |
| 4l  | CO | 6-Keto-4,5-dihydropyridazin-3-yl                                                       | 17 |

|    |                 |                                                                            |     |
|----|-----------------|----------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4m | CO              | 6-Keto-1-methyl-4,5-dihydropyridazin-3-yl                                  | 12  |
| 4n | CO              | HO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO                        | 2   |
| 4o | CO              | 2-(H <sub>2</sub> NCO)pyrrolidin-1-yl-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO | 13  |
| 4p | CO              | Piperidin-1-yl-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO                        | 10  |
| 4q | CO              | 4-BOC-Piperazin-1-yl-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO                  | 10  |
| 4r | CO              | Piperazin-1-yl-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO                        | 15  |
| 4s | CO              | Oktahydroazocin-1-yl-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO                  | 26  |
| 4t | CO              | Pyrrolidin-1-yl-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO                       | 16  |
| 5a | CH <sub>2</sub> | H                                                                          | 108 |
| 5b | CH <sub>2</sub> | Br                                                                         | 30  |
| 5c | CH <sub>2</sub> | CN                                                                         | 18  |
| 5d | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                            | 27  |
| 5e | CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                                                            | 800 |
| 5f | CH <sub>2</sub> | (BOC) <sub>2</sub> Lys-NHCH <sub>2</sub>                                   | 670 |
| 5g | CH <sub>2</sub> | Lys-NHCH <sub>2</sub>                                                      | 80  |

## Příklad 7

5

Údaje o inhibici PARP pro sloučeniny 1a, 5a a 6b–p obecného vzorce IV, kde V je NR<sup>1</sup>

Tabulka 3

| Č. | A                | B            | E                               | F               | J                        | R <sup>1</sup>                        | R <sup>2</sup>     | PARP<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|----|------------------|--------------|---------------------------------|-----------------|--------------------------|---------------------------------------|--------------------|-------------------------------|
| 1a | CO               | CO           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |                 | H                        | H                                     | H                  | 36                            |
| 5a | CH <sub>2</sub>  | CO           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |                 | H                        | H                                     | H                  | 108                           |
| 6b | CO               | CO           | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub> | H                        | H                                     | H                  | 700                           |
| 6e | CO               | CO           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |                 | 3-Br                     | Lys                                   | H                  | 69                            |
| 6f | CO               | CO           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |                 | 3-Cl                     | Lys                                   | H                  | 62                            |
| 6g | CO               | CO           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |                 | 3-F                      | Lys                                   | H                  | 48                            |
| 6h | CH <sub>2</sub>  | CO           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |                 | H                        | H                                     | CHO                | 3000                          |
| 6i | CH <sub>2</sub>  | CO           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |                 | 3-Br                     | Lys                                   | H                  | [35% @ 3<br>μM]               |
| 6j | CH <sub>2</sub>  | CO           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |                 | 3-CN                     | Lys                                   | H                  | 460                           |
| 6k | CO               | CO           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |                 | H                        | H                                     | CHO                | 78                            |
| 6l | CO               | CO           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |                 | H                        | H                                     | CH <sub>2</sub> OH | 138                           |
| 6m | CO               | CO           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |                 | H                        | CH <sub>2</sub> -<br>NMe <sub>2</sub> | H                  | 53                            |
| 6n | CO-<br>NH        | CO           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |                 | H                        | H                                     | H                  | 60% (10<br>μM)                |
| 6o | CH-<br>OH/<br>CO | CO/CH-<br>OH | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |                 | CO <sub>2</sub> H        | H                                     | H                  | 287                           |
| 6p | CO               | CO           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> |                 | CH <sub>2</sub> NMe<br>2 | CH <sub>2</sub> O<br>H                | H                  | 55                            |

## 5 Příklad 8

Údaje o inhibici PARP pro sloučeniny 8b–j obecného vzorce IIb, kde R<sup>1</sup> je H a R<sup>2</sup> je H

Tabulka 4

| č. | A               | B               | D <sup>1</sup>                    | D <sup>2</sup> | E, F                            | PARP<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|----|-----------------|-----------------|-----------------------------------|----------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 8b | CO              | CO              | CH                                | CH             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 40                            |
| 8c | CO              | CO              | Br-C                              | CH             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 5                             |
| 8d | CO              | CO              | NC-C                              | CH             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 6                             |
| 8e | CONH            | CO              | CH                                | CH             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 1820                          |
| 8f | CO              | CO              | C-Br                              | C-Br           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 20                            |
| 8g | CO              | CO              | C-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | CH             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 89                            |
| 8h | CO              | CO              | L-CH=CH-HC=N-C                    |                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 3                             |
| 8i | CO              | CO              | L-CH=CH-CH=N(CH <sub>3</sub> )-L  |                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 1523                          |
| 8j | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | L-HC=CH-CH=CH-L                   |                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 42% (10 μM)                   |
| 8k | CO              | CO              | L-CH=CH-C(CH <sub>3</sub> )=N-L   |                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 2                             |

5

## Příklad 9

Údaje o inhibici VEGFR2 a MLK3 pro sloučeniny 11a až 13b obecného vzorce IV, kde V je NR<sup>1</sup>

- 10 Tabulka 5 obsahuje údaje o procentu inhibice pro enzymy MLK3 a VEGFR2 při popsaných koncentracích, pokud se neurčuje jinak. Pro některé položky se udává hodnota IC<sub>50</sub>.

Tabulka 5

| Č.  | A                     | B                     | E                                | F  | J | R <sup>1</sup>                                          | R <sup>2</sup> | MLK3<br>% @ 1 μM | VEGFR2<br>% @ 300 nM      |
|-----|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|----|---|---------------------------------------------------------|----------------|------------------|---------------------------|
| 11a | CO                    | CH <sub>2</sub>       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>  |    | H | H                                                       | H              | 19               | IC <sub>50</sub> 477 (nM) |
| 11b | CO                    | CO                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>  |    | H | H                                                       | H              | 26               | IC <sub>50</sub> 698 (nM) |
| 11c | CO                    | CO                    | Pr                               | Et | H | H                                                       | H              | 46               | 0% @ 100 nM               |
| 11d | CO                    | CO                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>  |    | H | CH <sub>3</sub>                                         | H              | 52               | IC <sub>50</sub> 778 (nM) |
| 11e | CO                    | CO                    | CH=CHCH=CH                       |    | H | H                                                       | H              | 35               | IC <sub>50</sub> 166 (nM) |
| 11f | CO                    | CO                    | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> |    | H | H                                                       | H              | 62               | 3                         |
| 11g | CO                    | CO                    | O-CH=CH                          |    | H | H                                                       | H              | 16               | 8                         |
| 11h | CO                    | CO                    | CH=CH-O                          |    | H | H                                                       | H              | --               | --                        |
| 12a | CO                    | CO                    | CH=NCH=CH                        |    | H | H                                                       | H              | 74               | IC <sub>50</sub> 235 (nM) |
| 12b | CH <sub>2</sub> or CO | CO or CH <sub>2</sub> | CH=NCH=CH                        |    | H | H                                                       | H              | 34               | 4                         |
| 12c | CH <sub>2</sub>       | CO                    | CH=NCH=CH                        |    | H | H                                                       | H              | 54               | 22                        |
| 12d | CO                    | CH(OH)                | CH=NCH=CH                        |    | H | H                                                       | H              | 5                | 27% @ 10 uM               |
| 12e | CO                    | CO                    | CH=NCH=CH                        |    | H | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et      | H              | 20               | 0                         |
| 12f | CO                    | CO                    | CH=NCH=CH                        |    | H | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -<br>OH | H              | 14               | 10                        |
| 12g | CO                    | CO                    | CH=NCH=CH                        |    | H | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                      | H              | 15               | 22                        |
| 12h | CO                    | CO                    | CH=NCH=CH                        |    | H | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et                      | H              | 35               | 24                        |

| No. | A      | B  | E         | F | J                                                                       | R <sup>1</sup>                                    | R <sup>2</sup> | MLK3<br>@ 1 $\mu$ M | VEGFR2<br>@ 300 nM      |
|-----|--------|----|-----------|---|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------|---------------------|-------------------------|
| 12i | CO     | CO | CH=NCH=CH |   | H                                                                       | Pyrid-2-yl-CH <sub>2</sub>                        | H              | 40                  | 26                      |
| 12j | CO     | CO | CH=NCH=CH |   | H                                                                       | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H | H              | 2                   | 18                      |
| 12k | CO     | CO | CH=NCH=CH |   | H                                                                       | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN                | H              | 4                   | 9                       |
| 12l | CO     | CO | CH=NCH=CH |   | H                                                                       | 4-HO-Bn                                           | H              | 26                  | 10                      |
| 12m | CO     | CO | CH=NCH=CH |   | H                                                                       | 4-HO-Bn                                           | 4-HO-Bn        | 7                   | 3                       |
| 12n | CO     | CO | CH=NCH=CH |   | 3-CH <sub>3</sub>                                                       | H                                                 | H              | 86                  | IC <sub>50</sub> 94(nM) |
| 12o | CO     | CO | CH=NCH=CH |   | 1-CH <sub>3</sub>                                                       | H                                                 | H              | 73                  | 45                      |
| 12p | CO     | CO | CH=NCH=CH |   | 3-Br                                                                    | H                                                 | H              | 72                  | 22                      |
| 12q | CO     | CO | CH=NCH=CH |   | 3-<br>(MeOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> C)             | H                                                 | H              | 45                  | 15                      |
| 12r | CH(OH) | CO | CH=NCH=CH |   | 3-<br>(MeOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> C)             | H                                                 | H              | 0                   | 2                       |
| 12s | CO     | CO | CH=NCH=CH |   | 3-(Thiophen-2-yl)                                                       | H                                                 | H              | 80                  | 13                      |
| 12t | CO     | CO | CH=NCH=CH |   | 3-(1-Me-pyrrol-2-yl)                                                    | H                                                 | H              | 67                  | 19                      |
| 12u | CO     | CO | CH=NCH=CH |   | 3-(Pyrid-4-yl)                                                          | H                                                 | H              | 47                  | 16                      |
| 12v | CO     | CO | CH=NCH=CH |   | 3-<br>COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H                                                 | H              |                     | 28                      |
| 12w | CO     | CO | CH=NCH=CH |   | 3-CH=CHCO <sub>2</sub> Et                                               | H                                                 | H              |                     | 21                      |
| 12x | CO     | CO | CH=NCH=CH |   | 3-CH=CH-<br>CONC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O                          | H                                                 | H              |                     | 34                      |

| No.  | A  | B  | E                                                  | F                         | J | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | MLK3<br>@ 1 $\mu$ M | VEGFR2<br>@ 300 nM |
|------|----|----|----------------------------------------------------|---------------------------|---|----------------|----------------|---------------------|--------------------|
| 12y  | CO | CO | CH=NCH=CH                                          | 3-CH=CHCONEt <sub>2</sub> | H | H              |                |                     | 26                 |
| 12z  | CO | CO | CH=NCH=CH                                          | 3-CH=CHCONH <sub>2</sub>  | H | H              |                |                     | 22                 |
| 12aa | CO | CO | CH=NCH=CH                                          | 3-CH=CHCN                 | H | H              |                |                     | 42                 |
| 12ab | CO | CO | CH=NCH=CH                                          | 3-CH=CH(3-Pyr)            | H | H              |                |                     | 15                 |
| 12ac | CO | CO | CH=NCH=CH                                          | 3-CH=CH(4-Pyr)            | H | H              |                |                     | 23                 |
| 13a  | CO | CO | CH <sub>2</sub> NMeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                         | H | H              |                | 19                  | 0                  |
| 13b  | CO | CO | CH <sub>2</sub> NBnCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                         | H | H              |                | 20                  | 1                  |

## Příklad 10

5 Údaje o inhibici PARP, VEGFR2 a MLK3 pro sloučeniny 14 a 15 obecného vzorce IV, kde J je H a R<sup>2</sup> je H



Tabulka 6

| Č. | A  | B  | E, F                            | V | PARP<br>% @ 10 $\mu$ M | MLK3<br>% @ 1 $\mu$ M |
|----|----|----|---------------------------------|---|------------------------|-----------------------|
| 14 | CO | CO | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | S | 19                     | 18                    |
| 15 | CO | CO | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | O | 18                     | 13                    |

## 5 Příklad 10a

Údaje o inhibici PARP pro sloučeniny 14a a 14b obecného vzorce IV, kde R<sup>2</sup> je H

Tabulka 7

| Č.  | A  | B  | E, F                            | J                  | V  | PARP<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----|----|----|---------------------------------|--------------------|----|-------------------------------|
| 14a | CO | CO | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 2-OCH <sub>3</sub> | NH | 224                           |
| 14b | CO | CO | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | 4-OCH <sub>3</sub> | NH | 19                            |

## 10 Příklad 10b

Údaje o inhibici PARP pro sloučeniny 15a a 15m obecného vzorce IV, kde B je CO, V je NH, R<sup>2</sup> je H a E-F = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>

## 15 Tabulka 8

| Příklad | A  | J                                                                       | PARP<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|---------|----|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 15a     | CO | 3-OCONC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O                                   | 35                            |
| 15b     | CO | 3-OCONC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NCH <sub>3</sub>                    | 51                            |
| 15c     | CO | 3-OCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                 | 40                            |
| 15d     | CO | 3-OCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-imidazol)                     | 32                            |
| 15e     | CO | 3-OCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (1-butyrolaktam)                 | 28                            |
| 15f     | CO | 3-OCONHCH <sub>2</sub> (3-pyridyl)                                      | 34                            |
| 15g     | CO | 3-OCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2-pyridyl)                      | 36                            |
| 15h     | CO | 3-OCONCH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2-pyridyl)       | 39                            |
| 15i     | CO | 3-OCONCH <sub>3</sub> [CH <sub>2</sub> (4-pyridyl)]                     | 30                            |
| 15j     | CO | 3-OCONHCH <sub>2</sub> (5-tetrazol)                                     | 16                            |
| 15k     | CO | 3-OCONHNC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O                                 | 20                            |
| 15l     | CO | 3-OCONC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | 15                            |
| 15m     | CO | 3-OCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2-pyridyl)                      | 31                            |

## Příklad 11

## Příprava výchozích látek a meziproduktů

- 5 Způsoby a látky použité při přípravě výchozích látek, meziproduktů a inhibitorů jsou následující. Chromatografie na tenké vrstvě se provádí na deskách silikagelu (MK6F, 60A, rozměr 25,4 x 76,2 cm, tloušťka vrstvy 250  $\mu\text{m}$ , Whatman Inc., Whatman House, UK). Preparativní chromatografie na tenké vrstvě se provádí na deskách silikagelu (rozměr 508 x 508 cm, tloušťka vrstvy 1000  $\mu\text{m}$ , Analtech, Newark, NJ). Preparativní sloupcová chromatografie se provádí na silikagelu Merck, Whitehouse, Station, NJ, silikagel, 40 až 63 nm, 230 až 400 mes. Vysokovýkonná kapalinová chromatografie se provádí za následujících podmínek: 1) rozpouštědla A = 0,1% kyselina trifluoroctová ve vodě, B = 0,1% kyselina trifluoroctová v acetonitrilu (10 až 100 % B v průběhu 20 min nebo 10 až 95 % B v průběhu 20,5 min), 2) sloupec zorbox Rx-C8 (4,6 mm x 15 cm), 3) průtok 1,6 ml/min. Spektra nukleární magnetické rezonance  $^1\text{H}$  NMR se zaznamenávají na přístroji GE QE Plus (300 MHz) s použitím tetrametylsilanu jako vnitřního standardu. Hmotnostní spektra ES se zaznamenávají na přístroji VG platform II (Fisons Instruments).

Obrázek 1 znázorňuje způsoby přípravy meziproduktů, prekurzorů a výchozích látek pro sloučeniny podle tohoto vynálezu. Rovněž se zde znázorňuje příprava 1a.

- 20 Meziprodukt C se připraví následujícím způsobem. K ochlazenému ( $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) roztoku indolu (A, 20 g, 171 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (80 ml) se pomalu (v průběhu 30 min) přidává 2,5 M roztok n-butyllithia v hexanu (68,40 ml, 171 mmol). Směs se míchá při teplotě  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu dalších 30 min, ponechá se ohřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu 10 min a ochladí se zpět na  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Do reakční směsi se zavádí plynný oxid uhličitý po dobu 15 min s následujícím mícháním po dobu 15 min. Přebytek oxidu uhličitého se (s určitou současnou ztrátou tetrahydrofuranu) odstraní při teplotě místnosti z reakční baňky s použitím vakua. Přidá se další suchý tetrahydrofuran (25 ml) do reakční směsi, která se ochladí zpět na  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . K reakční směsi se pomalu přidává 1,7 M terc-butyllithium (100,6 ml, 171 mmol) v průběhu 30 min. Míchání pokračuje po dobu 2 h při teplotě  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  s následujícím pomalým přidáváním roztoku cyklopentanonu (B, 15,79 g, 188 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (80 ml). Po dalším míchání po dobu 1 h při teplotě  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se reakce ukončí přidávkou vody po kapkách (10 ml) a poté nasyceného roztoku chloridu amonného (100 ml). Do baňky se přidá 300 ml diethyletheru a směs se míchá po dobu 10 min při teplotě místnosti. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým, odpaří a trituruje diethyletherem (40 ml). Oddělená tuhá látka se zfiltruje, promyje chladným etherem a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 22,40 g sloučeniny C ve formě bílé tuhé látky. Další podíl 4,88 g se obdrží z matečného louhu a promývacích podílů.

- 40 Fyzikální vlastnosti zahrnují teplotu tání 133 až 141  $^\circ\text{C}$ , retenční čas 8,68 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,46 (široký s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,34 (s, 1H), 2,2 – 1,6 (m, 8H).

- 45 Analytický vzorek byl překrystalován z refluxující směsi methanol/voda.

Elementární analýza: vypočítané hodnoty pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$  (%) – C 77,58, H 7,51, N 6,96, nalezené hodnoty (%) – C 77,13, H 7,12, N, 6,96.

- 50 Meziprodukt D se připraví následujícím způsobem. K roztoku sloučeniny C (20 g, 99,50 mmol) v acetonu (150 ml) se pomalu přidává 2 N roztok kyseliny chlorovodíkové (20 ml) v průběhu 10 min. Směs se míchá po dobu dalších 10 min a přidá se k ní voda (300 ml). Při stání se pomalu objevuje sraženina. Tato sraženina se zfiltruje, promyje směsí voda-aceton (2:1, 3 x 50 ml) a vysuší ve vakuu s obdržením 13,57 g látky D, která se použije v dalším kroku bez jakékoliv další purifikace. Spojené promývací podíly a matečný louh poskytuje stáním dalších 3,72 g bílé tuhé látky.

Fyzikální vlastnosti D zahrnují teplotu tání 166 až 167 °C.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,12 (široký s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,08 (kvintet, 2H).

Vzorek pro analýzu byl vyčištěn chromatografií na silikagelu (hexan/ether, 80:20).

Elementární analýza: vypočítané hodnoty pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}$  (%) – C 85,21, H 7,15, N 7,64, nalezené hodnoty (%) – C 85,08, H 7,16, N 7,64.

Meziprodukt F se připraví následujícím způsobem. Směs sloučeniny D (13,57 g, 74,20 mmol) a E (14,4 g, 148 mmol) se důkladně promíchá a zahřívá na teplotu 190 °C v zatavené trubici po dobu 1 h, ochladí se na teplotu místnosti, trituruje chladným methanolem a zfiltruje. Zbytek se promyje několikrát chladným methanolem a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 10,30 g sloučeniny F, která se použije v dalším kroku bez jakékoliv další purifikace. Sloučeninu F lze charakterizovat jako žlutou amorfni tuhou látku.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,15 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,91 (m, 2H), 4,24 (d, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,45 (m, 3H), 1,13 (m, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  279 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

Sloučenina G (1a, 5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-5(6H),7-dion) se připraví následujícím způsobem. Směs sloučeniny F (10,20 g, 36,42 mmol), DDQ (20,7 g, 91,18 mmol) a toluenu (100 ml) se zahřívá na teplotu 60 °C v zatavené trubici přes noc, ochladí se na teplotu místnosti a zfiltruje. Filtrát se promyje několikrát methanolem (celkový objem 250 ml) pro odstranění veškerých vedlejších produktů. Sušení ve vysokém vakuu poskytuje 7,8 g sloučeniny G (1a), která se použije bez jakékoliv další purifikace. Sloučenina G, též identifikovaná jako (1a), je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 10,90 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,80 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  275 ( $\text{M-H}$ ).

Následující příklady způsobů příprav prekurzorů a sloučenin v rámci tohoto vynálezu.

#### Příklad 12

##### Příprava 1b

K suspenzi hydridu sodného (60% v oleji, 0,016 g, 0,4 mmol) v suchém dimethylformamidu (2 ml) se pomalu přidává látka 1a (0,1 g, 0,36 mmol) v suchém dimethylformamidu (3 ml). Po ukončení vyvíjení plynného vodíku se do reakční baňky přidá benzyl(3-mesylpropyl)ether (0,11 g, 0,45 mmol) v suchém dimethylformamidu (1 ml). Směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu 1,5 h, vylije do ledové vody (zhruba 10 g) a extrahuje ethyl-acetátem (2 x 15 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (1 x 10 ml), nasyceným roztokem chloridu sodného (1 x 10 ml) a odpaří s obdržením zbytku, který se trituruje směsí ether/hexan (1:1, 5 ml) s obdržením tuhé látky. Tuhá látka se promyje methanolem, vysuší s obdržením 0,046 g sloučeniny 1b. Sloučenina 1b je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 17,92 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,90 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,10 (m, 5H), 4,30 (s, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

5 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 423 (M–H).

#### Příklad 13

10 Příprava sloučeniny 1c

K suspenzi hydridu sodného (60% v oleji, 0,016 g, 0,4 mmol) v suchém dimethylformamidu (2 ml) se pomalu přidává sloučenina 1a (0,1 g, 0,36 mmol) v suchém dimethylformamidu (3 ml). Po skončení vyvíjení plynného vodíku se do reakční baňky přidá benzyl-4-brombutyronitril (0,08 g, 0,54 mmol) v suchém dimethylformamidu (1 ml). Směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu 1,5 h, vylije se do směsi ledu a vody (zhruba 10 g) a zfiltruje. Zbytek se promyje methanolem a vysuší s obdržením 0,08 g sloučeniny 1c. Sloučenina 1c je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 14,31 min.

20 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,90 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,50 (t, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 342 (M–H).

25

#### Příklad 14

Příprava sloučeniny 1d

30 K suspenzi hydridu sodného (60% v oleji, 0,088 g, 2,2 mmol) v suchém dimethylformamidu (4 ml) se pomalu přidává sloučenina 1a (0,55 g, 2 mmol) v suchém dimethylformamidu (3 ml). Po skončení vyvíjení plynného vodíku se do reakční baňky přidá 1-chlor-3-jodpropan (0,49 g, 0,54 mmol) v suchém dimethylformamidu (3 ml). Směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu 6 h, odpaří na menší objem a vylije se do směsi ledu a vody (zhruba 20 g) a zfiltruje. Zbytek se promyje methanolem a vysuší s obdržením 0,4 g sloučeniny 1d. Sloučenina 1d je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 16,59 min.

40 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,90 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,70 (m, 4H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 351 a 353 (M–H pro různé izotopy chloru).

#### Příklad 15

45

Příprava sloučeniny 1e

50 Roztok sloučeniny 1b (0,042 g, 0,1 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) se hydrogenuje v Paarově aparatuře za přítomnosti hydroxidu palladnatého (0,020 g) a 1 kapky koncentrované kyseliny chlorovodíkové při tlaku 276 kPa po dobu 2 h. Reakční směs se poté zfiltruje vrstvou Celitu<sup>®</sup> a odpaří s obdržením zbytku, který se trituruje methanolem s obdržením 0,018 g sloučeniny 1e. Sloučenina 1e je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 12,18 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,90 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,40 (široký, 1H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

5 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 333 (M-H).

#### Příklad 16

10 Příprava sloučeniny 1f

Směs sloučeniny 1d (0,062 g, 0,18 mmol) a piperidinu (0,06 g, 0,7 mmol) v ethanolu (4 ml) se zahřívá na teplotu (80 až 85 °C) v zatavené trubici po dobu 3 d. Po ochlazení se reakční směs vylíje na směs ledu a vody (zhruba 20 g) a zfiltruje. Zbytek se vysuší, rozpustí v methanolu (5 ml) a zpracuje aktivním uhlím. Filtrace a odpaření rozpouštědla poskytuje 0,005 g sloučeniny 1f. Sloučenina 1f je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 10,63 min.

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 402 (M+H).

20

#### Příklad 17

Příprava sloučeniny 1g

25 Směs sloučeniny 1d (0,066 g, 0,19 mmol) a přebytku morfolinu v ethanolu (2 ml) se zahřívá na teplotu (80 až 85 °C) v zatavené trubici po dobu 3 d. Po ochlazení se reakční směs odpaří, vyjme methanolem (3 ml) a ochladí na teplotu 0 °C. Přidáváním vody po kapkách k roztoku se vytvoří tuhá látka, která se filtruje a znovu rozpustí v ethyl-acetátu. Vysušení a odpaření rozpouštědla poskytuje 0,019 g sloučeniny 1g. Sloučenina 1 g je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 12,91 min.

30

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,90 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,25 (m, 6H), 2,25 (m, 10H), 1,80 (m, 2H).

35 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 404 (M+H).

#### Příklad 18

40 Příprava sloučeniny 1h

Směs sloučeniny 1d (0,052 g, 0,15 mmol) a přbytek diethylaminu v ethanolu (2 ml) se zahřívá na teplotu (80 až 85 °C) v zatavené trubici po dobu 3 d. Po ochlazení se reakční směs vylíje na směs ledu a vody (zhruba 20 g) a zfiltruje. Zbytek se promyje několikrát vodou a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,015 g sloučeniny 1h. Spojené promývací podíly a matečný louh poskytují stáním dalších 0,014 g sloučeniny 1h. Sloučenina 1h je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 10,47 min.

45

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,00 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,25 (m, 6H), 2,30 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,00 (t, 6H).

50

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 390 (M+H).

55

## Příklad 19

## Příprava sloučeniny 1j

- 5 K suspenzi hydridu sodného (60% v oleji, 0,008 g, 0,2 mmol) v suchém dimethylformamidu (1 ml) se pomalu přidává sloučenina 1a (0,05 g, 0,18 mmol) v suchém dimethylformamidu (3 ml). Po skončení vyvíjení plynného vodíku se do reakční baňky přidá fenylsulfonylchlorid (0,035 g, 0,2 mmol) v suchém dimethylformamidu (3 ml). Směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu 1 h, vylije se do směsi ledu a vody (zhruba 20 g) a zfiltruje. Zbytek se postupně promyje vodou a
- 10 methanolem a vysuší s obdržením 0,036 g sloučeniny 1j. Sloučenina 1j je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 16,19 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,10 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (m, 2H).

15 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 415 (M-H).

## Příklad 20

20

## Příprava sloučeniny 1k

- 25 K suspenzi hydridu sodného (60% v oleji, 0,048 g, 1,2 mmol) v suchém dimethylformamidu (2 ml) se pomalu přidává sloučenina 1a (0,3 g, 1,1 mmol) v suchém dimethylformamidu (4 ml) a směs se míchá po dobu 30 min. V oddělené baňce se míchá směs Boc-Lys(Boc)-dicyklohexylaminové soli (1,16 ml, 2,2 mmol), TBTU (0,71 g, 2,2 mmol), NMM (0,22 g, 2,2 mmol) v suchém dimethylformamidu (5 ml) po dobu 30 min a přidá se do první reakční baňky. Směs se míchá po dobu 1 h (vysokovýkonná kapalinová chromatografie ukazuje 70 % nového produktu). Zbytek se promyje několikrát vodou, vysuší ve vysokém vakuu, rozpustí v dioxanu (3 ml) a přidá se 4 N
- 30 roztok kyseliny chlorovodíkové v dioxanu (3 ml). Po míchání při teplotě místnosti po dobu 1 h se reakční směs zfiltruje a zbytek se promyje několikrát dioxanem a poté etherem. Vysušení ve vysoké vakuu poskytuje 0,1 g sloučeniny 1k. Sloučenina 1k je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 5,93 min.

- 35 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,70 (široký, 3H), 8,00 (široký, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 5,00 (široký, 1H), 3,25 (m, 4H), 2,70 (široký, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,00 (2 soubory širokého signálu, 2H), 1,50 (široký m, 4H).

40 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 406 (M+2H).

## Příklad 21

## Příprava sloučeniny 1l

45

Tato sloučenina se připraví stejným způsobem, jako se popisuje výše pro přípravu sloučeniny 1k. Tím se obdrží z 0,1 g sloučeniny 1a a 0,14 g Boc- $\beta$ -alaninu jako výchozích látek 0,025 g sloučeniny 1l. Sloučenina 1l je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 7,45 min.

- 50 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,00 (široký, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,30 (t, 2H), 3,25 (m, 6H), 2,35 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 348 (M+H).

55

## Příklad 22

## Příprava sloučeniny 1m

- 5 Tato sloučenina se připraví stejným způsobem, jako se popisuje výše pro přípravu sloučeniny 1k. Tím se obdrží z 0,1 g sloučeniny 1a a 0,13 g Boc-glycinu jako výchozích látek 0,028 g sloučeniny 1m. Sloučenina 1m je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 7,14 min.

10 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,30 (široký, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,25 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 334 (M+H).

## 15 Příklad 23

## Příprava sloučeniny 1p

- 20 K suspenzi hydridu sodného (60% v oleji, 0,08 g, 2 mmol) v suchém dimethylformamidu (2 ml) se pomalu přidává sloučenina 1a (0,5 g, 1,8 mmol) v suchém dimethylformamidu (4 ml). Po skončení vyvíjení plynného vodíku se do reakční baňky přidá benzyl-2-bromacetát (0,46 g, 2 mmol) v suchém dimethylformamidu (2 ml). Směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu 1 h, vylíje se do směsi ledu a vody (zhruba 20 g) a zfiltruje. Surový zbytek se poté purifikuje mžikovou chromatografií (20% tetrahydrofuranu v toluenu) s obdržáním 0,2 g sloučeniny 1p. Sloučenina 1p je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 14,59 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (m, 6H), 5,10 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,25 (m, 2H).

30 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 423 (M-H).

## Příklad 24

## 35 Příprava sloučeniny 1n

- 40 K suspenzi hydridu sodného (60% v oleji, 0,029 g, 0,72 mmol) v suchém dimethylformamidu (2 ml) se pomalu přidává sloučenina 1a (0,17 g, 0,6 mmol) v suchém dimethylformamidu (3 ml). Po skončení vyvíjení plynného vodíku se do reakční baňky přidá benzyl-2-bromethylether (0,16 g, 0,73 mmol) v suchém dimethylformamidu (1 ml). Směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu 4 h, vylíje se do směsi ledu a vody (zhruba 10 g) a zfiltruje. Surový zbytek se poté purifikuje mžikovou chromatografií (20 % tetrahydrofuranu v toluenu) s obdržáním 0,13 g sloučeniny 1n. Sloučenina 1n je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 14,62 min.

45 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,90 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,20 (m, 6H), 4,50 (s, 2H), 3,70 (překrývající se dd, 2H), 3,60 (překrývající se dd, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 409 (M-H).

50

## Příklad 25

## Příprava sloučeniny 1o

55

Roztok sloučeniny 1n (0,1 g, 0,24 mmol) v dimethylformamidu (8 ml) se hydrogenuje v Paarově aparatuře za přítomnosti hydroxidu palladnatého (0,025 g) a 1 kapky koncentrované kyseliny chlorovodíkové při tlaku 310 kPa po dobu 16 h. Reakční směs se poté zfiltruje vrstvou Celitu® a odpaří s obdržením 0,077 g odpovídajícího debenzylovaného produktu ve formě žluté amorfnní tuhé látky s retenčním časem 10,37 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,90 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 4,80 (t, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 319 (M-H).

Výše popsany produkt (0,052 g, 0,163 mmol) se převede za přítomnosti p-toluensulfonylchloridu (0,214 g, 1,122 mmol) a pyridinu (3 ml) na odpovídající p-toluensulfonylový derivát (0,07 g). Roztok této sloučeniny (0,05 g) v tetrahydrofuranu (2 ml) a přebytek diethylaminu se podrobí refluxu v zatavené trubici po dobu 2 d. Přebytečné rozpouštědlo a reakční činidlo se odpaří. Zbytek se promyje několikrát methanolem a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,20 g sloučeniny 1o. Sloučenina 1o je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 9,06 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,90 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,60 (t, 2H), 2,50 (q, 4H), 2,25 (m, 2H), 0,80 (t, 6H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 376 (M+H).

## Příklad 26

### Příprava sloučeniny 1q

Roztok sloučeniny 1p (0,030 g, 0,071 mmol) v směsi methanol/dimethylformamid (1:1, 10 ml) se hydrogenuje v Paarově aparatuře za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (typ DeGussa, obsah vody 50 %) při tlaku 276 kPa po dobu 15 min. Reakční směs se poté zfiltruje vrstvou Celitu® a odpaří s obdržením 0,026 g sloučeniny 1o. Sloučenina 1p je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 10,36 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,00 – 3,00 (široký, 1H), 3,25 (m, 4H), 2,25 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 333 (M-H).

## Příklad 27

### Příprava sloučeniny 1r

K roztoku 1q (0,20, 0,060 mmol) v suchém dimethylformamidu (2 ml) se při teplotě 0 °C přidá EDCI (0,012 g, 0,063 mmol). Směs se míchá po dobu 10 min a přidá se komplex HOBt-amoniak (0,017 g, 0,112 mmol, 1,12 g komplexu se připraví reakcí 1,30 g HOBt a 1,1 ml 28% hydroxidu amonného v 10 ml acetonu s následným odpařením rozpouštědel). Ledová lázeň se odstraní a směs se míchá přes noc. Poté se nalije na směs ledu a vody (zhruba 10 g) a zfiltruje. Zbytek se promyje několikrát vodou a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,012 g sloučeniny 1r. Sloučenina 1r je žlutá tuhá látka s retenčním časem 9,28 min.

Hmotnostní spektrometrie MS m/z 332 (M-H).



## Příklad 28

## Příprava sloučeniny 1s

5 K suspenzi hydridu sodného (60% v oleji, 0,016 g, 0,4 mmol) v suchém dimethylformamidu (2 ml) se pomalu přidává sloučenina 1a (0,1 g, 0,36 mmol) v suchém dimethylformamidu (3 ml). Po skončení vyvíjení plynného vodíku se do reakční baňky přidá N-brommethylftalimid (0,096 g, 0,4 mmol) v suchém dimethylformamidu (1 ml). Směs se míchá při teplotě 60 °C přes noc, vylije se do směsi ledu a vody (zhruba 10 g) a zfiltruje. Zbytek se promyje několikrát vodou  
10 a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,1 g sloučeniny 1s. Sloučenina 1s je žlutá tuhá látka s retenčním časem 13,07 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,25 (m, 2H).

15 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 434 (M-H).

## Příklad 29

20 Příprava sloučeniny 1t

11-Methyl-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6H)-on

25 Sloučenina 5a (20 mg, 0,076 mmol) v dimethylformamidu (0,2 ml) se zpracuje jodmethanem (11,4 mg, 0,08 mmol) a hydridem sodným (8,1 mg 60%, 0,2 mmol) v průběhu 18 h. Přidá se voda (1 ml). Výsledná sraženina se vaří pod zpětným chladičem s acetonem, ochladí a sraženina se sbírá s obdržením produktu ve formě bělavé tuhé látky (9 mg, výtěžek 43 %).

30 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 277 (M+H) $^+$ .

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,45 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,25 (kvintet, 2H).

35 Příklad 30

## Příprava sloučeniny 1u

40 11-[Bis(terc-butoxykarbonyl)-L-lysyl]-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6H)-on

Bis-(terc-butoxykarbonyl)lysylový derivát se připraví podle popisu pro sloučeninu 1k a purifikuje chromatografií směsí dichlorethan/ether s obdržením žluté sklovité látky.

45 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 613 (M+Na) $^+$ .

## Příklad 31

50 Příprava sloučeniny 1v

Dihydrochlorid 11-L-lysyl-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6H)-onu

55

Skupiny BOC sloučeniny 1u se hydrolyzují 2M roztokem kyseliny chlorovodíkové v dioxanu s obdržením produktu ve formě hnědé tuhé látky.

5 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 391 (M+H)<sup>+</sup>, 263 (M+H+Lysyl)<sup>+</sup>.

Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,1 (s, 1H), 8,6 (s, 3H), 8,4 (s, 3H), 8,08 (1H, d), 8,0 (s, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,15 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,2 – 1,5 (m, 6H).

10

#### Příklad 32

#### Příprava sloučeniny 2a

15 Směs sloučeniny 1a (1 g, 3,6 mmol), N-bromsukcinimidu (0,64 g, 3,62 mmol) a suchého dimethylformamidu (20 ml) se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 h. Reakční směs se poté vylíje do methanolu (100 ml) a zfiltruje. Vysrážená tuhá látka se promyje několikrát methanolem a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,97 g sloučeniny 2a. Produkt je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 12,39 min.

20

Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,75 (široký m, 2H).

25 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 353 a 355 (M-H pro různé izotopy bromu).

#### Příklad 33

#### Příprava sloučeniny 2b

30

Směs sloučeniny 1a (0,20 g, 0,72 mmol), N-chlorsukcinimidu (0,106 g, 0,75 mmol) a suchého dimethylformamidu (5 ml) se míchá při teplotě 60 °C po dobu 1 h. Reakční směs se poté vylíje do methanolu (10 ml) a zfiltruje. Vysrážená tuhá látka se promyje několikrát methanolem a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,11 g sloučeniny 2b. Sloučenina 2b je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 14,06 min.

35

Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H).

40 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 309 a 301 (M-H pro různé izotopy chloru).

#### Příklad 34

#### Příprava sloučeniny 2c

Tato sloučenina se připraví s použitím 5-fluorindolu jako výchozí látky stejným způsobem v několika krocích, jak se popisuje pro přípravu sloučeniny 1a z indolu. Sloučenina 2c je oranžová amorfnní tuhá látka s retenčním časem 11,50 min.

50

Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 293 (M-H).

55

## Příklad 35

## Příprava sloučeniny 2d

5 K suspenzi chloridu hlinitého (0,072 g, 0,54 mmol) v 1,2-dichlorethanu (2 ml) o teplotě 0 °C se přidá acetylchlorid (0,042 g, 0,54 mmol). Do reakční baňky se pomalu přidává suspenze sloučeniny 1a (0,050 g, 0,18 mmol) v 1,2-dichlorethanu (4 ml). Chladicí lázeň se odstraní a směs se míchá po dobu 4 h, vylije se na směs ledu (zhruba 10 g) a 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové (10 ml) a zfiltruje. Zbytek se promyje vodou, míchá se přes noc ve směsi methanol/voda (4:1,  
10 5 ml) a zfiltruje. Promyje se malými objemy methanolu a etheru a vysuší ve vakuu s obdržením 0,023 g sloučeniny 2d. Sloučenina 2d je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 9,82 min.

Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,25 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (široký m, 2H).

15 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 317 (M-H).

## Příklad 36

## Příprava sloučeniny 2e

Tato sloučenina se připraví stejným způsobem, jako se popisuje výše pro přípravu sloučeniny 2d. S použitím 0,050 g sloučeniny 1a a 0,10 g bromacetyl bromidu jako výchozích látek se tedy obdrží 0,045 g sloučeniny 2e. Sloučenina 2e je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 10,76 min.

Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,30 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H).

30 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 396 (M-H).

## Příklad 37

## Příprava sloučeniny 2f

Tato sloučenina se připraví podle stejného způsobu, jako se popisuje výše pro přípravu sloučeniny 2e. S 0,2 g výchozí látky 1a se obdrží 0,2 g látky 2f. Sloučenina 2f je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 11,96 min.

40 Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 5,70 (q, 1H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H), 1,80 (d, 3H).

45 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 410 (M-H).

## Příklad 38

## Příprava sloučeniny 2g

50 Směs sloučeniny 2e (0,036 g, 0,09 mmol) triethylaminu (0,010 g, 0,10 mmol) a N-methylpiperazinu (0,010 g, 0,10 mmol) v suchém dimethylformamidu (2 ml) se míchá při teplotě místnosti po dobu 0,5 h, vylije do směsi ledu a vody (zhruba 10 g) a zfiltruje. Vysrážená tuhá látka se promyje několikrát vodou a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,010 g sloučeniny 2g. Sloučenina 2g je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 5,77 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,25 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,50 (široký m, 6H), 2,10 (t, 3H).

5 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 417 (M+H).

#### Příklad 39

10 Příprava sloučeniny 2h

Směs sloučeniny 2e (0,040 g, 0,10 mmol) triethylaminu (0,011 g, 0,11 mmol) a morfolinu (0,0096 g, 0,11 mmol) v suchém dimethylformamidu (2 ml) se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 h, vylije do směsi ledu a vody (zhruba 10 g) a zfiltruje. Vysrážená tuhá látka se promyje  
15 několikrát vodou a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,19 g sloučeniny 2h. Sloučenina 2h je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 6,50 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,25 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,50 (široký, 4H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,40 (široký, 4H), 2,25 (široký m, 2H).  
20

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 404 (M+H).

25 Příklad 40

#### Příprava sloučeniny 2i

Směs sloučeniny 2e (0,040 g, 0,1 mmol), triethylaminu (0,011 g, 0,11 mmol) a piperidinu  
30 (0,009 g, 0,11 mmol) v suchém dimethylformamidu (3 ml) se míchá při teplotě místnosti po dobu 0,5 h, vylije do směsi ledu a vody (zhruba 10 g) a zfiltruje. Vysrážená tuhá látka se promyje několikrát vodou a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,034 g sloučeniny 2i. Sloučenina 2i je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 7,32 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,25 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,40 (široký, 4H), 2,25 (široký m, 2H), 1,50 (široký, 4H), 1,30 (široký, 2H).  
35

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 402 (M+H).  
40

#### Příklad 41

#### Příprava sloučeniny 2j

45 Směs sloučeniny 2e (0,040 g, 0,1 mmol), triethylaminu (0,012 g, 0,12 mmol) a diethylaminu (0,009 g, 0,12 mmol) v suchém dimethylformamidu (3 ml) se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 h, vylije do směsi ledu a vody (zhruba 10 g) a zfiltruje. Vysrážená tuhá látka se promyje několikrát vodou a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,026 g sloučeniny 2j. Sloučenina 2j je  
50 tmavě hnědá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 7,04 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,25 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,60 (q, 4H), 2,25 (široký m, 2H), 1,00 (t, 6H).  
55

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 390 (M+H).

#### Příklad 42

5

#### Příprava sloučeniny 2k

Směs sloučeniny 2e (0,050 g, 0,13 mmol), triethylaminu (0,028 g, 0,27 mmol) a hydrochloridu sarkosin-terc-butylesteru (0,025 g, 0,135 mmol) v suchém dimethylformamidu (3 ml) se míchá při teplotě místnosti po dobu 72 h, vylije do směsi ledu a vody (zhruba 10 g) a zfiltruje. Vysrážená tuhá látka se promyje několikrát vodou a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,035 g sloučeniny 2k. Sloučenina 2k je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 9,20 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (široký m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 461 (M+H).

20

#### Příklad 43

#### Příprava sloučeniny 2l

Směs sloučeniny 2k (0,018 g, 0,039 mmol) a kyseliny trifluoroctové (0,3 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Odstraní se přebytečná kyselina trifluoroctová a do reakční baňky se přidá ethyl-acetát (5 ml). Tuhá látka, která se pomalu objevuje, se filtruje, promyje několikrát ethylacetátem a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,016 g sloučeniny 2l. Sloučenina 2l je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 6,34 min (široký interval).

30

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,50 (široký 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (široký m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 406 (M+H).

#### Příklad 44

#### Příprava sloučeniny 2m

K suspenzi chloridu hlinitého (2,89 g, 21,7 mmol) v 1,2-dichlorethanu (5 ml) o teplotě 0 °C se přidá anhydrid kyseliny jantarové (1,086 g, 10,86 mmol). Do reakční baňky se pomalu přidává suspenze sloučeniny 1a (1 g, 3,62 mmol) v 1,2-dichlorethanu (10 ml). Chladicí lázeň se odstraní a směs se míchá po dobu 5 h, vylije se na směs ledu (zhruba 10 g) a 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové (10 ml) a zfiltruje. Zbytek se promyje vodou, míchá se přes noc ve směsi methanol/voda (4:1, 10 ml) a zfiltruje. Produkt se postupně promyje malými objemy vody a etheru a vysuší ve vakuu s obdržením 1,16 g sloučeniny 2m. Sloučenina 2m je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 9,17 min.

50

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,30 (s, 1H), 12,10 (široký s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,25 (široký m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 375 (M-H).

55

## Příklad 45

## Příprava sloučeniny 2n

5 K roztoku sloučeniny 2e (0,040 g, 0,1 mmol) v suchém dimethylformamidu (2 ml) se přidá 1,2,4-triazol, sodný derivát (0,014 g, 0,14 mmol). Směs se míchá po dobu 30 min při teplotě místnosti, vylije se do směsi ledu a vody (zhruba 10 g) a zfiltruje. Zbytek se promyje několikrát vodou a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,024 g sloučeniny 2n. Sloučenina 2n je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 9,28 min.

10

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,50 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,00 (s, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H).

15 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 386 (M+H).

## Příklad 46

20 Příprava sloučeniny 2o

## Způsob s kyanidem měďným

25 Směs sloučeniny 2a (0,1 g, 0,28 mmol), kyanidu měďnatého (0,075 g, 0,85 mmol) a 1-methyl-2-pyrrolidinonu (4 ml) se zahřívá na teplotu místnosti, zfiltruje se vrstvou silikagelu a odpaří na malý objem a nalije do vody (20 ml). Vysrážená tuhá látka se zfiltruje, promyje vodou, vysuší a purifikuje sloupcovou chromatografií (elucí ethyl-acetátem) s obdržením 0,006 g sloučeniny 2o.

## Způsob s kyanidem zinečnatým

30

Směs sloučeniny 2a (2,33 g, 6,56 mmol) a kyanidu zinečnatého (1,56 g, 13,3 mmol) se rozpustí v dimethylformamidu (22 ml) pod atmosférou dusíku. Přidá se tetrakis(trifenylo)fosfinpalladium (1,17 g, 0,10 mmol, 15 molárních %) a směs se míchá při teplotě 125 °C po dobu 80 min. Teplý roztok se zfiltruje ve vakuu Celitem<sup>®</sup> a vrstva Celitu se promyje horkým dimethylformamidem. 35 Filtrát se zředí 2 objemy vody. Výsledná sraženina se sbírá, vysuší a trituruje ethyl-acetátem a promyje ethyl-acetátem, potom etherem a obdrží se slabě znečištěný produkt jako hnědavě oranžová tuhá látka (2,17 g). Tu lze purifikovat sloupcovou chromatografií jako výše. Sloučenina 2o je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 10,51 min.

40 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,40 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 300 (M-H).

45

## Příklad 47

## Příprava sloučeniny 2p

50 Hydrochlorid 3-(aminomethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-5-(6H),7-dionu

3-Kyano-5,7,8,9,10,11-hexahydropent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-5(6H),7-dion, sloučenina 2o (580 mg) se rozpustí v dimethylformamidu (58 ml). Roztok se nasytí amoniakem a hydrogenuje 55 při tlaku 380 kPa čerstvě připraveným [R. Mazingo, Org. Synth., 3, 181-183 (1955)] Raneyovým

niklem W-2 (2,4 g) v průběhu 7 d. Přidá se další Raneyův nikl podle potřeby. Sraženina obsahující katalyzátor a malé množství produktu se odstraní a rozpouštědlo se odpaří z filtrátu s obdržením oranžového surového produktu (408 mg). Tento surový produkt se suspenduje ve vodě (70 ml) a 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové (1,5 ml) a smísí s Celitem® 521 a poté se zfiltruje. Zbytek se lyofilizuje s obdržením produktu ve formě žluté tuhé látky (288 mg, výtěžek 44 %).

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,36 (široký s, 3H), 7,65 (m, 2H), 4,19 (široký s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,31 (kvintet, 2H). NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,58 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  289 ( $\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3$ )<sup>+</sup>, 306 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Elementární analýza: výpočet pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2,1 \text{ HCl} \cdot 1,6 \text{ H}_2\text{O}$  (%) – C 52,64, H 4,98, N 10,23, Cl 18,13, nalezená hodnota (%) – C 52,38, H 4,61, N 10,03, Cl 18,29.

#### Příklad 48

##### Příprava sloučeniny 2q

Hydrochlorid bis-[5(6H),7-dioxo-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-3-ylmethyl]aminu

Při rozpuštění 3-kyano-5,7,8,9,10,11-hexahydrocent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-5(6H),7-dionu, 2o (115 mg) v dimethylformamidu a hydrogenaci jako výše, avšak za přítomnosti amoniaku, ukazuje vysokovýkonná kapalinová chromatografie směs 60:40 dimeru 2q a monomeru 2p. Směs se míchá s 0,01 M roztokem kyseliny chlorovodíkové (50 ml) a zfiltruje. Sraženina se extrahuje dimethylformamidem (15 ml) s obdržením produktu ve formě žluté tuhé látky.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,09 (s, 2H), 9,31 (s, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 4,13 (široký s, 4H), 3,28 (t, 4H), 3,21 (t, 4H), 2,30 (kvintet, 4H).

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  594 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Příklad 49

##### Příprava sloučeniny 2r

3-(Acetylaminoethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-5(6H),7-dion

EDCI (30 mg, 0,156 mmol) se přidá k suspenzi hydrochloridu 3-(aminomethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-5(6H),7-dionu (2p, 31 mg, 0,10 mmol), NMM (15  $\mu\text{l}$ , 13 mmol), HOBT- $\text{H}_2\text{O}$  (16 mg, 0,10 mmol) a kyseliny octové (10 mg, 0,17 mmol) v dimethylformamidu (0,5 ml). Veškeré tuhé látky se rozpouštějí v průběhu 10 min. Po 2 d se přidá voda (4 ml). Sraženina se sbírá a promývá vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, 1 M roztokem kyseliny chlorovodíkové a vodou, poté se vysuší, obdrží se produkt (2r, 23 mg, 73 % výtěžku) ve formě zlatohnědé tuhé látky.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,92 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,43 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 4,43 (d, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,30 (kvintet, 2H), 1,91 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 346 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Příklad 50

##### Příprava sloučeniny 2s

3-(Propanoylaminomethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-5-(6H),7-dion

Připraví se z 2p a kyseliny propionové způsobem podobným způsobu při přípravě sloučeniny 2r.

Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,93 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 4,42 (d, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,35 (kvintet, 2H), 2,22 (q, 2H), 1,11 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 360 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Příklad 51

##### Příprava sloučeniny 2t

3-(Butanoylaminomethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-5-(6H),7-dion

Připraví se ze sloučeniny 2p a kyseliny máselné způsobem podobným způsobem přípravy sloučeniny 2r.

Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,40 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,42 (d, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,28 (kvintet, 2H), 2,15 (t, 2H), 1,60 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 374 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Příklad 52

##### Příprava sloučeniny 2u

3-(Benzoylaminomethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-5-(6H),7-dion

Připraví se ze sloučeniny 2p a kyseliny benzoové způsobem podobným způsobu přípravy sloučeniny 2r.

Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,94 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,18 (t, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,50 (m, 6H), 4,67 (d, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,30 (kvintet, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 408 (M-H)<sup>-</sup>.



## Příklad 53

## Příprava sloučeniny 2v

- 5 3-(N-(2-N-Boc-amino)acetyl)aminomethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-5(6H),7-dion

Připraví se ze sloučeniny 2p a BOC-glycinu způsobem podobným způsobu přípravy sloučeniny 2r.

10

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,93 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,96 (široký s, 1H), 4,45 (d, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,33 (kvintet, 2H), 1,40 (s, 9H).

- 15 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 461 (M-H) $^-$ .

## Příklad 54

- 20 Příprava sloučeniny 2w

3-(N-(4-(N-Boc-amino)butanoyl)aminomethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo-[3,4-c]karbazol-5(6H),7-dion

- 25 Připraví se ze sloučeniny 2p a BOC-4-aminomáselné kyseliny způsobem podobným způsobu přípravy sloučeniny 2r.

- 30 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,87 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,36 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,77 (široký s, 1H), 4,41 (d, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 2,93 (kvintet, 2H), 2,29 (kvintet, 2H), 2,15 (t, 2H), 1,65 (kvintet, 2H), 1,37 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 489 (M-H) $^-$ .

- 35 Příklad 55

## Příprava sloučeniny 2x

- 40 3-(N-(2-(Amino)acetyl)aminomethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-5(6H),7-dion

Tato sloučenina se připraví zpracováním sloučeniny 2v 2 M roztokem kyseliny chlorovodíkové v dioxanu.

- 45 Nukleární magnetická rezonance NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,40 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,32 (široký s, 2H), 3,90 (široký s, 2H), 3,76 (m, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,65 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 363 (M+H) $^+$ .

50

## Příklad 56

## Příprava sloučeniny 2y

3-(N-(4-(Amino)butanoyl)aminomethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]-  
karbazol-5(6H),7-dion

5 Tato sloučenina se připraví zpracováním sloučeniny 2w 2 M roztokem kyseliny chlorovodíkové v dioxanu.

Nukleární magnetická rezonance NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  7,36 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,02 (m, 4H), 2,15 (t, 2H), 1,61 (m, 2H).

10 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 391 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 57

15

Příprava sloučeniny 2z

3-(N-(3-(Methoxykarbonyl)propanoyl)aminomethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]-  
pyrrolo[3,4-c]karbazol-5(6H),7-dion

20

Připraví se ze sloučeniny 2p a monomethyl-sukcinátu způsobem podobným způsobu popsanému pro přípravu sloučeniny 2r.

25 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 418 (M-H)<sup>-</sup>.

25

#### Příklad 58

Příprava sloučeniny 2aa

30

3-(N-(3-(Methoxykarbonyl)butanoyl)aminomethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]-  
pyrrolo[3,4-c]karbazol-5(6H),7-dion

35 Připraví se ze sloučeniny 2p a monomethyl-glutarátu způsobem podobným způsobu popsanému pro přípravu sloučeniny 2r.

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 432 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Příklad 59

40

Příprava sloučeniny 2ab

45 3-(N-(3-(Karboxy)propanoyl)aminomethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-5(6H),7-dion

50 Anhydrid kyseliny jantarové (3,1 mg, 0,031 mmol) se přidá k suspenzi hydrochloridu 3-(aminomethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-5(6H),7-dionu (9,8 mg, 0,029 mmol) a NMM (9  $\mu$ l, 0,082 mmol) v dimethylformamidu (0,2 ml). Tuhá látka se rozpustí v průběhu 30 min a poté se vytvoří nová sraženina. Po 1 h se přidá 1 M roztok kyseliny chlorovodíkové. Sraženina se sbírá, promývá vodou a poté se suší s obdržením produktu, sloučeniny 2ab (11,4 mg, výtěžek 98 %) ve formě žluté tuhé látky.

55 Hmotnostní objem MS m/e 404 (M-H)<sup>-</sup>.

55

## Příklad 60

## Příprava sloučeniny 2ac

5 3-(N-(4-(Karboxy)butanoyl)aminomethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-5(6H),7-dion

Připraví se z anhydridu kyseliny glutarové způsobem podobným způsobu popsanému pro sloučeniny 2ab.

10

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 418 (M-H)<sup>-</sup>

## Příklad 61

15

## Příprava sloučeniny 2ad

3-(N-Boc-aminomethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-5(6H),7-dion

20

NMM (14 mg, 0,14 mmol) se přidá ke směsi hydrochloridu 3-(aminomethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-5(6H), 7-dionu (2p, 15 mg, 0,045 mmol) a di-tert-butyl-dikarbonátu (18 mg, 0,082 mmol) v dimethylformamidu (1 ml). Po 2 h se směs zfiltruje a přidá se voda (5 ml). Sraženina se sbírá a promývá 3% kyselinou citronovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou a poté se vysuší s obdržením produktu (12 mg, výtěžek 67 %) ve formě zlatohnědé tuhé látky. Tuto tuhoun látku lze purifikovat chromatografií na silikagelu elucí ethylacetátem s obdržením žluté tuhé látky.

25

30 Nukleární magnetická rezonance NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,40 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,39 (kvintet, 2H), 1,53 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 404 (M-H)<sup>-</sup>.

35

## Příklad 62

## Příprava sloučeniny 2ae

40 K suspenzi sloučeniny 5a (0,1 g, 0,36 mmol) v methylenchloridu (2 ml) o teplotě 0 °C se pomalu přidává kyselina chlorsulfonová (0,05 g, 0,4 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu dalších 30 min, poté se míchá při teplotě místnosti přes noc a zfiltruje. Zbytek se promyje postupně methylenchloridem a etherem. Poté se purifikuje preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií s obdržením 0,008 g sloučeniny 2ae. Sloučenina 2ae je žlutá amorfní tuhá látka s retenčním časem 4,89 min (široký).

45

Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,50 (s, 1H), 2,25 (široký m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 355 (M-H).

50

## Příklad 62a

## Příprava sloučeniny 2af

K roztoku sloučeniny 5a (26 mg, 0,10 mmol) v dimethylformamidu (2 ml) se přidá N-chlorsukcinimid (15 mg, 0,11 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18 h a poté se přidává po kapkách do míchané baňky s vodou (10 ml). Výsledná sraženina se sbírá filtrací za odsávání, promyje se vodou (3 x 5 ml) a vysuší do konstantní hmotnosti s obdržením 15 mg (52 %) sloučeniny podle nadpisu ve formě bělavé tuhé látky.

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 295/297 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 Příklad 62b

##### Příprava sloučeniny 2ag

Suspenze sloučeniny 5c (305 mg, 1,06 mmol) v 1,4-dioxanu (15 ml) a koncentrované kyselině chlorovodíkové (15 ml) se vaří pod zpětným chladičem po dobu 72 h. Dioxan se odstraní odpařením na rotačním zařízení a produkt se sbírá filtrací s odsáváním, promývá vodou do neutrální reakce a vysuší na vzduchu do konstantní hmotnosti s obdržením 315 mg (97 %) sloučeniny podle nadpisu ve formě hnědé až světle hnědé tuhé látky.

20 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 305 (M-H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 62c

##### 25 Příprava sloučeniny 2ah

K roztoku sloučeniny 2ag (75 mg, 0,25 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) a ethanolu (1 ml) se přidá roztok (trimethylsilyl)diazomethanu (2 M roztok v hexanu, 0,6 ml, 1,2 mmol). Po míchání po dobu 4 h se přidá několik kapek ledové kyseliny octové, rozpouštědla se odpaří ve vakuu a zbytek se suspenduje ve vodě (5 ml) a lyofilizuje s obdržením 11 mg (91 %) sloučeniny podle nadpisu ve formě hnědé či světle hnědé tuhé látky.

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 319 (M-H)<sup>+</sup>.

35

#### Příklad 62d

##### Příprava sloučenin 2ai

40 K roztoku sloučeniny 2ag (20 mg, 0,065 mmol) v dimethylformamidu (3 ml) se přidá 1-hydroxybenzotriazol (HOBt, 13 mg, 0,098 mmol) a benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)fosfonium-jexafluorofosfát (BOP, 43 mg, 0,098 mmol). Směs se míchá po dobu 2 h, přidá se N,N-dimethylethylendiamin (9 mg, 0,098 mmol) a míchání pokračuje po dobu 1 až 3 h do ukončení reakce stanoveného na základě analýzy vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií. Směs se odpaří do olejovitého zbytku, promyje důkladně etherem, rozpustí v 0,5 N roztoku kyseliny chlorovodíkové (5 ml) zfiltruje do vyčerení a lyofilizuje s obdržením 25 mg (93 %) sloučeniny podle nadpisu.

50

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 377 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 62e

##### Příprava sloučeniny 2aj

Tato sloučenina se připraví podle způsobu popsaného výše pro příklad 2ai. Ze sloučeniny 2ag (20mg, 0,065 mmol) a 4-(2-aminoethyl)morfolinu (13 mg, 0,098 mmol) se obdrží 29 mg (97 %) sloučeniny podle nadpisu.

5 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 419 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 62f

10 Příprava sloučeniny 2ak

Tato sloučeniny se připraví podle způsobu popsaného výše pro příklad 2ai s tím rozdílem, že se oddělení produktu dosáhne zředěním reakční směsi ethyl-acetátem (15 ml) a promytím výsledné sraženiny ethyl-acetátem (2 x 5 ml) a etherem (5 ml). Ze sloučeniny příkladu 2ag (20 mg, 0,065 mmol) a morfolinu (7 mg, 0,078 mmol) se obdrží 4 mg (17 %) sloučeniny podle nadpisu ve formě hnědé tuhé látky.

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 376 (M+H)<sup>+</sup>.

20

#### Příklad 62g

Příprava sloučeniny 2al

25 Tato sloučenina se připraví podle způsobu popsaného výše pro příklad 2ai s tím rozdílem, že se oddělení produktu dosáhne odpařením dimethylformamidu, mícháním zbytku s methanolem (3 ml) a promytím zbývající sraženiny 50% směsí methanol/ether (5 ml) a etherem (5 ml). Z látky z příkladu 2ag (20 mg, 0,065 mmol) a 4-(N-methyl-aminomethyl)pyridinu (12 mg, 0,098 mmol) se obdrží 18 mg (67 %) sloučeniny podle nadpisu ve formě světle hnědé tuhé látky.

30

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 411 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 62h

35

Příprava sloučeniny 2am

Tato sloučenina se připraví podle způsobu popsaného výše pro příklad 2ai s tím rozdílem, že se produkt oddělí odpařením dimethylformamidu, mícháním zbytku s 50% směsí methanol/ether (2 ml) a promytím zbývající sraženiny etherem (2 x 3 ml). Ze sloučeniny příkladu 2ag (20 mg, 0,065 mmol) a dihydrochloridu N-methylhistaminu (21 mg, 0,104 mmol) se obdrží 5 mg (19 %) sloučeniny podle nadpisu ve formě světle hnědé tuhé látky.

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 414 (M+H)<sup>+</sup>.

45

#### Příklad 62i

Příprava sloučeniny 2an

50

Tato sloučenina se připraví podle způsobu popsaného výše pro příkladu 2ai. Ze sloučeniny příkladu 2ag (20 mg, 0,065 mmol) a 2-(N-methylaminomethyl)pyridinu (13 mg, 0,104 mmol) se obdrží 27 mg (99 %) sloučeniny podle nadpisu ve formě světle hnědé tuhé látky.

55 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 411 (M+H)<sup>+</sup>.

## Příklad 62j

## Příprava sloučeniny 2ao

- 5 Směs 5-triisopropylsilyloxy-2-(1-hydroxycyklopentyl)indolu (0,4 g, 1 mmol) a maleinamidu (0,15 g, 1,6 mmol) v kyselině octové se míchá po dobu 24 h při teplotě místnosti. Směs se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v methylenchloridu, promyje 10% roztokem hydrogenuhlíčanu sodného a suší síranem hořečnatým. Sušící prostředek se odfiltruje a zbytek se odpaří s obdržením 0,31 g produktu.

10

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 451 (M-H)<sup>+</sup>.

- Dielsův-Alderův adukt (1,2 g, 2,6 mmol) v kyselině octové (60 ml) se přidá k 30% peroxidu vodíku (15 ml) s následujícím zahříváním po dobu 90 min při teplotě 50 °C. Směs se odpaří a poté se přidá voda a oddělí se hnědá tuhá látka, 1,07 g.

15

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 447 (M-H)<sup>+</sup>.

- 20 Výše popsany karbazol (0,3 g, 0,66 mmol) a TBAF (1,67 ml 1 M roztoku, 1,67 mmol) v acetonitrilu (40 ml) se míchá po dobu 0,5 h při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethyl-acetát a vodu. Ethyl-acetátová vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří s obdržením 0,13 g 2ao.

25

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 291 (M-H)<sup>+</sup>.

## Příklad 62k

## Příprava sloučeniny 2ap

30

Tato sloučenina se připraví stejným obecným způsobem, jako se popisuje pro 2ao nebo 1a s použitím 5-methoxy-2-(1-hydroxycyklopentyl)indolu jako výchozí látky s obdržením 2ap.

35

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 305 (M-H).

## Příklad 62l

## Příprava sloučeniny 2aq

40

Tato sloučenina se připraví stejným obecným způsobem, jako se popisuje pro 2ao nebo 1a s použitím 5-ethoxyethoxy-2-(1-hydroxycyklopentyl)indolu jako výchozí látky s obdržením 2aq.

45

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 363 (M-H).

## Příklad 62m

50

## Příprava sloučeniny 2ar

Tato sloučenina se připraví stejným obecným způsobem, jako se popisuje pro 2ao nebo 1a s použitím 5-diethylaminoethyloxy-2-(1-hydroxycyklopentyl)indolu s obdržením sloučeniny podle nadpisu.

55

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 392 (M+H).<sup>+</sup>

Příklad 62n

5

Příprava sloučeniny 2as

Tato sloučenina se připraví stejným obecným způsobem, jako se popisuje pro 2ao nebo 1a s použitím 5-dimethylaminoethoxy-2-(1-hydroxycyklopentyl)indolu s obdržením sloučeniny podle nadpisu.

10

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 378 (M+H).

15 Příklad 62o

Příprava sloučeniny 2at

Tato sloučenina se připraví stejným obecným způsobem, jako se popisuje pro 2ao nebo 1a s použitím 5-morfolinoethoxy-2-(1-hydroxycyklopentyl)indolu s obdržením sloučeniny podle nadpisu.

20

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 406 (M+H).

25

Příklad 62p až 62x

Údaje pro sloučeniny 2au až 2bc

30

Tabulka 9

| Příklad | Slouč. | Hm. spektr. (m/e)      |
|---------|--------|------------------------|
| 62p     | 2au    | 333 (M-H) <sup>-</sup> |
| 62q     | 2av    | 303 (M+H) <sup>+</sup> |
| 62r     | 2aw    | 305 (M-H) <sup>-</sup> |
| 62s     | 2ax    | 319 (M-H) <sup>-</sup> |
| 62t     | 2ay    | 279 (M+H) <sup>+</sup> |
| 62u     | 2az    | 303 (M-H) <sup>-</sup> |
| 62v     | 2ba    | 361 (M-H) <sup>-</sup> |
| 62w     | 2bb    | 347 (M-H) <sup>-</sup> |
| 62x     | 2bc    | 314 (M-H) <sup>-</sup> |

## Příklady 62y

## Příprava sloučeniny 2bd

- 5 Provede se karboxylace podle Neuberta a Fishela [Org. Synth. Col., 7, 420–424 (1990)]. Oxalylchlorid (1,0 ml, 1,45 g, 11,4 mmol) se přidá k míchané suspenzi chloridu hlinitého (1,50 g, 11,3 mmol) v 1,2–dichlorethanu (20 ml) při teplotě 20 °C. Po 1 min se přidá sloučenina 1a (1,00 g, 3,62 mmol) a směs se míchá po dobu 40 min, poté se nalije do 20 g ledu a vody (vyvíjí se plyn) a míchá se po dobu 10 min. Sraženina se sbírá vakuovou filtrací a promyje se vodou, 1M roztokem
- 10 kyseliny chlorovodíkové a vodou, poté se vysuší s obdržením 1,11 g (výtěžek 95 %) surové sloučeniny 2bd kontaminované 17 % dimerního ketonu. Čistý vzorek 2bd se obdrží suspendováním ve zředěném vodném roztoku uhličitanu sodného a filtrací s následným okyselením kyselinou chlorovodíkovou. Po několika dnech poskytuje výsledný gel tuhousraženinou, které se oddělí a vysuší.

15

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  319 ( $M-H$ )<sup>-</sup>.

Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,29 (2H, m), 3,18 (2H, t), 3,26 (2H, t), 7,62 (1H, d), 8,11 (1H, d), 9,48 (1H, s), 11,02 (1H, s), 12,27 (1H, s).

20

## Příklady 62z až 62ad

## Údaje pro sloučeniny 2be až 2bi

25

Tabulka 10

| Příklad | Slouč. | Hm. spektr. ( $m/e$ )      |
|---------|--------|----------------------------|
| 62z     | 2be    | 320 ( $M+H$ ) <sup>-</sup> |
| 62aa    | 2bf    | 289 ( $M-H$ ) <sup>-</sup> |
| 62ab    | 2bg    | 392 ( $M+H$ ) <sup>+</sup> |
| 62ac    | 2bh    | 318 ( $M-H$ ) <sup>-</sup> |
| 62ad    | 2bi    | 333 ( $M-H$ ) <sup>-</sup> |

30

## Příklad 62ae

## Příprava sloučeniny 2bj

35

Natrium–kyanoborohydrid (60 mg, 0,95 mmol) se přidá k roztoku hydrochloridové soli sloučeniny 2p (300 mg, 0,88 mmol) a vodného formaldehydu (0,10 ml, 37 %, 1,23 mmol) ve vodě (6 ml). Po 2,5 h se roztok zalkalizuje nasyceným roztokem uhličitanu sodného. Sraženina se oddělí, promyje vodou a vysuší s obdržením sloučeniny 2bj (207 mg, výtěžek 71 %).

40

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/z$  334 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 289 ( $M-Me_2N$ )<sup>+</sup>.



Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,30 (2H, m), 3,18 (2H, t), 3,26 (2H, t), 4,08 (2H, široký), 7,58 (2H, Abq), 8,82 (1H, s), 10,95 (1H, s), 12,01 (1H, s).

5 Příklady 62af až 62as

Obecný způsob přípravy sloučenin 2bk až 2bx

10 Tabulka 11

| Příklad     | Slouč.     | Hm. spektr. (m/e)      |
|-------------|------------|------------------------|
| <b>62af</b> | <b>2bk</b> | 334 (M+H) <sup>+</sup> |
| <b>62ag</b> | <b>2bl</b> | 390 (M+H) <sup>+</sup> |
| <b>62ah</b> | <b>2bm</b> | 362 (M+H) <sup>+</sup> |
| <b>62ai</b> | <b>2bn</b> | 418 (M+H) <sup>+</sup> |
| <b>62aj</b> | <b>2bo</b> | 486 (M+H) <sup>+</sup> |
| <b>62ak</b> | <b>2bp</b> | 362 (M+H) <sup>+</sup> |
| <b>62al</b> | <b>2bq</b> | 396 (M+H) <sup>+</sup> |
| <b>62am</b> | <b>2br</b> | 348 (M+H) <sup>+</sup> |
| <b>62an</b> | <b>2bs</b> | 418 (M+H) <sup>+</sup> |
| <b>62ao</b> | <b>2bt</b> | 320 (M+H) <sup>+</sup> |
| <b>62ap</b> | <b>2bu</b> | 348 (M+H) <sup>+</sup> |
| <b>62aq</b> | <b>2bv</b> | 376 (M+H) <sup>+</sup> |
| <b>62ar</b> | <b>2bw</b> | 360 (M+H) <sup>+</sup> |
| <b>62as</b> | <b>2bx</b> | 374 (M+H) <sup>+</sup> |

15 Příklady 62at až 62ba

Obecný způsob přípravy sloučenin 2by až 2cf

Tabulka 12

| Příklad | Slouč. | Hm. spektr. (m/e)      |
|---------|--------|------------------------|
| 62at    | 2by    | 416 (M+H) <sup>+</sup> |
| 62au    | 2bz    | 448 (M+H) <sup>+</sup> |
| 62av    | 2ca    | 475 (M-H) <sup>-</sup> |
| 62aw    | 2cb    | 377 (M-H) <sup>-</sup> |
| 62ax    | 2cc    | 482 (M-H) <sup>-</sup> |
| 62ay    | 2cd    | 444 (M-H) <sup>-</sup> |
| 62az    | 2ce    | 356 (M+Na)             |
| 62ba    | 2cf    | 336 (M+H)              |

5

Příklad 62bb

Obecný způsob přípravy sloučeniny 2cg

- 10 Oxalylchlorid (0,010 ml, 14,5 mg, 0,114 mmol) se přidá k surové sloučenině 2bd (28 mg, 0,0875 mmol) v dimethylformamidu (0,28 ml) při teplotě 0 °C. Po 1 h při teplotě 20 °C se odstraní přebytečná kyselina chlorovodíková proudem dusíku a přidá se 1-(N,N-dimethyl-amino)ethylamin (24 mg, 0,27 mmol). Po 1 h se sraženina oddělí, vysuší a suspenduje v 0,5 ml
- 15 0,1 M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Sraženina (obsahující dimerní keton v surové výchozí látce) se odloží do odpadu a supernatant se lyofilizuje s obdržením hydrochloridu sloučeniny 2cg.

Hmotnostní spektrometrie MS m/z 391 (M+H)<sup>+</sup>.

- 20 Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,31 (2H, m), 2,88 (6H, d), 3,20 (2H, t), 3,27 (2H, t), 7,62 (1H, d), 8,04 (1H, d), 8,71 (1H, široký s), 9,37 (1H, s), 9,65 (1H, široký s), 11,02 (1H, s), 12,24 (1H, s).

Příklady 62bc až 62ca

25

Obecný způsob přípravy sloučenin 2ch až 2df

Tabulka 13

| Příklad | Slouč. | Hm. spektr. (m/e) |
|---------|--------|-------------------|
| 62bc    | 2ch    | 405 (M+H)         |
| 62bd    | 2ci    | 411 (M+H)         |
| 62be    | 2cj    | 414 (M+H)         |
| 62bf    | 2ck    | 451 (M+H)         |
| 62bg    | 2cl    | 411 (M+H)         |
| 62bh    | 2cm    | 431 (M+H)         |
| 62bi    | 2cn    | 433 (M+H)         |
| 62bj    | 2co    | 376 (M-H)         |
| 62bk    | 2cp    | 388 (M-H)         |
| 62bl    | 2cq    | 403 (M+H)         |
| 62bm    | 2cr    | 404 (M+H)         |
| 62bn    | 2cs    | 388 (M+H)         |
| 62bo    | 2ct    | 418 (M+H)         |
| 62bp    | 2cu    | 405 (M+H)         |
| 62bq    | 2cv    | 425 (M+H)         |
| 62br    | 2cw    | 439 (M+H)         |
| 62bs    | 2cx    | 425 (M+H)         |
| 62bt    | 2cy    | 431 (M+H)         |
| 62bu    | 2cz    | 392 (M+H)         |
| 62bv    | 2da    | 392 (M+H)         |
| 62bw    | 2db    | 446 (M+H)         |
| 62bx    | 2dc    | 408 (M+H)         |
| 62by    | 2dd    | 400 (M-H)         |
| 62bz    | 2de    | 333 (M-H)         |
| 62ca    | 2df    | 412 (M+H)         |

5

Příklad 63

Příprava sloučeniny 3a

10

Směs sloučeniny 2e (0,03 g, 0,08 mmol), thiomočoviny (0,006 g, 0,08 mmol) a ethanolu (1 ml) se zahřívá na teplotu 70 °C v zatavené trubici po dobu 1 h. Při ochlazení se objeví sraženina, která se filtruje, promývá několikrát chladným ethanolem a etherem a vysuší se ve vysokém vakuu s obdržením 0,025 g sloučeniny 3a. Sloučenina 3a je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 6,68 min.

Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,50 (široký, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 375 (M+H).

#### Příklad 64

##### Příprava sloučeniny 3b

Směs sloučeniny 2e (0,05 g, 0,13 mmol), thioacetamidu (0,01 g, 0,13 mmol) a ethanolu (1 ml) se zahřívá na teplotu 70 °C v zatavené trubici po dobu 1 h. Při ochlazení se objeví sraženina, která se filtruje, promývá několikrát chladným ethanolem a etherem a vysuší se ve vysokém vakuu s obdržením 0,025 g sloučeniny 3b. Sloučenina 3b je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 10,14 min.

Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,00 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (široký m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 374 (M+H).

#### Příklad 65

##### Příprava sloučeniny 3e

Směs sloučeniny 2e (0,03 g, 0,07 mmol), Boc-L-thiocitrulin-OtBu (0,01 g, 0,13 mmol) a ethanolu (1 ml) se zahřívá na teplotu 70 °C v zatavené trubici po dobu 1 h. Při ochlazení se objeví sraženina, která se filtruje, promývá několikrát chladným ethanolem a etherem a vysuší se ve vysokém vakuu s obdržením 0,010 g sloučeniny 3e. Sloučenina 3e je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 12,23 min.

Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,00 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,20 (široký, 3H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (široký, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,50 (široký, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H), 1,70 (široký, 4H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 646 (M+H).

#### Příklad 66

##### Příprava sloučeniny 3c

Směs sloučeniny 3b (0,051 g, 0,136 mmol), N-bromsukcinamidu (0,027 g, 0,152 mmol) a dimethylformamidu (3 ml) se míchá při teplotě místnosti po dobu 72 h, nalije se do chladného methanolu (6 ml) a zfiltruje. Vysrážená tuhá látka se několikrát promyje malými podíly chladného methanolu a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,041 g sloučeniny 3c. Sloučenina 3c je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 12,90 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (široký m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 452 a 454 (M+H pro různé izotopy bromu).

5

#### Příklad 67

Směs sloučeniny 2f (0,1 g, 0,24 mmol), thiomocoviny (0,03 g, 0,4 mmol) a ethanolu (3 ml) se zahřívá na teplotu 75 až 80 °C v zatavené trubici přes noc. Při ochlazení se objeví sraženina, která se filtruje, promývá několikrát chladným ethanolem a etherem a vysuší se ve vysokém vakuu s obdržením 0,075 g sloučeniny 3d. Sloučenina 3d je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 8,07 min.

15 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,80 (b, 2H), 7,70 (dd, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (široký m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 389 (M+H).

20

#### Příklad 68

##### Příprava 3f

25 Směs sloučeniny 3e (0,060 g, 0,093 mmol), kyseliny trifluoroctové (1 ml) a vody (2 kapky) se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 h. Přebytná činidla se odpaří a zbytek se trituruje ethylacetátem (5 ml) s obdržením tuhé látky. Filtrace a sušení ve vysokém vakuu poskytuje 0,048 g sloučeniny 3f. Sloučenina 3f je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 6,64 min.

30 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 3,70 (široký, 1H), 3,60 (široký, 4H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H), 1,70 (široký, 4H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 490 (M+H).

35

#### Příklad 69

##### Příprava sloučeniny 3g

40

Směs sloučeniny 2e (0,053 g, 0,133 mmol), 2-imino-4-thiobiuretu (0,017 g, 0,144 mmol) a ethanolu (3 ml) se zahřívá na teplotu 70 °C v zatavené trubici přes noc. Při ochlazení se objeví sraženina, která se filtruje, promývá několikrát chladným ethanolem a vysuší se ve vysokém vakuu s obdržením 0,055 g sloučeniny 3g. Sloučenina 3g je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 8,25 min.

45

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,20 (široký, 4H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H).

50

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 417 (M+H).

## Příklad 70

## Příprava sloučeniny 3h

- 5 Směs sloučeniny 2e (0,05 g, 0,126 mmol), methylthiomocoviny (0,016 g, 0,133 mmol) a ethanolu (3 ml) se zahřívá na teplotu 75 až 80 °C v zatavené trubici po dobu 1 h. Při ochlazení se objeví sraženina, která se filtruje, promývá několikrát chladným ethanolem a vysuší se ve vysokém vakuu s obdržením 0,03 g sloučeniny 3h. Sloučenina 3h je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 7,92 min.
- 10 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,75 (široký, 1H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (široký m, 2H).
- 15 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 389 (M+H).

## Příklad 71

## 20 Příprava sloučeniny 3i

- Směs sloučeniny 2e (0,05 g, 0,126 mmol), acetylthiomocoviny (0,012 g, 0,133 mmol) a ethanolu (3 ml) se zahřívá na teplotu 75 až 80 °C v zatavené trubici po dobu 1 h. Při ochlazení se objeví sraženina, která se filtruje, promývá několikrát chladným ethanolem a vysuší se ve vysokém vakuu s obdržením 0,044 g sloučeniny 3i. Sloučenina 3i je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 10,57 min.
- 25 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H), 2,10 (s, 3H).
- 30 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 415 (M+H).

## 35 Příklad 72

## Příprava sloučeniny 3j

- 40 Směs sloučeniny 2e (0,037 g, 0,93 mmol), N-benzyloxythioglycinamidu (0,028 g, 0,125 mmol) a ethanolu (3 ml) se zahřívá na teplotu 75 až 80 °C v zatavené trubici po dobu 1 h. Při ochlazení se objeví sraženina, která se filtruje, promývá několikrát etherem a vysuší se ve vysokém vakuu s obdržením 0,029 g sloučeniny 3j. Sloučenina 3j je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 12,81 min.
- 45 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,30 (m, 5H), 5,00 (s, 2H), 4,50 (široký, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H).
- 50 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 545 (M+Na), 523 (M+H).

## Příklad 73

## Příprava sloučeniny 3k

55

Směs sloučeniny 3j (0,06 g, 0,115 mmol) a 30% kyseliny bromovodíkové v kyselině octové (0,8 ml) se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 min. Přebytké činidlo se odpaří a zbytek se trituruje etherem s obdržením 0,052 g sloučeniny 3k. Sloučenina 3k je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 7,36 min.

5

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,60 (široký, 3H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,50 (široký, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H).

10 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 389 (M+H).

#### Příklad 74

15 Příprava sloučeniny 3l

Směs sloučeniny 3e (0,2 g, 5,037 mmol), acetylguanidinu (0,153 g, 1,51 mmol) a dimethylformamidu (3 ml) se zahřívá na teplotu 60 °C v zatavené trubici po dobu 1,5 h, odpaří ve vysokém vakuu a trituruje vodou s obdržením 0,189 g surové látky. Tato látka se promyje horkým ethanolem (3 x 75 ml) a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,039 g sloučeniny 3l. Sloučenina 3l je hnědá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 7,41 min.

20

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,80 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H), 2,10 (s, 3H).

25

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 400 (M+H).

30 Příklad 75

#### Příprava sloučeniny 3m

Ke směsi sloučeniny 3k (0,015 g, 0,032 mmol) a triethylaminu (0,007 g, 0,07 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) se při teplotě místnosti přidá methansulfonylchlorid (0,004 g, 0,035 mmol). Směs se míchá po dobu 30 min, vylije na led s vodou (1 ml) a zfiltruje. Zbytek se promyje vodou a etherem a vysuší s obdržením 0,005 g sloučeniny 3m. Sloučenina 3m je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 9,95 min.

35

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (široký m, 2H).

40

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 489 (M+Na), 467 (M+H).

45

#### Příklad 76

#### Příprava sloučeniny 3n

50

Ke směsi sloučeniny 3k (0,04 g, 0,085 mmol) a triethylaminu (0,019 g, 0,18 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) se při teplotě místnosti přidá acetylchlorid (0,007 g, 0,09 mmol). Směs se míchá po dobu 30 min, vylije na led s vodou (1 ml) a zfiltruje. Zbytek se promyje vodou a etherem a vysuší s obdržením 0,01 g sloučeniny 3n. Sloučenina 3n je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 9,31 min.

55

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H), 1,90 (s, 3H).

5 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 453 (M+Na), 431 (M+H).

#### Příklad 77

10 Příprava sloučeniny 3o

Ke směsi sloučeniny 3k (0,04 g, 0,085 mmol) a triethylaminu (0,01 g, 0,094 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) se při teplotě místnosti přidá ethylisokyanát (0,0066 g, 0,09 mmol). Směs se míchá po dobu 30 min, vylíje na led s vodou (1 ml) a zfiltruje. Zbytek se promyje vodou a etherem a vysuší s obdržením 0,008 g sloučeniny 3o. Sloučenina 3o je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 9,38 min.

15 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (široký, 1H), 6,70 (široký, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 3,10 (q, 2H), 2,25 (široký m, 2H), 1,00 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 482 (M+Na), 460 (M+H).

25 Příklad 78

#### Příprava sloučeniny 3p

30 Směs sloučeniny 2e (0,05 g, 0,126 mmol), 2-(terc-butansulfonyl)thioacetamidu (0,026 g, 0,132 mmol) a ethanolu (2 ml) se zahřívá na teplotu 75 až 80 °C v zatavené trubici přes noc. Při ochlazení se objeví sraženina, která se zfiltruje, promyje několikrát ethyl-acetátem a etherem a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,02 g sloučeniny 3p. Sloučenina 3p je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 11,73 min.

35 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H), 1,30 (s, 9H).

40 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 516 (M+Na), 494 (M+H).

#### Příklad 79

45 Příprava sloučeniny 3p

50 Směs sloučeniny 3e (0,05 g, 0,126 mmol), 2-(terc-butoxykarbonyl)thioacetamidu (0,024 g, 0,137 mmol) a ethanolu (2 ml) se zahřívá na teplotu 75 až 80 °C v zatavené trubici přes noc. Při ochlazení se objeví sraženina, která se zfiltruje, promyje několikrát ethyl-acetátem a etherem a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,02 g sloučeniny 3p. Sloučenina 3p je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 14,48 min.

55 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H), 1,20 (s, 9H).



Hmotnostní spektrometrie MS m/e 496 (M+Na), 474 (M+H).

#### Příklad 80

5

##### Příprava sloučeniny 3r

Ke směsi sloučeniny 3k (0,04 g, 0,085 mmol) a triethylaminu (0,019 g, 0,18 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) o teplotě místnosti se přidá isovalerylchlorid (0,011 g, 0,094 mmol). Směs se  
10 míchá přes noc, odpaří na rotačním odpařovacím zařízení, trituruje vodou (1 ml) a zfiltruje. Zbytek se promyje vodou a etherem a vysuší s obdržením 0,019 g sloučeniny 3r. Sloučenina 3r je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 11,25 min.

15 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,20 (m, 3H), 2,00 (široký, 2H), 0,90 (d, 6H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 495 (M+Na), 473 (M+H).

20

#### Příklad 81

##### Příprava sloučeniny 3s

25 Ke směsi sloučeniny 3k (0,04 g, 0,085 mmol) a triethylaminu (0,019 g, 0,18 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) o teplotě místnosti se přidá propionylchlorid (0,009 g, 0,094 mmol). Směs se míchá přes noc, odpaří na rotačním odpařovacím zařízení, trituruje vodou (1 ml) a zfiltruje. Zbytek se promyje vodou a etherem a vysuší s obdržením 0,019 g sloučeniny 3s. Sloučenina 3s je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 9,97 min.

30

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 4H), 1,00 (d, 3H).

35 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 467 (M+Na), 445 (M+H).

#### Příklad 82

40

##### Příprava sloučeniny 3t

Ke směsi sloučeniny 3k (0,04 g, 0,085 mmol) a triethylaminu (0,019 g, 0,18 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) o teplotě místnosti se přidá isobutyrylchlorid (0,010 g, 0,094 mmol). Směs se  
45 míchá přes noc, odpaří na rotačním odpařovacím zařízení, trituruje vodou (1 ml) a zfiltruje. Zbytek se promyje vodou a etherem a vysuší s obdržením 0,007 g sloučeniny 3t. Sloučenina 3t je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 10,52 min.

50 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (široký t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 3,00 (m, 1H), 2,25 (široký m, 4H), 1,00 (d, 6H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 481 (M+Na), 458 (M+H).

## Příklad 83

## Příprava sloučeniny 3u

- 5 Ke směsi sloučeniny 3k (0,04 g, 0,085 mmol) a triethylaminu (0,019 g, 0,18 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) o teplotě místnosti se přidá butyrylchlorid (0,010 g, 0,094 mmol). Směs se míchá přes noc, odpaří na rotačním odpařovacím zařízení, trituruje vodou (1 ml) a zfiltruje. Zbytek se promyje vodou a etherem a vysuší s obdržením 0,019 g sloučeniny 3u. Sloučenina 3u je

10 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (široký t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 4H), 2,10 (t, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,70 (t, 3H).

- 15 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 481 (M+Na), 458 (M+H).

## Příklad 84

## 20 Příprava sloučeniny 3v

- Ke směsi sloučeniny 3k (0,04 g, 0,085 mmol) a triethylaminu (0,019 g, 0,18 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) o teplotě místnosti se přidá valerylchlorid (0,011 g, 0,094 mmol). Směs se míchá přes noc, odpaří na rotačním odpařovacím zařízení, trituruje vodou (1 ml) a zfiltruje. Zbytek se promyje vodou a etherem a vysuší s obdržením 0,021 g sloučeniny 3v. Sloučenina 3v je

30 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (široký t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H), 2,10 (t, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,70 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 495 (M+Na), 473 (M+H).

## 35 Příklad 85

## Příprava sloučeniny 3w

- 40 Ke směsi sloučeniny 3k (0,04 g, 0,085 mmol) a triethylaminu (0,019 g, 0,18 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) o teplotě místnosti se přidá cyklopropankarbonylchlorid (0,010 g, 0,094 mmol). Směs se míchá přes noc, odpaří na rotačním odpařovacím zařízení, trituruje vodou (1 ml) a zfiltruje. Zbytek se promyje vodou a etherem a vysuší s obdržením 0,017 g sloučeniny 3w. Sloučenina 3w je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 10,34 min.

- 45 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,00 (široký t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,25 (široký m, 4H), 1,60 (m, 1H), 0,70 (široký, 4H).

50 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 479 (M+Na), 457 (M+H).

## Příklad 86

## Příprava sloučeniny 3x

55

Ke směsi sloučeniny 3k (0,04 g, 0,085 mmol) a triethylaminu (0,019 g, 0,18 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) o teplotě místnosti se přidá cyklopentankarbonylchlorid (0,012 g, 0,094 mmol). Směs se míchá přes noc, odpaří na rotačním odpařovacím zařízení, trituruje vodou (1 ml) a zfiltruje. Zbytek se promyje vodou a etherem a vysuší s obdržením 0,016 g sloučeniny 3x. Sloučenina 3x je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 11,59 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (široký t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,25 (široký m, 4H), 1,80–1,30 (m, 8H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 507 (M+Na), 485 (M+H).

#### Příklad 87

15

#### Příprava sloučeniny 3y

Směs sloučeniny 2e (0,42 g, 0,106 mmol), 2-(terc-butylkarbonyloxy)thioacetamidu (0,022 g, 0,126 mmol) a ethanolu (3 ml) se zahřívá na teplotu 75 až 80 °C v zatavené trubici po dobu 2 h. Při ochlazení se objeví sraženina, která se zfiltruje a promyje několikrát chladným ethanolem. Spojené filtráty a promývací podíly se odpaří ve vysokém vakuu s obdržením 0,018 g sloučeniny 3y. Sloučenina 3y je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 15,67 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H), 1,20 (s, 9H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 472 (M-H).

30

#### Příklad 88

#### Příprava sloučeniny 3z

Směs sloučeniny 2e (0,04 g, 0,1 mmol), 2-(methylsulfonyl)thioacetamidu (0,019 g, 0,12 mmol) a ethanolu (3 ml) se zahřívá na teplotu 75 až 80 °C v zatavené trubici po dobu 2 h. Při ochlazení se objeví sraženina, která se zfiltruje a promyje několikrát chladným ethanolem a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,033 g sloučeniny 3z. Sloučenina 3z je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 11,24 min.

40

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,25 (široký m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 450 (M-H).

45

#### Příklad 89

#### Příprava sloučeniny 3aa

50

Směs sloučeniny 2e (0,044 g, 0,1108 mmol), isoxazol-5-thiokarboxamidu (0,017 g, 0,01328 mmol) a ethanolu (3 ml) se zahřívá na teplotu 75 až 80 °C v zatavené trubici po dobu 2 h. Při ochlazení se objeví sraženina, která se zfiltruje a promyje několikrát chladným ethanolem a

vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,036 g sloučeniny 3aa. Sloučenina 3aa je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 13,77 min.

5 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,25 (2 soubory širokého signálu, 4H), 2,25 (široký m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 425 (M-H).

10

#### Příklad 90

##### Příprava sloučeniny 3ab

15 Směs sloučeniny 2e (0,044 g, 0,1108 mmol), N-[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl]thiomocoviny (0,032 g, 0,1344 mmol) a ethanolu (3 ml) se zahřívá na teplotu 75 až 80 °C v zatavené trubici po dobu 2 h. Při ochlazení se objeví sraženina, která se zfiltruje a promyje několikrát chladným ethanolom a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,053 g sloučeniny 3ab. Sloučenina 3ab je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 6,88 min.

20

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) poskytuje složité spektrum.

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 537 (M+H).

25

#### Příklad 91

##### Příprava sloučeniny 4a

30 Směs sloučeniny 2e (0,042 g, 0,106 mmol), hydrochloridu methylesteru L-prolinu (0,028 g, 0,169 mmol) a N-methylmorfolinu (0,032 g, 0,32 mmol) v suchém dimethylformamidu (3 ml) se míchá při teplotě 60 °C po dobu 4 h, vylije se do směsi ledu a vody (zhruba 20 g) a zfiltruje. Filtrát se poté extrahuje směsí ethyl-acetát/tetrahydrofuran (1:1, 2 x 20 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a odpaří s obdržením zbytku, který triturací s ethyl-acetátem (4 ml) poskytuje 0,008 g sloučeniny 4a. Sloučenina 4a je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 8,82 min (široký).

35

40 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 2,70 (q, 1H), 2,25 (široký m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,70 (m, 4H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 446 (M-H).

45

#### Příklad 92

##### Příprava sloučeniny 4b

50 Směs sloučeniny 2e (0,1 g, 0,25 mmol), L-Pro-OtBu (0,048 g, 0,28 mmol), triethylaminu (0,028 g, 0,28 mmol) v dimethylformamidu (2 ml) se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 h, vylije na směs ledu a vody (4 ml) a zfiltruje. Zbytek se promyje vodou a etherem a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,068 g sloučeniny 4b. Sloučenina 4b je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 9,73 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,20 (dd, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,25 (2 soubory t, 4H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,25 (široký m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

5 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 488 (M+H).

#### Příklad 93

10 Příprava sloučeniny 4c

Směs sloučeniny 4b (0,063 g, 0,13 mmol) a kyseliny trifluoroctové (1 ml) se míchá při teplotě místnosti přes noc. Přebytké činidlo se odpaří a zbytek se trituruje ethyl-acetátem s obdržením 0,05 g sloučeniny 4c. Sloučenina 4c je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 6,64 min.

15

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,80 (dd, 2H), 4,20 (široký, 1H), 3,50 (široký, 1H), 3,40–2,80 (m, 6H), 2,25 (široký m, 2H), 2,00 (m, 4H).

20 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 432 (M+H).

#### Příklad 94

25 Příprava sloučeniny 4d

Směs sloučeniny 2m (0,02 g, 0,053 mmol), NMM (0,011 g, 0,1 mmol), TBTU (0,034 g, 0,1 mmol) v suchém dimethylformamidu (2 ml) se míchá po dobu 5 min. Do reakční baňky se přidá roztok  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NHtBoc}$  (0,01 g, 0,054 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Poté se vylíje do vody (5 ml) a zfiltruje. Zbytek se promyje malými objemy vody a etheru a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,015 g sloučeniny 4d. Sloučenina 4d je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 11,19 min.

30

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (široký, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,70 (široký, 1H), 3,40–2,70 (řada m, 8H), 2,50 (m, 4H), 2,25 (široký m, 2H), 1,20 (s, 9H).

35

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 517 (M–H).

40

#### Příklad 95

Příprava sloučeniny 4e

45 Směs sloučeniny 4d (0,012 g, 0,2 mmol) a 4 N roztoku kyseliny chlorovodíkové v dioxanu (3 ml) se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 min a zfiltruje. Zbytek se promyje malými objemy dioxanu a etheru a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,008 g sloučeniny 4e. Sloučenina 4e je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 7,23 min.

50 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,30 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,20 (široký t, 1H), 8,00 (široký, 3H), 7,60 (d, 1H), 3,40–2,50 (řady m, 12H), 2,25 (široký m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 417 (M–H).

55

## Příklad 96

## Příprava sloučeniny 4f

- 5 Tato sloučenina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému pro sloučeninu 4d. Podle tohoto způsobu reakce mezi sloučeninou 2m (0,05 g) a morfolinem (0,015 g) za přítomnosti TBTU a NMM v dimethylformamidu poskytuje 0,012 g sloučeniny 4f. Sloučenina 4f je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 9,84 min.
- 10 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,70–3,00 (řada m, 14H), 2,70 (m, 2H), 2,25 (široký m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 444 (M–H).

15

## Příklad 97

## Příprava sloučeniny 4g

- 20 Tato sloučenina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému pro sloučeninu 4d. Podle tohoto způsobu reakce mezi sloučeninou 2m (0,05 g) a ethanolaminem (0,011 g) za přítomnosti TBTU a NMM v dimethylformamidu poskytuje 0,027 g sloučeniny 4g. Sloučenina 4g je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 7,62 min.
- 25 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (široký, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 (t, 1H), 3,50–3,00 (řada m, 10H), 2,50 (t, 2H), 2,25 (široký m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 418 (M–H).

30

## Příklad 98

## Příprava sloučeniny 4h

- 35 Tato sloučenina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému pro sloučeninu 4d. Podle tohoto způsobu reakce mezi sloučeninou 2m (0,05 g) a L–Pro–OtBu (0,030 g) za přítomnosti TBTU a NMM v dimethylformamidu poskytuje 0,058 g sloučeniny 4h. Sloučenina 4h je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 11,58 min.
- 40 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 a 4,20 (2 soubory rotamerních m, 1H), 3,70–1,70 (řada m, 16H), 1,50 a 1,30 (2 soubory rotamerních s, 9H).

- 45 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 528 (M–H).

## Příklad 99

- 50 Příprava sloučeniny 4i

- 55 Tato sloučenina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému pro sloučeninu 4d. Podle tohoto způsobu reakce mezi sloučeninou 2m (0,05 g) a diethylaminem (0,010 g) za přítomnosti TBTU a NMM v dimethylformamidu poskytuje 0,030 g sloučeniny 4i. Sloučenina 4i je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 9,95 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50–3,00 (řada m, 10H), 2,70 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,20 a 1,00 (2 soubory rotamerních t, 6H).

5 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 430 (M–H).

#### Příklad 100

10 Příprava sloučeniny 4j

Směs sloučeniny 4h (0,05 g, 0,09 mmol), kyseliny trifluoroctové (1 ml) a vody (2 kapky) se míchá při teplotě místnosti po dobu 45 min. Přebytečná činidla se odpaří a zbytek se trituruje methanolem. Vysrážená tuhá látka se zfiltruje, promyje etherem a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,017 g sloučeniny 4j. Sloučenina 4j je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 7,99 min.

15 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,60 a 4,20 (2 soubory rotamerních m, 1H), 3,70–1,70 (řada m, 16H).

20 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 472 (M–H).

25 Příklad 101

#### Příprava sloučeniny 4k

30 K suspenzi chloridu hlinitého (0,8 g, 0,006 mol) v 1,2–dichlorethanu (5 ml) o teplotě 0 °C se přidá anhydrid 2,3–pyrazindikarboxylové kyseliny (0,49 g, 0,0033 mol) a směs se míchá po dobu 5 min. Suspenze 1a (0,3 g, 0,0011 mol) v 1,2–dichlorethanu (15 ml) se pomalu přidává do reakční baňky. Chladicí lázeň se odstraní a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Chromatografie reakční směsi na tenké vrstvě ukazuje nezreagované výchozí látky. Reakční směs se poté zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 72 h, vylije na směs ledu (zhruba 10 g) a 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové (10 ml) a zfiltruje. Zbytek se promyje vodou a etherem a vysuší ve vakuu s obdržením 0,372 g sloučeniny 4k. Sloučenina 4k je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 7,29 min.

40 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,30 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,25 (2 soubory m, 4H), 2,25 (široký m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 425 (M–H).

45 Příklad 102

#### Příprava sloučeniny 4l

50 Směs sloučeniny 2m (0,05 g, 0,133 mmol), hydrazinu (0,006 g) a ethanolu se zahřívá na teplotu 80 °C v zatavené trubici přes noc, ochladí se na teplotu 0 °C a zfiltruje. Zbytek se promyje chladným ethanolem a etherem a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,023 g sloučeniny 4l. Sloučenina 4l je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 8,03 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,40–3,25 (3 soubory t, 6H), 2,50 (t, 2H), 2,25 (široký m, 2H).

5 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 371 (M–H).

#### Příklad 103

10 Příprava sloučeniny 4m

Tato sloučenina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému pro sloučeninu 4l. Podle tohoto způsobu reakce mezi sloučeninou 2m (0,05 g) a methylhydrazinem (0,012 g) v ethanolu poskytuje 0,017 g sloučeniny 4m. Sloučenina 4m je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 10,21 min.

15 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,10 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,40–3,25 (m, 6H), 2,60 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,25 (široký m, 2H).

20 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 385 (M–H).

#### Příklad 104

25 Příprava sloučeniny 4n

K suspenzi chloridu hlinitého (0,667 g, 0,005 mol) v 1,2–dichlorethanu (5 ml) o teplotě 0 °C se přidá anhydrid kyseliny glutarové (0,57 g, 0,005 mol) a směs se míchá po dobu 5 min. Suspenze 1a (0,276 g, 0,001 mol) v 1,2–dichlorethanu (15 ml) se pomalu přidává do reakční baňky. Chladicí lázeň se odstraní a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Chromatografie reakční směsi na tenké vrstvě ukazuje nezreagované výchozí látky. Reakční směs se poté zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 h, vylije na směs ledu (zhruba 10 g) a 2 N roztoku kyseliny chlorovodíkové (10 ml) a zfiltruje. Zbytek se promyje vodou a etherem a vysuší ve vakuu s obdržením 0,243 g sloučeniny 4n. Sloučenina 4n je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 8,84 min.

35 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,30 (s, 1H), 12,00 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50–3,25 (m, 6H), 2,30 (t, 2H), 2,25 (široký m, 2H), 2,00 (m, 2H).

40 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 389 (M–H).

#### Příklad 105

45 Příprava sloučeniny 4o

Tato sloučenina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému pro sloučeninu 4d. Podle tohoto způsobu reakce mezi sloučeninou 2m (0,03 g) a L–Pro–NH<sub>2</sub> (0,016 g) za přítomnosti TBTU a NMM v dimethylformamidu poskytuje 0,007 g sloučeniny 4o. Sloučenina 4o je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 7,61 min.

55 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,40 a 4,20 (2 soubory rotamerních m, 1H), 3,70–2,50 (řada m, 10H), 2,25 (široký m, 2H), 1,80 (m, 4H).



Hmotnostní spektrometrie MS m/e 471 (M–H).

#### Příklad 106

5

##### Příprava sloučeniny 4p

Tato sloučenina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému pro sloučeninu 4d. Podle tohoto způsobu reakce mezi sloučeninou 2m (0,03 g) a piperidinem (0,009 g) za přítomnosti TBTU a NMM v dimethylformamidu poskytuje 0,011 g sloučeniny 4p. Sloučenina 4p je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 11,61 min.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO– $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,30–3,00 (m, 8H), 2,60 (m, 2H), 2,25 (široký m, 2H), 1,60 (široký m, 4H), 1,40 (široký m, 2H).

15

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 442 (M–H).

#### Příklad 107

20

##### Příprava sloučeniny 4q

Tato sloučenina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému pro sloučeninu 4d. Podle tohoto způsobu reakce mezi sloučeninou 2m (0,1 g) a 4–terc–butoxykarbonylpiperazinem (0,1 g) za přítomnosti TBTU a NMM v dimethylformamidu poskytuje 0,112 g sloučeniny 4q. Sloučenina 4q je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 11,87 min.

25

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO– $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50–2,70 (řada m, 16H), 2,25 (široký m, 2H), 1,40 (s, 9H).

30

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 543 (M–H).

#### Příklad 108

35

##### Příprava sloučeniny 4r

Směs sloučeniny 4q (0,1 g, 0,184 mmol) a 4 N roztoku kyseliny chlorovodíkové v dioxanu (3 ml) se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 min a zfiltruje. Zbytek se promyje malými objemy dioxanu a etheru a vysuší ve vysokém vakuu s obdržením 0,071 g sloučeniny 4r. Sloučenina 4r je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 6,68 min.

40

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO– $d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,30 (2 soubory širokých signálů, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,70–2,80 (řada m, 16H), 2,25 (široký m, 2H).

45

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 443 (M–H).

50

#### Příklad 109

##### Příprava sloučeniny 4s

Tato sloučenina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému pro sloučeninu 4d. Podle tohoto způsobu reakce mezi sloučeninou 2m (0,05 g) a heptamethyleniminem (0,02 g) za přítomnosti TBTU a NMM v dimethylformamidu poskytuje 0,037 g sloučeniny 4s. Sloučenina 4s je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 12,95 min.

5

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,30–3,00 (m, 8H), 2,60 (m, 2H), 2,25 (široký m, 2H), 1,80 (široký m, 2H), 1,60 (2 soubory m, 8H).

10 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 470 (M–H).

#### Příklad 110

15 Příprava sloučeniny 4t

Tato sloučenina se připraví způsobem podobným způsobu popsanému pro sloučeninu 4d. Podle tohoto způsobu reakce mezi sloučeninou 2m (0,05 g) a pyrrolidinem (0,013 g) za přítomnosti TBTU a NMM v dimethylformamidu poskytuje 0,033 g sloučeniny 4t. Sloučenina 4t je žlutá amorfnní tuhá látka s retenčním časem 10,18 min.

20

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,30–3,00 (m, 8H), 2,60 (m, 2H), 2,25 (široký m, 2H), 1,80 (2 soubory m, 4H).

25

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 428 (M–H).

#### Příklad 111

30

Příprava sloučeniny 5a

Ethylester 5–kyano–1,2,3,4,5,10–hexahydrocyklopenta[a]karbazol–4–karboxylové kyseliny a ethylester 4–kyano–1,2,3,4,5,10–hexahydrocyklopenta[a]karbazol–5–karboxylové kyseliny

35

2–(Cyklopenten–1–yl)indol (13,6 g, 74 mmol), ethylester kyseliny cis–3–kyanoakrylové (17,8 g, 142 mmol) a BHT (70 mg) se zahřívá na teplotu 180 °C pod atmosférou dusíku po dobu 30 min. Těkavé složky se odstraní Kugelrohrvou destilací při teplotě 110 °C a tlaku 106 Pa s obdržením 19,7 g jantarově hnědé dehtovité látky. Přídavek etheru (50 ml) poskytuje sraženinu jednoho izomeru bílého krystalického ethylesteru 4–kyano–1,2,3,4,5,10–hexahydrocyklopenta[a]karbazol–5–karboxylové kyseliny (1,89 g, výtěžek 8,2 %) o teplotě tání 192 až 195 °C.

40

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,91 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,20 (d, 1H), 3,46 (t, 1H), 3,30 (q, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,3–1,4 (m, 6H), 1,34 (t, 3H).

45

Elementární analýza: výpočet pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  (%) – C 74,00, H 6,54, N 9,09, nalezené hodnoty (%) – C 73,84, H 6,53, N 9,03.

50 Filtrát se dělí chromatograficky na 500 g silikagelu (směsí ether/hexan 50:50 až 60:40) s obdržením 6,4 (výtěžek 28 %) diastereomerního ethylesteru 5–kyano–1,2,3,4,5,10–hexahydrocyklopenta[a]karbazol–4–karboxylové kyseliny ve formě žluté sklovité látky, jejíž jednotlivý bílý krystalický izomer (1,07 g, výtěžek 4,7 %) lze obdržet srážením z etheru (20 ml), teplota tání 164 až 167 °C.

55

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 309 (M+H)<sup>+</sup>.

Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,40 (d, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,16 (q, 1H), 3,02 (q, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,1 (m, 3H), 1,9–1,4 (m, 7H), 1,39 (t, 3H).

Elementární analýza: výpočet pro C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0,3 Et<sub>2</sub>O (%) – C 73,39, H 7,01, N 8,47, nalezené hodnoty (%) – C 73,43, H 6,54, N 8,04.

Další eluce (směsí ether/hexan, 60:40) poskytuje více než 1,5 g (6,6 %) diastereomerního ethylesteru 4–kyano–1,2,3,4,5,10–hexahydrocyklopenta[a]karbazol–5–karboxylové kyseliny.

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 309 (M+H)<sup>+</sup>.

## Příklad 112

### Příprava prekurzoru sloučeniny 5a

Ethyl–acetát 5–kyano–1,2,3,10–tetrahydrocyklopenta[a]karbazol–4–karboxylové kyseliny

DDQ (1,35 g, 5,95 mmol) se přidá k roztoku 5–kyano–1,2,3,4,5,10–hexahydrocyklopenta[a]karbazol–4–karboxylátu (820 mg, 2,66 mmol) v toluenu (12 ml). Roztok ihned zhnědne a míchá se při teplotě 60 °C po dobu 3 h. Směs se ochladí přes noc na teplotu 20 °C a zfiltruje. Sraženina se promyje dvakrát hexanem s obdržením 2,04 g světle zelené tuhé látky. Ta se suspenduje v methanolu (8 ml), zfiltruje a sraženina se promyje methanolem (3 ml, po částech) a etherem s obdržením 603 mg (75% výtěžek) produktu ve formě světle zelené tuhé látky o teplotě tání 223 až 234 °C.

Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 4,52 (q, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,31 (kvintet, 2H), 1,51 (t, 3H).

Elementární analýza: výpočet pro C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0,2 H<sub>2</sub>O (%) – C 74,11, H 5,37, N 9,10, nalezené hodnoty (%) – C 74,03, H 5,06, N 9,04.

## Příklad 113

### Příprava sloučeniny 5a

5,7,8,9,10,11–Hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4–c]karbazol–7(6H)–on

Ethylester 5–kyano–1,2,3,10–tetrahydrocyklopenta[a]karbazol–4–karboxylové kyseliny (950 mg) v dimethylformamidu (60 ml) se hydrogenuje při tlaku 380 kPa na Raneyově niklu W2 po dobu 2 týdnů. Po částech se přidá celkem 15 g Raneyova niklu v průběhu hydrogenace až do spotřebování výchozí látky. Katalyzátor se odfiltruje a dimethylformamid se odpaří ve vakuu. Tuhý zbytek se vaří pod zpětným chladičem po dobu 10 min s 30 ml vody a ochladí. Sraženina se promyje 5 ml acetonu s obdržením produktu (640 mg, 78% výtěžek) ve formě bílé tuhé látky o teplotě tání 326 až 327 °C.

Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,6 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,26 (kvintet, 2H).

Elementární analýza: výpočet pro C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (%) – C 77,84, H 5,38, N 10,68, nalezené hodnoty (%) – C 77,35, H 5,36, N 10,57.

## Příklad 114

## Příprava sloučeniny 5b

## 5 3-Brom-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6H)-on

N-Bromsukcinimid (190 mg, 1,07 mmol) se přidá k 5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]-pyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6H)-onu (250 mg, 0,954 mmol) rozpuštěnému v dimethylformamidu (7,5 ml). Po 24 h se rozpouštědlo odpaří a zbytek se vaří pod zpětným chladičem s vodou (5 ml) po dobu 5 min. Po ochlazení na teplotu 20 °C se sraženina oddělí s obdržením produktu (328 mg, výtěžek 100 %) ve formě žluté tuhé látky o teplotě tání zhruba 350 °C (s rozkladem).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 341, 343 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,72 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,51 (ABq, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,30 (kvintet, 2H).

Elementární analýza: výpočet pro C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>OBr.0,75 H<sub>2</sub>O (%) – C 57,56, H 4,12, N 7,90, nalezené hodnoty (%) – C 57,55, H 3,89, N 8,08.

20

## Příklad 115

## Příprava sloučeniny 5c

25

## 3-Kyano-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6H)-on

Tetrakis(trifenyfosfin)palladiem (70 mg, 0,61 mmol) se přidá ke směsi 3-brom-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6H)-onu (140 mg, 0,42 mmol) a kyanidu zinečnatému (100 mg, 0,85 mmol) suspendovanému v dimethylformamidu (2 ml). [Viz D. M. Tschaen, R. Desmond, A. O. King, M. C. Fortin, B. Pipik, S. King a T. R. Verhoeven, Synth. Commun., 24, 887 (1994)]. Směs se zahřívá na teplotu 125 °C po dobu 2 h, ochladí se na teplotu 20 °C a poté se zfiltruje filtrem tvořeným směsí infuzoriové hlínky a silikagelu. Filtrát se zředí 3 objemy vody. Sbírá se sraženina a trituruje se 2x etherem s obdržením produktu (116 mg, výtěžek 99 %) ve formě žluté tuhé látky o teplotě tání 369 až 370 °C.

30 Nukleární magnetická rezonance NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,19 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,26 (kvintet, 2H).

40 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 288 (M+H)<sup>+</sup>.

## Příklad 116

## 45 Příprava sloučeniny 5d

3-Kyano-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6H)-on (95 mg, 0,33 mmol) rozpuštěný v dimethylformamidu (3 ml) se hydrogenuje při tlaku 380 kPa na čerstvě připraveném Raneyově niklu W2 (310 mg) [R. Mozingo, Org. Synth. Col., 3, 181–183 (1955)] po dobu 20 h. Katalyzátor se odstraní a rozpouštědlo se odpaří s obdržením zbytku, který se suspenduje ve vodě s obdržením surového produktu (58 mg, výtěžek 60%).

55 Nukleární magnetická rezonance NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,33 (ABq, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,25 (kvintet, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 275 (M+H-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

Podíl surového produktu (12 mg) se míchá s 0,1 M roztokem kyseliny chlorovodíkové (120 ml) a filtrát se lyofilizuje s obdržením hydrochloridu (9 mg).

5

#### Příklad 117

##### Příprava sloučeniny 5e

10

3-Methyl-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6H)-on

Tetrakis(trifenylfosfin)palladium (14 mg, 0,012 mmol) se přidá pod atmosférou dusíku ke směsi 3-brom-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6H)-onu (59 mg, 0,17 mmol) a tetrametylcínu (38 mg, 0,20 mmol) v dimethylformamidu (2 ml). Směs se zahřívá na teplotu 140 °C po dobu 4 h. Ochladí se na teplotu 20 °C, poté se zfiltruje směsí infuzoriové hlínky a silikagelu. Z filtrátu se odpaří rozpouštědlo a získaná žlutá tuhá látka se izoluje chromatografií (ethyl-acetát/ethanol, 75:25).

20 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 277 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 118

##### 25 Příprava sloučeniny 5f

3-[(Bis(terc-butoxykarbonyl)-L-lysyl)aminomethyl]-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6H)-on

30 Dicyklohexylaminová sůl di(BOC)-L-lysinu (70 mg, 0,133 mmol), HOBT hydrát (15 mg, 0,098 mmol) a BOP (60 mg, 0,136 mmol) se přidá k 3-(aminomethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6H)-onu (25 mg, 0,0859 mmol) rozpuštěnému v dimethylformamidu (0,6 ml). Po 5 h se přidá voda (2,5 ml). Sraženina se suspenduje v ethyl-acetátu (10 ml) a výsledný filtrát se promyje 1 M roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou a nasyceným roztokem uhličitanu sodného a poté nasyceným roztokem chloridu sodného. Odpaření rozpouštědla s následující chromatografií (ethyl-acetát/ethanol 100:0 až 95:5) poskytuje produkt ve formě světle žluté tuhé látky (12 mg, výtěžek 22 %).

40 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 620 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 119

##### 45 Příprava sloučeniny 5g

Dihydrochlorid 3-(L-lysylaminomethyl)-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6H)-onu

50 Skupiny BOC sloučeniny 5f se hydrolyzují 2 M roztokem kyseliny chlorovodíkové v dioxanu s obdržením produktu ve formě béžové tuhé látky (výtěžek 94 %).

55 Nukleární magnetická rezonance NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 9,70 (t, 1H), 8,45 (široký s, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,05 (široký s, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,32 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,25 (kvintet, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 420 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 120

5

#### Příprava 6a

5,6,7,10-Tetrahydropyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6H)-on

10 Přípraví se z 2-vinyldolu [U. Pindur a M. Eitel, *Helv. Chim. Acta*, 71, 1060 (1988), M. Eitel a U. Pindur, *Synthesis*, 1989, 364–367] způsobem podobným způsobu popsanému pro přípravu sloučeniny 1a.

15 Nukleární magnetická rezonance NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (široký s, 1H), 11,15 (široký s, 1H), 8,83 (d, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,32 (t, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 237 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Příklad 121

#### Příprava sloučeniny 6b

8,9-Dimethyl-5,7-dihydropyrrolo[3,4-c]karbazol-5(6H),7(10H)-dion

25

2-(But-2-en-2-yl)indol (87 mg, 0,51 mmol, připravený podle M. Eitela a U. Pindura, *Synthesis*, 1989, 364–367) se smísí s maleinimidem (97 mg, 1,0 mmol) a zahřívá na teplotu 190 až 200 °C v zatavené trubici po dobu 0,5 h. Směs se ochladí na teplotu místnosti a výsledná tuhá látka se promyje horkou vodou (10 x 5 ml) s obdržením Dielsova–Alderova aduktu [91 mg, 68 %, MS  
30 m/e 267 (M-H)<sup>-</sup>]. Tento adukt se vysuší ve vakuu v průběhu 3 h a přidá se k roztoku DDQ (2,5 ekvivalentu) v 5 ml toluenu. Tmavě hnědý roztok se míchá při teplotě 40 °C po dobu 7 h a při teplotě 20 °C přes noc a poté se odpaří do sucha. Zbytek se rozpustí v ethyl-acetátu a promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5 x 5 ml), vodou, nasyceným roztokem chlo-  
35 ridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Surový produkt se trituruje ethyl-acetátem s obdržením 17 mg (28 %) produktu ve formě žluté tuhé látky.

Nukleární magnetická rezonance NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,72 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

40 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 263 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Příklad 122

45 Příprava sloučeniny 6e

Tato sloučenina se připraví stejným způsobem jako sloučenina 1k s tím rozdílem, že se jako vý-  
chozí látka použije sloučenina 2a. Sloučenina 6e je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem  
50 6,77 min.

Nukleární magnetická rezonance NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,60 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (širo-  
ký, 3H), 8,00 (široký, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,00 (široký, 1H), 3,25 (m, 4H), 2,70 (širo-  
ký, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,00 – 1,70 (řada m, 6H).

55 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 483 až 485 (M+2H pro izotopy bromu).

## Příklad 123

## Příprava sloučeniny 6f

- 5 Tato sloučenina se připraví stejným způsobem jako sloučenina 1k s tím rozdílem, že se jako výchozí látka použije sloučenina 2b. Sloučenina 6f je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 7,13 min.

10 Nukleární magnetická rezonance NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,60 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (šíroký, 3H), 8,00 (šíroký, 3H), 7,70 (dd, 1H), 5,00 (šíroký, 1H), 3,25 (m, 4H), 2,70 (šíroký, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,00 (2 soubory širokého signálu, 2H), 1,50 (šíroký m, 4H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 439 až 441 (M+2H pro izotopy chloru).

15

## Příklad 124

## Příprava sloučeniny 6g

- 20 Tato sloučenina se připraví stejným způsobem jako sloučenina 1k s tím rozdílem, že se jako výchozí látka použije sloučenina 2c. Sloučenina 6g je žlutá amorfni tuhá látka s retenčním časem 6,72 min.

25 Nukleární magnetická rezonance NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,50 (s, 1H), 8,60 (šíroký, 3H), 8,50 (d, 1H), 8,00 (šíroký, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 5,00 (šíroký, 1H), 3,25 (m, 4H), 2,70 (šíroký, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,00 (2 soubory širokého signálu, 2H), 1,50 (šíroký m, 4H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 423 (M+2H).

30

## Příklad 125

## Příprava sloučeniny 6h

- 35 6-Formyl-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6H)-on

40 Oxychlorid fosforečný (65,8 mg, 0,43 mmol) a dimethylformamid (200  $\mu$ l, 2,59 mmol) se míchá po dobu 30 min a přidá k 5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6H)-onu (39 mg, 0,15 mmol) suspendovanému v dimethylformamidu (200  $\mu$ l). Po míchání po dobu 1 h při teplotě 20 °C a 1 h při teplotě 60 °C se přidají 4 ml vody. Sraženina (36 mg) se sbírá a vaří pod zpětným chladičem s acetonem (40 ml). Odpaření filtrátu poskytuje produkt (18 mg, výtěžek 42 %) ve formě žlutohnědé tuhé látky o teplotě tání vyšší než 300 °C.

45 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,6 (šíroký s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 5,20 (s, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 289 (M-H) $^-$ .

50

## Příklad 126

## Příprava sloučeniny 6i

- 55 Dihydrochlorid 3-brom-11-L-lysyl-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6)-onu

Tento bis(terc-butoxykarbonyl)lysylový derivát se připraví ze sloučeniny 5b způsobem popsaným pro sloučeninu 1k a purifikuje se chromatografií (dichlormethan/ethyl-acetát, 75:25) s obdržením oranžovožluté sklovité látky. Skupiny BOC se hydrolyzují zpracováním 2 M roztokem kyseliny chlorovodíkové v dioxanu v průběhu 2,5 h s obdržením produktu ve formě hnědé tuhé látky s retenčním časem 8,43 min.

Hmotnostní spektrometrie MS m/z 469 a 471 (M+H)<sup>+</sup>, 341 a 343 (M+H-Lysyl)<sup>+</sup>.

#### 10 Příklad 127

Příprava sloučeniny 6j

15 Dihydrochlorid 3-kyano-11-L-lysyl-5,7,8,9,10,11-hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6H)-onu

Tento bis(terc-butoxykaronyl)lysylový derivát se připraví ze sloučeniny 5c způsobem popsaným pro 1k. Skupiny BOC se hydrolyzují zpracováním 2 M roztokem kyseliny chlorovodíkové v dioxanu v průběhu 2,5 h s obdržením produktu s retenčním časem 7,40 min.

20 Hmotnostní spektrometrie MS m/z 416 (M+H)<sup>+</sup>, 310 (M+H-Lysyl)<sup>+</sup>.

Příklady 127a až 127f

25 Údaje o sloučeninách 6k až 6p

30 Tabulka 14

| Příklad | Slouč. | Hm. spektr. (m/e)          |
|---------|--------|----------------------------|
| 127a    | 6k     | 325 (M-H, +Na)             |
| 127b    | 6l     | 275 (M-CH <sub>2</sub> OH) |
| 127c    | 6m     | 334 (M+H) <sup>+</sup>     |
| 127d    | 6n     | 290 (M-H) <sup>-</sup>     |
| 127e    | 6o     | 321 (M-H)                  |
| 127f    | 6p     | 364 (M+H) <sup>+</sup>     |

#### 35 Příklad 128

Příprava prekursoru sloučeniny 8b

2-(Cyklopenten-1-yl)pyrrol a 3-(cyklopenten-1-yl)pyrrol

40 Použije se modifikace výše popsaného způsobu [M. Tashiro, Y. Yiru a O. Tsuge, Heterocycles, 2, 575-584 (1974)]. Pyrrol (20 g, 300 mmol) a 1-(cyklopenten-1-yl)pyrrolidin (20 g, 150 mmol,



čerstvě připravený z cyklopentanonu a pyrrolidinu podle popisu [M. E. Kuehne, J. Amer. Soc., 81, 5400–5404 (1989)] se zahřívá na teplotu 145 °C po dobu 5 h. Těkavé složky se oddestilují při teplotě 40 až 45 °C a tlaku 1,6 kPa a produkt se podrobí destilaci v Kugelrohrově aparatuře při teplotě 100 až 140 °C a tlaku 133 Pa s obdržením 12,9 g (65 %) směsi 1– a 3–izomerů 2:1. Vzor-

5

2–(Cyklopenten–1–yl)pyrrol: bílá tuhá látka (tmavnoucí na vzduchu) o teplotě tání 68 až 71 °C.

Nukleární magnetická rezonance NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (široký s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,51 (t, 2H), 1,99 (kvintet, 2H).

10

Elementární analýza: výpočet pro C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N.0,2 H<sub>2</sub>O (%) – C 79,02, H 8,40, N 10,24, nalezené hodnoty (%) – C 79,00, H 8,12, N 10,09.

3–(Cyklopenten–1–yl)pyrrol: světle žlutá olejovitá kapalina (rychle tmavnoucí na vzduchu).

15

Nukleární magnetická rezonance NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (široký s, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 2,58 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 1,99 (kvintet, 2H).

20

#### Příklad 129

Příprava prekurzorů sloučeniny 8b

2–(Cyklopenten–1–yl)–1–(triisopropylsilyl)pyrrol a

25

3–(Cyklopenten–1–yl)–1–(triisopropylsilyl)pyrrol

Hydrid sodný (7,0 g, 60% v minerálním oleji, 176 mmol) se promyje hexanem a suspenduje v etheru (150 ml) a ochladí na teplotu 0 °C. Přidá se triisopropylsilylchlorid (23,3 g, 121 mmol) a směs 2–(cyklopenten–1–yl)pyrrolu a 3–(cyklopenten–1–yl)pyrrolu 2:1 (3,0 g, 22,5 mmol) a dimethylformamid (2 ml). Směs se míchá pod zpětným chladičem. Po ukončení vyvíjení vodíku se reakční směs míchá při teplotě 20 °C po dobu 1 h. Směs se vylíje do ledové vody, promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří s obdržením triisopropylsilylových derivátů (35,0 g, 104 % surového výtěžku).

30

35

2–Izomer: nukleární magnetická rezonance NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,83 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 2,66 (t, 2H), 2,48 (t, 2H), 1,94 (kvintet, 2H), 1,53 (m, 3H), 1,11 (d, 18H).

3–Izomer: nukleární magnetická rezonance podle údajů, které popisuje A. P. Kozikowski a X. M. Cheng, J. Org. Chem., 49, 3239–3240 (1984).

40

#### Příklad 130

45

Příprava prekurzoru sloučeniny 8b

Dimethyl–[1–(triisopropylsilyl)–1,6,7,8–tetrahydrocyklopent[g]indol–4,5–dikarboxylát]

Směs 2–(cyklopenten–1–yl)–1–(triisopropylsilyl)pyrrolu a 3–(cyklopenten–1–yl)–1–(triisopropylsilyl)pyrrolu (6,2 g, 21,4 mmol) a dimethyl–acetylendikarboxylátu (6,2 g, 43,7 mmol) se zahřívá na teplotu 110 °C po dobu 22 h. Přidá se další dimethyl–acetylendikarboxylát (6,2 g, 43,7 mmol) a zahřívání pokračuje po dobu dalších 6 h. Výsledná oranžovohnědá olejovitá kapalina se rozpustí v etheru (25 ml) a poté se zpracuje hexanem (50 ml). Stejný způsob se opakuje 3x se sražením. Spojené frakce rozpustné ve směsi ether/hexan se odpaří ve vakuu a poté se zahřívají ve

50

55

vakuu pro odstranění přebytku dimethyl-acetylendikarboxylátu. Zbytek (3,3 g) se čistí chromatograficky (hexan/ether 75:25) s obdržením 490 mg (výtěžek 5,3 %) produktu ve formě světle oranžové olejovité látky. Tentýž produkt se obdrží s výtěžkem 10 % z čistého 2-(cyklopenten-1-yl)-1-(triisopropylsilyl)pyrrolu.

5

Nukleární magnetická rezonance NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,11 (t, 3H), 2,09 (kvintet, 2H), 1,70 (septet, 3H), 1,14 (d, 18H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 430 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

10

Elementární analýza: výpočet pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}\cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$  (%) – C 65,71, H 8,27, N 3,19, nalezené hodnoty (%) – C 65,51, H 8,14, N, 2,83.

## 15      Příklad 131

Příprava prekurzoru sloučeniny 8b

Dimethyl-[1-(triisopropylsilyl)-1,6,7,8-tetrahydrocyklopent[g]indol-4,5-dikarboxylát]

20

Směs 2-(cyklopenten-1-yl)-1-(triisopropylsilyl)pyrrolu a 3-(cyklopenten-1-yl)-1-(triisopropylsilyl)pyrrolu 2:1 (1,16 g, 4,01 mmol) a diethyl-fumarátu (0,75 g, 4,36 mmol) se zahřívá pod atmosférou dusíku na teplotu 150 °C po dobu 64 h s obdržením surového Dielsova-Alderova aduktu ve formě jantarově zbarvené olejovité kapaliny. Čistý Dielsův-Alderův adukt lze izolovat chromatografií na silikagelu (hexan/ether 90:10).

25

Nukleární magnetická rezonance NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,68 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,95 (d, 1H), 2,91 (t, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,48 (septet, 3H), 1,30 (2t, 6H), 1,27 (d, 9H), 1,07 (d, 9H).

30

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 462 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

DDQ (2,2 g, 9,7 mmol) se přidá ve třech dílech k benzenovému roztoku (16 ml) surového Dielsova-Alderova aduktu při teplotě 50 °C, až nezbyvá žádná výchozí látka (podle chromatografie na tenké vrstvě a nukleární magnetické rezonance). Po 8 h se směs zfiltruje Celitem®. Sraženina se promyje benzenem a filtrát se odpaří s obdržením 1,52 g černé tuhé látky. Ta se dělí chromatograficky na silikagelu (hexan/ether 15:85 až 20:80) s obdržením produktu (380 mg, výtěžek 21 %, výtěžek 35 % z 2-izomeru) ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

35

Nukleární magnetická rezonance NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,40 (2q, 4H), 3,20 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,17 (kvintet, 2H), 1,67 (septet, 3H), 1,39 (t, 3H), 1,36 (t, 3H), 1,20 (d, 18H).

40

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 458 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

45

Příklad 132

Příprava prekurzoru sloučeniny 8b

50

1,6,7,8-Tetrahydrocyklopent[g]indol-4,5-dikarboxylát

Směs diethyl-[1-(triisopropylsilyl)-1,6,7,8-tetrahydrocyklopent[g]indol-4,5-dikarboxylátu] (400 mg, 0,875 mmol) a 10 M roztoku hydroxidu sodného (0,4 ml) v ethanolu (5 ml) se vaří pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku po dobu 3 h. Rozpouštědlo se odpaří a hnědý zbytek

55

se rozpustí ve vodě a extrahuje 3x etherem. Vodná vrstva se okyselí kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje 3x ethyl–acetátem a spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým s obdržením surového produktu (205 mg, 96 %) ve formě hnědé tuhé látky o teplotě tání 311 až 312 °C.

- 5 Nukleární magnetická rezonance NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,55 (široký s, 2H), 11,37 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,08 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,14 (kvintet, 2H).

Elementární analýza: výpočet pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_4$  (%) – C 63,67, H 4,52, N 5,71, nalezené hodnoty (%) – C 63,15, H 4,46, N 5,39.

10

Hydrolyza dimethylesteru hydroxidem sodným v methanolu vařeném pod zpětným chladičem po dobu 3 d poskytuje tentýž produkt.

- 15 Příklad 133

Příprava prekurzoru sloučeniny 8b

Anhydrid 1,6,7,8–tetrahydrocyklopent[g]indol–4,5–dikarboxylové kyseliny

20

Suspenze dikarboxylové kyseliny (184 mg) v acetanhydridu (3 ml) se zahřívá na teplotu 73 °C po dobu 1 h a poté se ochladí na teplotu 0 °C. Sraženina se oddělí a promyje 2 ml etheru s obdržením produktu ve formě žluté tuhé látky (112 mg, 66 %) o teplotě tání 320 °C (sublimuje).

- 25 Nukleární magnetická rezonance NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  7,80 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 3,30 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,38 (kvintet, 2H).

Příklad 134

30

Příprava prekurzoru sloučeniny 8b

Diethyl–[1–(triisopropylsilyl)–1,6,7,8–tetrahydrocyklopent[g]indol–4,5–dikarboxylát

- 35 Směs 2–(cyklopenten–1–yl)–1–(triisopropylsilyl)pyrrolu a 3–(cyklopenten–1–yl)–1–(triisopropylsilyl)pyrrolu 2:1 (1,16 g, 4,01 mmol) a diethyl–fumarátu (0,75 g, 4,36 mmol) se zahřívá pod atmosférou dusíku na teplotu 150 °C po dobu 64 s obdržením surového Dielsova–Alderova aduktu ve formě jantarově zbarvené kapaliny. Čistý Dielsův–Alderův adukt lze izolovat chromatografií na silikagelu (hexan/ether 90:10).

40

Nukleární magnetická rezonance NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,68 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,95 (d, 1H), 2,91 (t, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,47 (septet, 3H), 1,30 (2t, 6H), 1,27 (d, 9H), 1,07 (d, 9H).

- 45 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 462 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

- DDQ (2,2 g, 9,7 mmol) se přidá ve třech dílech k benzenovému roztoku (16 ml) surového Dielsova–Alderova aduktu při teplotě 50 °C, až nezůstává žádná výchozí látka (podle chromatografie na tenké vrstvě a nukleární magnetické rezonance). Po 8 h se směs zfiltruje Celitem®. Sraženina se promyje benzenem a filtrát se odpaří s obdržením 1,52 g černé tuhé látky. Ta se dělí chromatograficky na silikagelu (hexan/ether 15:85 až 20:80) s obdržením produktu (380 mg, výtěžek 21 %, výtěžek 35 % z 2–izomeru) ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

50

Nukleární magnetická rezonance NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,40 (2q, 4H), 3,20 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,17 (kvintet, 2H), 1,67 (septet, 3H), 1,39 (t, 3H), 1,36 (t, 3H), 1,20 (d, 18H).

5 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 458 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Příklad 135

10 Příprava prekursoru sloučeniny 8b

##### 1,6,7,8-Tetrahydrocyklopent[g]indol-4,5-dikarboxylát

15 Směs diethyl-[1-(triisopropylsilyl)-1,6,7,8-tetrahydrocyklopent[g]indol-4,5-dikarboxylátu] (400 mg, 0,875 mmol) a 10 M roztoku hydroxidu sodného (0,4 ml) v ethanolu (5 ml) se vaří pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku po dobu 3 h. Rozpouštědlo se odpaří a hnědý zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje 3x etherem. Vodná vrstva se okyselí kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje 3x ethyl-acetátem a spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým s obdržením surového produktu (205 mg, 96 %) ve formě hnědé tuhé látky o teplotě tání 311 až 312 °C.

20 Nukleární magnetická rezonance NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  12,55 (široký s, 2H), 11,37 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,08 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,14 (kvintet, 2H).

25 Elementární analýza: výpočet pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_4$  (%) – C 63,67, H 4,52, N 5,71, nalezené hodnoty (%) – C 63,15, H 4,46, N 5,39.

Hydrolyza dimethylesteru hydroxidem sodným v methanolu vařeném pod zpětným chladičem po dobu 3 d poskytuje tentýž produkt.

30

#### Příklad 136

##### Příprava sloučeniny 8b

35 1,6,7,8-Tetrahydrocyklopent[g]indol-4,5-dikarboxylátimid

40 Směs hexamethyldisilazanu (1,38 ml, 1,06 g, 6,56 mmol) a methanolu (0,135 ml, 107 mg, 3,33 mmol) se přidá k anhydridu 1,6,7,8-tetrahydrocyklopent[g]indol-4,5-dikarboxylové kyseliny rozpuštěnému v dimethylformamidu (3 ml). Směs se zahřívá na teplotu 73 °C po dobu 4 h a poté se ochladí. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se míchá se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina se oddělí a promyje ethyl-acetátem s obdržením produktu (132 mg, výtěžek 88 %) ve formě žluté tuhé látky o teplotě tání vyšší než 350 °C.

45 Nukleární magnetická rezonance NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,81 (široký s, 1H), 10,71 (široký s, 1H), 7,67 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,18 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,22 (kvintet, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/z 225 ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup>.

50 Elementární analýza: výpočet pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$  (%) – C 67,94, H 4,46, N 12,19, nalezené hodnoty (%) – C 67,81, H 4,50, N 12,04.

#### Příklad 137

55 Příprava sloučeniny 8c

## 3-Brom-1,6,7,8-tetrahydrocyklopent[g]indol-4,5-dikarboxylátimid

Perbromid pyridinium-bromidu (60 mg, 0,187 mmol) se přidá k suspenzi 1,6,7,8-tetrahydro-  
cyklopent[g]indol-4,5-dikarboxylátimidu (40 mg, 0,177 mmol) v dimethylformamidu oddělí,  
5 promyje vodou a vysuší s obdržením produktu (54 mg, výtěžek 100 %) ve formě žluté tuhé látky  
o teplotě tání vyšší než 350 °C.

Nukleární magnetická rezonance NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,18 (široký s, 1H), 10,71 (široký s, 1H), 7,83  
(d, 1H), 3,18 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,22 (kvintet, 2H).

10 Hmotnostní spektrometrie MS m/z 303 a 305 ( $\text{M-H}$ )<sup>-</sup>.

Elementární analýza: výpočet pro  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$  (%) – C 51,17, H 2,97, N 9,18, Br 26,19, naleze-  
né hodnoty (%) – C 50,91, H 3,19, N 8,99, Br 26,40.

15

## Příklad 138

## Příprava sloučeniny 8d

20

## 3-Kyano-1,6,7,8-tetrahydrocyklopent[g]indol-4,5-dikarboxylátimid

Směs 3-brom-1,6,7,8-tetrahydrocyklopent[g]indol-4,5-dikarboxylátimidu (36 mg) a kyanidu  
měďného (31 mg) v dimethylformamidu (0,4 ml) se zahřívá na teplotu 155 °C po dobu 4 h a  
25 ochladí na teplotu 20 °C. Šedá sraženina obsahující produkt a soli mědi se chromatografuje na  
silikagelu (2 x 0,5 cm) dimethylformamidem. Odpařený eluát se vaří s vodou po dobu 5 min a  
poté se oddělí zlatě zbarvená sraženina. Výtěžek je 8 mg, 27 %, teplota tání vyšší než 350 °C.

30 Nukleární magnetická rezonance NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,86 (široký s, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,55 (s,  
1H), 3,17 (m, 4H), 2,24 (kvintet, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/z 250 ( $\text{M-H}$ )<sup>-</sup>.

Další produkt se eluuje dimethylsulfoxidem.

35

Elementární analýza: výpočet pro  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1,2 \text{ H}_2\text{O}$  (%) – C 61,63, H 4,21, N 15,40, nalezené  
hodnoty (%) – C 61,33, H 3,60, N 14,93.

40 Příklad 139

## Příprava sloučeniny 8e

## 1,6,7,8-Tetrahydrocyklopent[g]indol-4,5-dikarboxyláthydrazid

45

Dimethyl-[1-(triisopropylsilyl)-1,6,7,8-tetrahydrocyklopent[g]indol-4,5-dikarboxylát (34 mg,  
0,079 mmol) a hydrazinhydrát (83 mg, 1,23 mmol) se vaří v ethanolu pod zpětným chladičem  
(0,6 ml) po dobu 24 h. Po odpaření rozpouštědla se zbytek suspenduje v ethyl-acetátu, promyje  
vodou, 1 M roztokem kyseliny chlorovodíkové a nasyceným roztokem chloridu sodného a poté  
50 se vysuší. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se suspenduje v chloroformu s obdržením sraženiny  
produktu (2 mg, výtěžek 10 %), teplota tání vyšší než 250 °C.

Nukleární magnetická rezonance NMR ( $\text{acetone-d}_6$ )  $\delta$  7,56 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,60 (t, 2H),  
3,19 (t, 3H), 2,86 (široký s, 2H), 2,23 (kvintet, 2H).

55

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/z$  242 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Příklad 139a až 139b

Údaje pro sloučeniny 8f až 8g

Tabulka 15

| Příklad | Slouč. | Hm. spektr. (m/e)                  |
|---------|--------|------------------------------------|
| 139a    | 8f     | 383,385,387 ( $M-H$ ) <sup>-</sup> |
| 139b    | 8g     | 250 ( $M-H$ ) <sup>-</sup>         |

Příklad 139c

Příprava sloučeniny 8h

2-(1-Cyklopentenyl)-1-azaindol (500 mg, 2,72 mmol), maleinimid (527 mg, 5,44 mmol) a bromid ytterbitý (113 mg) v toluenu (10 ml) se míchá za varu pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku po dobu 1,5 h. Po ochlazení na teplotu místnosti se produkt oddělí, promyje methanolem a vysuší s obdržením 420 mg (55 %). Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  380 ( $M-1$ ). Tetrahydrokarbazolový meziprodukt (20 mg, 0,07 mmol) se suspenduje v kyselině octové, přidá se DDQ (80 mg, 0,36 mmol) a směs se udržuje na teplotě 55 °C po dobu 12 h. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se trituruje methanolem a získá se produkt v množství 16 mg (84 %) ve formě červenavé tuhé látky.

Nukleární magnetická rezonance <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,50 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,0 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 3,21 (m, 4H), 2,28 (široký m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  276 ( $M-H$ ).

Příklad 139d

Příprava sloučeniny 8i

Sloučenina 8h (200 mg) a jodmethan (2 ml) v dimethylformamidu (10 ml) se zahřívá v zatavené reakční trubici při teplotě 110 °C po dobu 3 h. Po ochlazení směsi na teplotu místnosti se produkt vysráží přidávkem diethyletheru, oddělí a vysuší s obdržením 300 mg (100 %) sloučeniny 8i.

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/z$  294 ( $M+H$ ).

Příklad 139e

Příprava sloučeniny 8j

K roztoku z příkladu 1 (100 mg, 0,36 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá hydrid boritý/tetrahydrofuran (1 ml 1 M roztoku) s následujícím zahříváním po dobu 2 h při teplotě 60 °C. Přidají se další 2 ml hydridu boritého/tetrahydrofuranu a zahřívání pokračuje po dobu 12 h. Roztok se odpaří za sníženého tlaku na tuhou látku. Ke zbytku se přidá 2N roztok kyseliny chlorovodíkové a směs se míchá po dobu 2 h. Produkt se oddělí a vysuší s obdržením 35 mg (39 %) bílé tuhé látky.

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 249 (M+H).

#### Příklad 139f

#### Příprava sloučeniny 8k

Sloučenina 8k se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 139c s obdržením sloučeniny podle nadpisu.

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 301 (M+H).

#### Příklad 140

#### Příprava prekursoru sloučeniny 11a

Ethyl-[4-kyano-1,2,3,10-tetrahydrocyklopenta[a]karbazol-5-karboxylát]

DDQ (39 mg, 0,17 mmol, 220 molárních %) se přidá k roztoku ethyl-[4-kyano-1,2,3,4,5,10-hexahydrocyklopenta[a]karbazol-5-karboxylátu] (24 mg, 0,078 mmol) v toluenu (12 ml). Roztok ihned zhnědne a míchá se při teplotě 20 °C po dobu 1,5 h. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v ethyl-acetátu a promyje zředěným vodným roztokem kyseliny askorbové a dvakrát nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Odpaření rozpouštědla poskytuje surový produkt (21 mg), který se překrystaluje z ethyl-acetátu s obdržením produktu (9 mg, výtěžek 38 %) ve formě béžové tuhé látky o teplotě tání 229 až 231 °C.

Nukleární magnetická rezonance NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 4,64 (q, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,36 (kvintet, 2H), 1,54 (t, 3H).

#### Příklad 141

#### Příprava sloučeniny 11a

5,7,8,9,10,11-Hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4-c]karbazol-5(6)-on

Ethyl-[4-kyano-1,2,3,10-tetrahydrocyklopenta[a]karbazol-5-karboxylát] (14 mg) v dimethylformamidu (1,6 ml) se hydrogenuje při tlaku 380 kPa na Raneyově niklu W2 (150 mg) po dobu 2,5 d. Katalyzátor se odfiltruje a dimethylformamid se odpaří ve vakuu s obdržením produktu (12 mg, výtěžek 100 %) ve formě světle hnědých krystalů. Vzorek se překrystaluje z dimethylformamidu, vaří s ethanolem, ochladí a zfiltruje s obdržením produktu ve formě bělavé tuhé látky o teplotě tání vyšší než 300 °C.

Nukleární magnetická rezonance NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,45 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,30 (kvintet, 2H).

Elementární analýza: výpočet pro  $C_{17}H_{14}N_2O$  (%) – C 77,84, H 5,38, N 10,68, nalezené hodnoty (%) – C 77,40, H 5,66, N 10,49.

5      Příklad 142

Příprava sloučeniny 11b

5,7,8,9,10,11–Hexahydrocyklopent[a]pyrrolo[3,4–c]karbazol–5(6H),7(8H)–dion

10

Připraví se z 2–(cyklohexen–1–yl)indolu způsobem podobným způsobu popsanému pro přípravu sloučeniny 5a.

15

Nukleární magnetická rezonance NMR (DMSO– $d_6$ )  $\delta$  11,73 (široký s, 1H), 10,90 (široký s, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 3,22 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 1,90 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 289 (M–H) $^-$ .

20      Příklad 143

Příprava sloučeniny 11c

9–Ethyl–8–propyl–5,7–dihydropyrrolo[3,4–c]karbazol–5(6H),7(10H)–dion

25

Připraví se z 2–(hept–3–en–3–yl)indolu podle obecného způsobu popsaného pro přípravu 8,9–dimethyl–5,6,7,10–tetrahydropyrrolo[3,4–c]karbazol–7(6H)–onu. Purifikuje se preparativní chromatografií na tenké vrstvě (10 % methanolu v dichlormethanu) s obdržením 38 mg (40 %) produktu.

30

Nukleární magnetická rezonance  $^1H$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  11,77 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 3,10 – 3,30 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 1,16 (t, 3H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 305 (M–H) $^-$ .

35

Příklad 144

Příprava sloučeniny 11d

40

Sloučenina 11d se připraví z 2–(cyklohexen–1–yl)–1–methylinдолu způsobem podobným způsobu popsanému pro přípravu sloučeniny 1a. Teplota tání je 242 °C.

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 303 (M–H) $^-$ .

45

Příklad 145

Příprava sloučeniny 11f

50

5,7,10,11–Tetrahydrofuran[a–3,2]pyrrolo[3,4–c]karbazol–5(6H),7(9H)–dion

Připraví se z 2–(2,3–dihydrofuran–4–yl)indolu obecným způsobem popsaným pro přípravu 8,9–dimethyl–5,6,7,10–tetrahydropyrrolo[3,4–c]karbazol–7(6H)–onu. Purifikuje se preparativní chro-



matografií na tenké vrstvě (10 % methanolu v dichlormethanu) s obdržením 0,15 mg (zhruba 1 %) produktu.

5 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  9,08 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,30 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 277 (M-H) $^-$ .

#### 10 Příklad 146

Příprava sloučeniny 11g

5,7-Dihydrorofuran[a-3,2]pyrrolo[3,4-c]karbazol-5(6H),7(9H)-dion

15 Připraví se z 2-furan-3-yl)indolu obecným způsobem popsaným pro přípravu 8,9-dimethyl-5,6,7,10-tetrahydropyrrolo[3,4-c]karbazol-7(6H)-onu. Purifikuje se preparativní chromatografií na tenké vrstvě (10 % methanolu v dichlormethanu) s obdržením 0,57 mg (zhruba 1 %) produktu.

20 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,26 (t, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS m/e 275 (M-H) $^-$ .

25

#### Příklad 147

Příprava sloučeniny 12a

30 K roztoku indolu (10,72 g, 92,5 mmol) v tetrahydrofuranu (400 ml) se při teplotě  $-78^\circ\text{C}$  přidá 2,0 M roztok n-butyllithia (48,0 ml, 96 mmol). Po míchání po dobu 25 min se zavádí do roztoku oxid uhličitý po dobu 12 min. Směs se ohřeje na teplotu místnosti a rozpouštědlo (a přebytečný oxid uhličitý) se odstraní snížením objemu na 50 % odpařováním na rotačním zařízení. Přidá se další tetrahydrofuran (200 ml) a roztok se ochladí na teplotu  $-78^\circ\text{C}$  před přidavkem 1,7 M terc-butyllithia (54 ml, 91,8 mmol). Po míchání po dobu 2 h se přidá roztok benzyl-(4-oxo-1-piperidinkarboxylátu) (23,3 g, 99,9 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml). Po 1 h se reakce ukončí vodou (10 ml) a směs se vylíje do 10% vodného roztoku chloridu amonného (200 ml). Směs se extrahuje ethyl-acetátem a organická vrstva se oddělí a promyje nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení síranem hořečnatým následuje odpaření na rotačním zařízení s obdržením 40 tuhé látky, která se trituruje etherem (3 x 25 ml) a poskytuje odpovídající alkohol (18,5 g, 57 %).

45 K roztoku výše popsaného aduktu (11,2 g, 32,0 mmol) v acetonu (300 ml) se přidá 2 N roztok kyseliny chlorovodíkové (2,0 ml). Po míchání po dobu 3 h se přidá další 2 N roztok kyseliny chlorovodíkové (1 ml). Po 1 h se přidá nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného a objem rozpouštědla se zmenší odpařením na rotačním zařízení. Zbytek se extrahuje dichlormethanem, promyje vodou a vysuší síranem sodným. Po filtraci se rozpouštědlo odstraní odpařením na rotačním zařízení a zbytek se trituruje etherem s obdržením odpovídajícího dienu ve formě bílé tuhé látky (9,5 g, 89 %).

50 Směs dienu popsaného výše (1,02 g, 3,1 mmol) a maleinimidu (0,59 g, 6,1 mmol) v xylenu (20 ml) se vaří pod zpětným chladičem po dobu 18 h. Vychlazená směs se zfiltruje a tuhá látka se postupně promyje vodou (3 x 20 ml), etherem (3 x 5 ml) a další vodou (3 x 10 ml). Po vysušení ve vakuu se získá cykloadukt, 1,35 g (100 %).

Směs cykloaduktu získaného výše (325 mg, 0,76 mmol) a 10% palladia na uhlíku (375 mg) ve směsi diethynglykol/diethylether (10 ml) se vaří pod zpětným chladičem po dobu 3 h. Ochlazená směs se zfiltruje vrstvou celitu a filtrační koláč se promyje dimethylformamidem (3 x 15 ml). Filtrát se odpaří do sucha a výsledný zbytek se trituruje etherem s obdržením sloučeniny podle  
 5 nadpisu (175 mg, 81 %) ve formě světle zeleného prášku.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,2 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,92 (d,  $J = 7,9$ , 1H), 8,81 (d,  $J = 5,8$ , 1H), 8,51 (d,  $J = 5,8$ , 1H), 7,78 (d,  $J = 7,9$ , 1H), 7,60 (app. t,  $J = 7,3$ , 1H), 7,41 (app. t,  $J = 7,3$ , 1H).

10 Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  288 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Příklad 148

##### 15 Příprava sloučeniny 12b

Směs imidu 12a (28,5 mg, 0,10 mmol), práškového cínu (31,2 mg, 0,26 mmol), kyseliny octové (4 ml) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (2 ml) se vaří pod zpětným chladičem. Po 20 h se přidá další cín (42,5 mg, 0,35 mmol) a další se přidá po 26 h (65,0 mg, 55 mmol). Roztok se  
 20 dekantuje a kovový zbytek se promyje dimethylformamidem. Supernatant se odpaří a trituruje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Výsledná tuhá látka se suspenduje v dimethylsulfoxidu a zfiltruje. Filtrát se extrahuje ethyl-acetátem a promyje vodou (3 x 10 ml) a vysuší síranem hořečnatým. Po filtraci se rozpouštědlo odpaří na rotačním odpařovacím zařízení  
 25 a zbytek se trituruje etherem s obdržením směsi laktamů (1,1 mg, 4 %).

Nukleární magnetická rezonance NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,0 (široký s, 1H), 1,4 (s, 0,65H), 10,13 (s, 0,35H), 8,88 (d, 0,35H), 8,70 (m, 1,65H), 8,51 (d, 0,35H), 8,44 (d, 0,65H), 8,27 (d, 0,35H), 8,11 (d, 0,65H), 7,76 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,97 (s, 2H).

30 Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  274 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Příklad 149

##### 35 Příprava sloučeniny 12c

K směsi hydroxylaktamu 12d (5,2 mg, 0,018 mmol) v dichlormethanu (4 ml) se přidá  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (123  $\mu\text{l}$ ) a kyselina trifluoroctová (297  $\mu\text{l}$ ). Směs se míchá po dobu 20 h a rozpouštědlo se odstraní opakovaným odpařením na rotačním zařízení s isopropanolem. Triturace etherem poskytuje  
 40 laktamový produkt (2,3 mg, 45 %).

Nukleární magnetická rezonance NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,90 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,44 (d,  $J = 5,65$ , 1H), 8,11 (d,  $J = 7,8$ , 1H), 7,76 (d,  $J = 8,3$ , 1H), 7,53 (m, 1H), 7,34 (m, 1H),  
 45 4,97 (s, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  274 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 50 Příklad 150

##### Příprava sloučeniny 12d

Ke směsi imidu 12a (28,5 mg, 0,10 mmol) v acetonu (7 ml) se přidá isopropyljodid (200  $\mu\text{l}$ ). Po  
 55 míchání přes noc se rozpouštědlo odpaří na rotačním zařízení a zbytek se vyjme methanolem (10

ml) a zpracuje natriumborohydridem (22,4 mg, 0,59 mmol). Po míchání přes noc se reakce ukončí 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (5 ml) a směs se zahřeje na teplotu 50 °C. Zneutralizuje se vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, extrahuje ethyl–acetátem, promyje postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Po zfiltrování se rozpouštědlo odpaří na rotačním zařízení a zbytek se purifikuje preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií směsí acetonitril/voda s obsahem 0,1 % kyseliny trifluoroctové s obdržením hydroxylaktamového produktu (7,0 g, 25 %).

Nukleární magnetická rezonance  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO– $d_6$ )  $\delta$  170,5, 148,6, 145,3, 144,0, 140,1, 136,6, 126,7, 124,5, 123,8, 121,0, 117,4, 116,1, 116,0, 115,8, 112,4, 78,3.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO– $d_6$ )  $\delta$  12,90 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,37 (d,  $J$  = 7,9, 1H), 7,73 (d,  $J$  = 8,2, 1H), 7,52 (app. t,  $J$  = 7,4, 1H), 7,33 (app t,  $J$  = 7,4, 1H), 6,63 (d,  $J$  = 10,0, 1H), 6,40 (d,  $J$  = 10,0, 1H).

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  290 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  a  $m/e$  273 ( $\text{M}-\text{OH}$ ) $^+$ .

#### Příklad 151

##### Příprava sloučeniny 12e

K imidové směsi 12a (50,1 mg, 0,17 mmol) v acetonitrilu (5,0 ml) se přidá ethyl–akrylát (50  $\mu\text{l}$ ) a DBU (50  $\mu\text{l}$ ). Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 20 h, ochladí a zředí vodou (10 ml). Získaná tuhá látka se oddělí filtrací a promyje 50% vodným ethanolem (2 x 5 ml) a 95% ethanolem (3 x 1 ml) a vysuší ve vakuu (32 mg, 49 %).

Nukleární magnetická rezonance  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO– $d_6$ )  $\delta$  171,1, 169,3, 168,8, 149,2, 145,3, 140,7, 138,7, 129,2, 128,1, 125,6, 124,7, 121,8, 121,2, 121,0, 118,3, 116,2, 114,6, 112,8, 60,7, 34,0, 33,2, 14,4.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO– $d_6$ )  $\delta$  13,90 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,83 (d,  $J$  = 8,0, 1H), 8,76 (d,  $J$  = 5,8, 1H), 8,42 (d,  $J$  = 5,8, 1H), 7,73 (d,  $J$  = 8,0, 1H), 7,59 (app. t,  $J$  = 7,2, 1H), 7,39 (app. t,  $J$  = 7,2, 1H), 4,00 (q,  $J$  = 7,1, 2H), 3,88 (t,  $J$  = 7,0, 2H), 2,73 (t,  $J$  = 7,0, 2H), 1,07 (t,  $J$  = 7,1, 3H).

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  388 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Příklad 152

##### Příprava sloučeniny 12f

K roztoku imidu 12a (28,9 mg, 0,1 mmol) v dimethylformamidu (2,0 ml) se přidá hydrid sodný (60 %, 5,1 mg, 0,13 mmol). Po míchání po dobu 15 min se přidá (3–brompropoxy)–terc–butyldimethylsilan (30  $\mu\text{l}$ ) a reakční směs se zahřívá na teplotu 50 °C po dobu 2 h. Roztok se ochladí, vylije do 10% vodného roztoku chloridu amonného (10 ml) a extrahuje ethyl–acetátem. Organická vrstva se oddělí a promyje postupně vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem sodným. Po filtraci se rozpouštědlo odpaří na rotačním zařízení a zbytek se vyjme methanolem (10 ml) a zpracuje acetylchloridem (90  $\mu\text{l}$ ). Po 1 h se rozpouštědlo odpaří na rotačním zařízení a zbytek se trituruje etherem (2 x 1 ml) a suší ve vakuu (21,7 mg, 57 %).

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,54 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,89 (d,  $J = 9,5$ , 1H), 8,84 (d,  $J = 6,7$ , 1H), 8,71 (d,  $J = 6,7$ , 1H), 7,77 (d,  $J = 8,2$ , 1H), 7,43 (app. t,  $J = 7,2$ , 1H), 5,00 (m, 1H), 3,72 (t,  $J = 7,0$ , 2H), 3,48 (d,  $J = 7,0$ , 2H), 1,82 (p,  $J = 7,4$ , 2H).

5 Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  404 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

#### Příklad 153

10 Příprava sloučeniny 12g

K roztoku imidu 12a (28,9 mg, 0,1 mmol) v dimethylformamidu (2,0 ml) se přidá hydrid sodný (60 %, 5,1 mg, 0,13 mmol). Po míchání po dobu 15 min se přidá (3-brompropoxy)-terc-butyldimethylsilan (30  $\mu\text{l}$ ) a reakční směs se zahřívá na teplotu 50  $^\circ\text{C}$  po dobu 2 h. Roztok se ochladí, vylije do 10% vodného roztoku chloridu amonného (10 ml) a extrahuje ethyl-acetátem. Organic-  
 15 ká vrstva se oddělí a promyje postupně vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem sodným. Po filtraci se rozpouštědlo odpaří na rotačním zařízení a zbytek se vyjme methanolem (10 ml) a zpracuje acetylchloridem (90  $\mu\text{l}$ ). Po 1 h se rozpouštědlo odpaří na rotačním zařízení a zbytek se trituruje etherem (2 x 1 ml) a suší ve vakuu (6,5 mg, 20 %).

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,51 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,93 (d,  $J = 8,8$ , 1H), 8,81 (d,  $J = 5,7$ , 1H), 8,52 (d,  $J = 5,7$ , 1H), 7,79 (d,  $J = 8,8$ , 1H), 7,62 (app. t,  $J = 7,2$ , 1H), 7,43 (app. t,  $J = 7,2$ , 1H), 4,87 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,67 (m, 2H).

25 Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  332 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Příklad 154

30

Příprava sloučeniny 12h

K roztoku imidu 12a (28,9 mg, 0,1 mmol) v dimethylformamidu (2,0 ml) se přidá hydrid sodný (60 %, 5,2 mg, 0,13 mmol). Po míchání po dobu 15 min se přidá ethyl-bromacetát (14  $\mu\text{l}$ ) a re-  
 35 akční směs se zahřívá na teplotu 60  $^\circ\text{C}$  po dobu 1 h. Přidá se další hydrid sodný (5,8 mg) a poté další ethyl-bromacetát (15  $\mu\text{l}$ ). Tato směs se míchá při 60  $^\circ\text{C}$  po dobu 1 h. Roztok se ochladí, vylije do 10% vodného roztoku chloridu amonného (10 ml) a extrahuje ethyl-acetátem. Organic-  
 40 ká vrstva se oddělí a promyje postupně vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem sodným. Po filtraci se rozpouštědlo odpaří na rotačním zařízení a zbytek se vyjme methanolem (2 x 1 ml). Produkt se a suší ve vakuu (18,2 mg, 48 %).

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,35 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,83 (d,  $J = 5,9$ , 1H), 7,79 (d,  $J = 8,2$ , 1H), 7,63 (app. t,  $J = 8,2$ , 1H), 7,43 (app. t,  $J = 8,2$ , 1H), 4,51 (s, 2H),  
 45 4,14 (q,  $J = 7,1$ , 2H), 1,20 (t,  $J = 7,1$ , 3H).

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  374 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

50 Příklad 155

Příprava sloučeniny 12i

K roztoku imidu 12a (28,9 mg, 0,1 mmol) v dimethylformamidu (2,0 ml) se přidá hydrid sodný (60 %, 12,8 mg, 0,32 mmol). Po míchání po dobu 15 min se přidá hydrochlorid 2-pikolylochloridu (19,6 mg, 0,12 mmol) a reakční směs se zahřívá na teplotu 65 °C po dobu 3 h. Roztok se ochladí, vylíje do 10% vodného roztoku chloridu amonného (10 ml) a produkt se oddělí filtrací. Po promytí vodou (5 ml) a methanolem (2 x 1 ml) se produkt suší ve vakuu (20,5 mg, 54 %).

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,38 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,87 – 8,80 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,61 (app. t,  $J = 7,4$ , 1H), 7,47 (d,  $J = 7,7$ , 1H), 7,39 (app. t,  $J = 7,4$ , 1H), 7,25 (app. t,  $J = 5,4$ ), 4,99 (s, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  379 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Příklad 156

Příprava sloučeniny 12j

K roztoku esteru 12e (2,1 mg, 0,05 mmol) v ethanolu (4,0 ml) se přidá 1 N roztok hydroxidu sodného (300  $\mu\text{l}$ ) a směs se zahřívá na teplotu 70 °C po dobu 0,5 h. Po vychlazení reakční směsi se rozpouštědlo odpaří na rotačním zařízení. Zbytek se vyjme vodou (1 ml) a okyselí na pH 3 1 N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Rozpouštědlo se odpaří na rotačním zařízení a zbytek se trituruje vodou. Produkt se vysuší ve vakuu (1,1 mg, 56 %).

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,78 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,78 – 8,53 (m, 2H), 8,39 (d,  $J = 5,5$ , 1H), 8,14 (d,  $J = 7,9$ , 1H), 7,70 (d,  $J = 7,9$ , 1H), 7,49 (app. t,  $J = 7,8$ , 1H), 7,25 (app. t,  $J = 7,8$ , 1H), 3,54 (t,  $J =$ , 2H), 2,57 (t,  $J = 7,1$ , 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  360 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Příklad 157

Příprava sloučeniny 12k

Ke směsi imidu 12a (28,9 mg, 0,1 mmol) v acetonitrilu (5,0 ml) se přidá akrylonitril (50  $\mu\text{l}$  a DBU (5  $\mu\text{l}$ ). Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 15 h, ochladí a zředí vodou (10 ml). Tuhý produkt se oddělí filtrací a promyje 50% vodným ethanolom (2 x 5 ml) a 95% ethanolom (3 x 1 ml). Filtrát se odpaří a trituruje vodou (2 x 1 ml) a etherem (2 x 1 ml) a vysuší ve vakuu (4,0 mg, 12 %).

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,3 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,93 (d,  $J = 7,9$ , 1H), 8,83 (d,  $J = 5,8$ , 1H), 8,53 (d,  $J = 5,8$ , 1H), 7,80 (d,  $J = 7,9$ , 1H), 7,63 (app. t,  $J = 7,2$ , 1H), 7,44 (app. t,  $J = 7,2$ , 1H), 3,97 (t,  $J = 7,1$ , 2H), 3,00 (t,  $J = 7,0$ , 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  341 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Příklad 158

Příprava sloučeniny 12l a 12m

K roztoku imidu z příkladu 12a (28,6 mg, 0,1 mmol) v dimethylformamidu (2,0 ml) se přidá hydrid sodný (60 %, 5,0 mg, 0,13 mmol). Po míchání po dobu 15 min se přidá p-terc-butyldimethylsiloxybenzylchlorid (29,7 mg) a reakční směs se zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 4 h. Roztok se

ochladí, nalije do vody (5 ml) a zfiltruje. Tuhá látka se vyjme methanolem (10 ml) a zpracuje acetylchloridem (50  $\mu$ l). Po 1 h se rozpouštědlo odpaří na rotačním zařízení a zbytek se trituruje methanolem (2 x 1 ml) s obdržením monoalkylovaného produktu (12l), který se vysuší ve vakuu (8,9 mg, 23 %).

5

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,24 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,88 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 8,78 (s, 1H), 8,47 (d,  $J = 5,7$ , 1H), 7,75 (d,  $J = 8,2$ , 1H), 7,60 (app. t,  $J = 7,8$ , 1H), 7,40 (app. t,  $J = 7,8$ , 1H), 7,21 (d,  $J = 8,2$ , 2H), 6,69 (d,  $J = 8,2$ , 2H), 4,72 (s, 2H).

10

Odpaření methanolových promývacích podílů poskytuje zbytek, který se frakcionuje preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií (45% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluorotové) s obdržením dialkylovaného produktu (12m, 8,2 mg, 16 %).

15

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,28 (s, 1H), 9,36 (s, 2H), 9,14 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (d,  $J = 5,7$ , 1H), 7,93 (d,  $J = 8,4$ , 1H), 7,66 (app. t,  $J = 7,4$ , 1H), 7,49 (app. t,  $J = 7,4$ , 1H), 7,22 (d,  $J = 8,2$ , 2H), 6,83 (d,  $J = 8,2$ , 2H), 6,69 (d,  $J = 8,2$ , 2H), 6,61 (d,  $J = 8,2$ , 2H), 6,15 (s, 2H), 4,75 (s, 2H).

20

#### Příklad 159

##### Příprava sloučeniny 12n

Způsob popsáný pro 12a se opakuje s použitím 5-methylindolu místo indolu.

25

Nukleární magnetická rezonance  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  171,3, 170,6, 149,3, 145,1, 139,0, 138,8, 130,6, 130,2, 129,4, 125,8, 124,4, 121,6, 121,1, 116,2, 114,2, 112,3, 21,6.

30

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,07 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,75 (d,  $J = 5,8$ , 1H), 8,63 (s, 1H), 8,44 (d,  $J = 5,8$ , 1H), 7,61 (d,  $J = 8,3$ , 1H), 7,39 (d,  $J = 8,3$ , 1H), 2,50 (s, 3H).

35

#### Příklad 160

##### Příprava sloučeniny 12o

Příprava popsaná pro sloučeninu 12a se provede se 7-methylindolem místo indolu s obdržením sloučeniny 12o.

40

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,37 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,69 (d,  $J = 5,7$ , 1H), 8,63 – 8,50 (m, 2H), 7,29 (d,  $J = 6,9$ , 1H), 7,20 (app. t,  $J = 7,6$ , 1H), 2,53 (s, 3H).

45

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  302 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Příklad 161

50

##### Příprava sloučeniny 12p

Ke směsi imidu 12a (496 mg, 1,73 mmol) v dimethylformamidu (30 ml) se přidá NBS (341 mg, 192 mmol) a reakční směs se zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 2 h. Přidá se další NBS (85 mg, 0,48 mmol) a zahřívání pokračuje po dobu 1 h. Přidá se další NBS (25 mg, 0,14 mmol) a zahřívá-

vání pokračuje po dobu 1 h. Reakční směs se ochladí a rozpouštědlo se odpaří na rotačním zařízení. Zbytek se trituruje 95% ethanolem (3 x 10 ml) a vysuší ve vakuu 479 mg, 76 %).

5 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,25 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,6, 1H), 8,38 (d, J = 5,6, 1H), 7,64 (s, 2H).

#### Příklad 162

##### 10 Příprava sloučeniny 12q

Směs bromidové sloučeniny 12p (17,1 mg, 0,047 mmol), bis(trifenylfosfin)palladiumchloridu (3,2 mg, 0,005 mmol), octanu sodného (22,5 mg) a methoxyethanolu (2 ml) se promývá oxidem uhelnatým a zahřívá na teplotu 150 °C po dobu 2 h. Reakční směs se ochladí, zfiltruje vrstvou celitu s použitím methanolu (3 x 1 ml) a filtrát se odpaří na rotačním zařízení. Zbytek se trituruje vodou (3 x 10 ml), vysuší ve vakuu a purifikuje preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií (30% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové, 3,1 mg, 17 %).

20 HPLC (30% MeCN/H<sub>2</sub>O w/0,1% TFA, 3,1 mg).

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,77 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,6, 1H), 8,67 (d, J = 5,6, 1H), 8,21 (d, J = 7,5, 1H), 7,88 (d, J = 7,4, 2H), 4,44 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,34 (s, 3H).

25 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 390 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 163

##### 30 Příprava sloučeniny 12r

Ke směsi imidové sloučeniny 12q (20,1 mg, 0,052 mmol) v tetrahydrofuranu (2 ml) se přidá 2M roztok lithiumborohydridu v tetrahydrofuranu (200  $\mu\text{l}$ ). Po 2 h se reakce ukončí přidáním methanolu a poté vody a dále 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové (5 kapek). Směs se neutralizuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje ethyl-acetátem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří na rotačním zařízení. Zbytek se purifikuje preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií (25% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové, 2,0 mg, 10 %).

40 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,18 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,6, 1H), 8,32 (d, J = 5,6, 1H), 7,97 (d, J = 7,5, 1H), 7,68 (d, J = 7,4, 2H), 6,44 (d, J = 6,5, 1H), 6,33 (d, J = 6,5, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,16 (s, 3H).

45 Hmotnostní spektrometrie MS m/e 392 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 164

##### 50 Příprava sloučeniny 12s

Směs bromidové sloučeniny 12p (21,2 mg, 0,058 mmol), bis(trifenylfosfin)palladiumchloridu (4,6 mg, 0,007 mmol), 2-(tributylstannyl)thiofenu (75  $\mu\text{l}$ ) a dimethylformamidu (2 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 20 h. Reakční směs se ochladí, zfiltruje vrstvou celitu, promyje dimethylformamidem (3 x 1 ml) a filtrát se odpaří na rotačním zařízení. Zbytek se trituruje etherem (3 x 3 ml) a pentanem (10 x 2 ml) a suší ve vakuu (8,1 mg, 38 %).

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,26 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,80 (d,  $J = 5,7$ , 1H), 8,47 (d,  $J = 5,7$ , 1H), 7,91 (d,  $J = 8,3$ , 1H), 7,78 (d,  $J = 8,3$ , 2H), 7,53 (d,  $J = 4,9$ , 1H), 7,48 (d,  $J = 3,0$ , 1H), 7,16 (app t,  $J = 4,2$ , 1H).

5

#### Příklad 165

##### Příprava sloučeniny 12t

- 10 Směs bromidové sloučeniny 12p (21,2 mg, 0,041 mmol), bis(trifenylfosfin)palladiumchloridu (4,6 mg, 0,007 mmol), 2-(tributylstannyl)-1-methylpyrrolu (55  $\mu\text{l}$ ) a dimethylformamidu (2 ml) se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 3 h. Reakční směs se ochladí, zfiltruje vrstvou celitu, promyje dimethylformamidem (3 x 1 ml) a filtrát se odpaří na rotačním zařízení. Zbytek se trituruje etherem (3 x 3 ml) a pentanem (10 x 2 ml) a purifikuje chromatografií (silikagel, 7% methanol v dichlormethanu) (3,8 mg, 25 %).

15

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,26 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,24 (dd, 1H), 6,14 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H).

20

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  367 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Příklad 166

25

##### Příprava sloučeniny 12u

- 30 Směs bromidové sloučeniny 12p (21,2 mg, 0,058 mmol), bis(trifenylfosfin)palladiumchloridu (4,6 mg, 0,007 mmol), 2-(tributylstannyl)pyridinu (100  $\mu\text{l}$ ) a dimethylformamidu (2 ml) se zahřívá na teplotu 110 °C po dobu 12 h. Reakční směs se ochladí, zfiltruje vrstvou celitu, promyje dimethylformamidem (3 x 1 ml) a filtrát se odpaří na rotačním zařízení. Zbytek se purifikuje chromatografií (silikagel, 20% methanol v dichlormethanu), (1,8 mg, 8 %).

- 35 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,18 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,46 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,66 (m, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  365 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

40

#### Příklady 166a až 166d

##### Příprava sloučeniny 12v a 12y

- 45 Následující sloučeniny 12v až 12y se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladech 147 až 166.



Tabulka 16

| Příklad | Slouč. | Hm. spektr. (m/e) |
|---------|--------|-------------------|
| 166a    | 12v    | 402 (M+H)         |
| 166b    | 12w    | 386 (M+H)         |
| 166c    | 12x    | 427 (M+H)         |
| 166d    | 12y    | 385 (M+H)         |

5

## Příklad 166e

Údaje pro sloučeninu 12z

- 10 Sloučenina 12z se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladech 147 až 166.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,4 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,86 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 8,54 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,83 – 7,67 (m, 2H), 7,66 (d,  $J = 15,8$ , 1H), 7,0 (m, 1H), 6,70 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H).

15

## Příklad 166f

Údaje pro sloučeninu 12aa

20

Sloučenina 12aa se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladech 147 až 166.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,5 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,86 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,53 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,0 – 7,3 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,4 (d,  $J = 16,6$  Hz, 1H).

25

## Příklad 166g

- 30 Údaje pro sloučeninu 12ab

Sloučenina 12ab se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladech 147 až 166.

- 35 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,3 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,85 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,54 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 10,1$ , 1H), 7,92 (d,  $J = 16,1$ , 1H), 7,84 – 7,80 (m, 2H), 7,65 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 7,34 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 7,28 (m, 1H).

## Příklad 166h

40

Údaje pro sloučeninu 12ac

Sloučenina 12ac se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladech 147 až 166.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,4 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,86 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,61 – 8,50 (m, 2H), 8,01 (d,  $J = 10,1$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 10,1$ , 1H), 7,80 – 7,25 (m, 5H).

5

#### Příklad 167

##### Příprava sloučeniny 13a

- 10 Ke směsi imidu 12a (28,5 mg, 0,10 mmol) v acetonu (7 ml) se přidá methyljodid (250  $\mu\text{l}$ ). Po míchání přes noc se rozpouštědlo odpaří na rotačním zařízení a zbytek se vyjme methanolem (7 ml) a zpracuje natriumborohydridem (15,2 mg, 0,4 mmol). Po míchání přes noc se reakce ukončí přidáním 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové (5 ml) a směs se zahřeje na teplotu 50 °C. Neutrazuje se vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, extrahuje ethyl-acetátem, promyje postupně vodou a nasyceným roztokem kuchyňské soli a vysuší se síranem hořečnatým. Po filtraci se rozpouštědlo odpaří na rotačním zařízení a zbytek se trituruje etherem (3 x 3 ml) a vysuší ve vakuu (14,9 mg, 49 %).

- 20 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,84 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,74 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,49 (app. t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,25 (app t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,25 – 3,00 (m, 2H), 2,85 – 2,65 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  306 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

25

#### Příklad 168

##### Příprava sloučeniny 13b

- 30 Ke směsi imidu 12a (28,5 mg, 0,10 mmol) v acetonu (7 ml) se přidá benzylbromid (300  $\mu\text{l}$ ). Po míchání přes noc se rozpouštědlo odpaří na rotačním zařízení a zbytek se vyjme methanolem (7 ml) a zpracuje natriumborohydridem (15,2 mg, 0,4 mmol). Po míchání přes noc se reakce ukončí přidáním 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové (5 ml) a směs se zahřeje na teplotu 50 °C. Neutrazuje se vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, extrahuje ethyl-acetátem, promyje postupně vodou a nasyceným roztokem kuchyňské soli a vysuší se síranem hořečnatým. Po filtraci se rozpouštědlo odpaří na rotačním zařízení a zbytek se purifikuje preparativní vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií (45% směs acetonitril/voda s 0,1 % kyseliny trifluoroctové, 6,5 mg, 17 %).

- 40 Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,87 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,74 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,60 – 7,20 (řada m,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,60 – 7,20 (řada m, 8H), 4,05 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,44 – 3,10 (m, 2H), 2,85 – 2,65 (m, 2H).

- 45 Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  382 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Příklad 169

- 50 Příprava sloučeniny 14

- Benzofuran se zpracuje butyllithiem v etheru a poté cyklopentanonem. Výsledný alkohol se dehydratuje kyselinou toluensulfonovou v toluenu s obdržením 2-cyklopenten-1-ylbenzofuranu. Zpracování maleinimidem poskytuje cykloadukt, který se aromatizuje zpracováním tetrachlorchinonem.

55

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,29 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 3,23 (m, 4H), 2,30 (kvintet, 2H).

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  276 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

5

Příklad 169a

Příprava sloučeniny 14a

10

Sloučenina 14a se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 62j s použitím 6-methoxy-2-(1-hydroxycyklopentyl)indolu s obdržením sloučeniny podle nadpisu.

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  305 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^+$ .

15

Příklad 169b

Příprava sloučeniny 14b

20

Sloučenina 14b se připraví způsobem podobným způsobu popsanému v příkladu 62j s použitím 4-methoxy-2-(1-hydroxycyklopentyl)indolu s obdržením sloučeniny podle nadpisu.

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  305 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^+$ .

25

Příklad 170

Příprava sloučeniny 15

30

Tato sloučenina se připraví z benzothiofenu způsobem, který se popisuje pro sloučeninu 14.

Nukleární magnetická rezonance  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,36 (s, 1H), 9,60 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,31 (kvintet, 2H).

35

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  292 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^+$ .

Příklady 170a až 170n

40

Příprava sloučenin 15a až 15n

Karbonátový meziprodukt

Sloučenina 2ao (0,55 g, 1,9 mmol) a bis(4-nitrofenyl)karbonát (1,4 g, 3,76 mmol) se promísí v zatavené reakční trubici a zahřívají na teplotu 140 °C po dobu 20 min. Tuhá látka se trituruje etherem a oddělí s obdržením 0,83 g produktu.

45

Hmotnostní spektrometrie MS  $m/e$  456 ( $\text{M}-\text{H}$ ).

50

Karbamáty

Směs aminu (0,09 mmol) a nitrofenylkarbonátového meziproduktu (0,18 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (2 ml) se pod atmosférou dusíku zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 6h. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se trituruje etherem a sbírá se produkt.

55

Tabulka 17

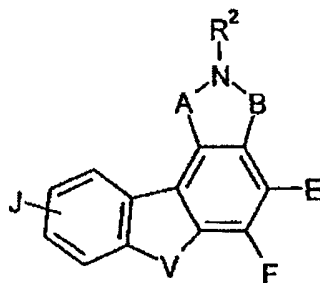
| Příklad | Slouč. | Hm. spektr. (m/e) |
|---------|--------|-------------------|
| 170a    | 14a    | 404 (M-H)         |
| 170b    | 14b    | 417 (M-H)         |
| 170c    | 14c    | 392 (M-H)         |
| 170d    | 14d    | 442 (M-H)         |
| 170e    | 14e    | 459 (M-H)         |
| 170f    | 14f    | 425 (M-H)         |
| 170g    | 14g    | 439 (M-H)         |
| 170h    | 14h    | 453 (M-H)         |
| 170i    | 14i    | 425 (M-H)         |
| 170j    | 14j    | 402 (M-H)         |
| 170k    | 14k    | 404 (M-H)         |
| 170l    | 14l    | 419 (M-H)         |
| 170m    | 14m    | 447 (M-H)         |
| 170n    | 14n    | 439 (M-H)         |

5

## PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Multicyklická karbazolová a karbazollaktamová sloučenina obecného vzorce IVa



IVa,

15 ve kterém

A a B je každý nezávisle na sobě skupiny C(=O), CH(OR<sup>3</sup>), CH(SR<sup>3</sup>), CH<sub>2</sub>, CHR<sup>3</sup>, CHR<sup>3</sup>CHR<sup>4</sup>, CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> nebo C(=O)NR<sup>3</sup>, za předpokladu, že jak A, tak B nejsou oba skupiny C(=O),

- E a F, dohromady s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, tvoří substituovanou či nesubstituovanou C<sub>4</sub> až C<sub>7</sub> cykloalkylovou skupinu, kde tato substituovaná cykloalkylová skupina obsahuje alespoň jeden substituent J,
- 5 V je skupina N(R<sup>1</sup>), atom kyslíku nebo atom síry,
- R<sup>1</sup> je atom vodíku, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylová skupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylová skupina obsahující alespoň jeden substituent J, formylová skupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkanoylová skupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkanoylová skupina obsahující alespoň jeden substituent J, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyselin nebo chráněné aminokyseliny,
- 10 R<sup>2</sup> je atom vodíku, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylová skupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylová skupina obsahující alespoň jeden substituent J, formylová skupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkanoylová skupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkanoylová skupina obsahující alespoň jeden substituent J, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylsulfonylová skupina, arylsulfonylová skupina, skupina aminokyselin nebo chráněné aminokyseliny,
- 15 R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> jsou každý nezávisle atom vodíku, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylová skupina, arylová skupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylová skupina obsahující alespoň jeden substituent J nebo arylová skupina obsahující alespoň jeden substituent J,
- 20 J je J<sup>3</sup>–(J<sup>2</sup>)<sub>n</sub>–(J<sup>1</sup>)<sub>m</sub>, kde každé n a m je nezávisle 0 nebo 1,
- J<sup>1</sup> a J<sup>2</sup> jsou každý nezávisle karbonylová skupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylkarbonylová skupina, arylkarbonylová skupina, karbonyloxyskupina, sulfonylová skupina, aminoskupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylaminoskupina, C<sub>2</sub> až C<sub>12</sub> dialkylaminoskupina, amidová skupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylamidová skupina, C<sub>2</sub> až C<sub>12</sub> dialkylamidová skupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkyloxykarbonylaminoskupina, aryloxykarbonylaminoskupina, amidinová skupina, guanidinová skupina, atom kyslíku, atom síry, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkoxyskupina, aryloxyskupina, aryl– C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkoxyskupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylová skupina, C<sub>3</sub> až C<sub>7</sub> cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, sulfonylamidová skupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylsulfonylamidová skupina, arylsulfonylamidová skupina, skupina aminokyselin nebo chráněné aminokyseliny a
- 25 J<sup>3</sup> je atom vodíku, atom halogenu, hydroxylová skupina, thioskupina, kyanoskupina, skupina sulfonové kyseliny, karboxylová skupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylová skupina, aryloxykarbonylová skupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkyloxykarbonylová skupina, skupina kyseliny fosfonové, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylová skupina, skupina C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylesteru fosfonové kyseliny nebo arylersteru fosfonové kyseliny, aminokarbonyloxyskupina, heteroarylová skupina nebo heterocykloalkylová skupina a
- 30 přičemž kterékoliv dvě přilehlé skupiny J mohou být spojeny za vytvoření skupiny –X–(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>–X–, kde X je nezávisle atom kyslíku nebo skupina NH a p je 1 nebo 2,
- s tím, že
- 45 „aryl“ znamená aromatický kruhový systém vybraný ze skupiny zahrnující fenylovou skupinu, naftylovou skupinu, anthracenylovou skupinu a fenanthrenylovou skupinu,
- „heteroaryl“ znamená aromatický kruhový systém vybraný ze skupiny, ve které je zahrnuta pyrrolylová skupina, pyridylová skupina, furylová skupina, 1,2,4–thiadiazolylová skupina, pyrimidylová skupina, thienylová skupina, thiofenylová skupina, isothiazolylová skupina, imidazolylová skupina, tetrazolylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidylová skupina, chinolylová skupina, isochinolylová skupina, thiofenylová skupina, benzothienylová skupina, isobenzofurylová skupina, pyrazolylová skupina, indolylová skupina, purinylová skupina, karbazolylová skupina, benzimidazolylová skupina, isoxazolylová skupina a akridinylová skupina,
- 50 55

„heterocykloalkyl“ znamená monocyklickou nasycenou nebo částečně nenasycenou skupinu, ve které je zahrnuta 2-pyrrolidinylová skupina, 3-pyrrolidinylová skupina, piperidinylová skupina, 2-tetrahydrofuranylová skupina, 3-tetrahydrofuranylová skupina, 2-tetrahydrothienylová skupina a 3-tetrahydrothienylová skupina, a

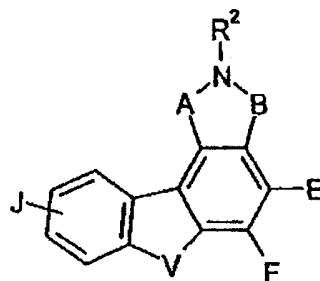
„chránicí skupina aminokyseliny“ pro aminoskupinu aminokyseliny je terc-butoxykarbonylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina, pro karboxylovou skupinu aminokyseliny je alkyl- nebo aralkylester, přičemž alkylová část obsahuje vždy 1 až 6 atomů uhlíku, a pro alkoholovou skupinu aminokyseliny je alkyletherová, aralkyletherová nebo silyletherová skupina, přičemž alkylová část obsahuje vždy 1 až 6 atomů uhlíku,

nebo její sůl.

2. Multicyklická karbazolová nebo karbazollaktamová sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce IVa, ve kterém J<sup>3</sup> je atom vodíku, atom halogenu, hydroxylová skupina, thioskupina, kyanoskupina, skupina sulfonové kyseliny, karboxylová skupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylová skupina, aryl-oxykarbonylová skupina, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkyloxykarbonylová skupina, skupina fosfonové kyseliny, C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylová skupina, skupina C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub> alkylesteru fosfonové kyseliny nebo arylesteru fosfonové kyseliny, přičemž „aryl“ má stejný význam, jako je definován v nároku 1.

3. Multicyklická karbazolová nebo karbazollaktamová sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce IVa, ve kterém V je N(R<sup>1</sup>), skupiny E a F spolu s atomy, ke kterým jsou připojeny, tvoří C<sub>5</sub> cykloalkylovou skupinu a A a B jsou nezávisle skupiny C(=O) nebo CH<sub>2</sub>.

4. Multicyklická karbazolová nebo karbazollaktamová sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce IVa



IVa,

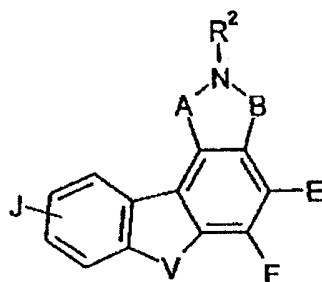
ve kterém

B je skupina CO, J je atom vodíku, V je skupina vzorce NR<sup>1</sup> a E a F, dohromady s atomy, ke kterým jsou připojeny, tvoří cyklopentylovou skupinu a A, R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> mají významy, které jsou uvedeny dále:

| Čís. | A               | R <sup>1</sup>         | R <sup>2</sup> |
|------|-----------------|------------------------|----------------|
| 1t   | CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>        | H              |
| 1u   | CH <sub>2</sub> | (BOC) <sub>2</sub> Lys | H              |
| 1v   | CH <sub>2</sub> | Lys                    | H              |

přičemž BOC znamená terc-butoxykarbonylovou skupinu.

5. Multicyklická karbazolová nebo karbazollaktamová sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce IVa



IVa,

5

ve kterém

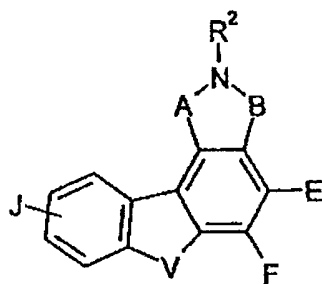
B je skupina CO, R<sup>2</sup> je atom vodíku, V je skupina vzorce NH a E a F, dohromady s atomy, ke kterým jsou připojeny, tvoří cyklopentylovou skupinu a A a J mají významy, které jsou uvedeny dále:

10

| Čís. | A               | J                                                                    |
|------|-----------------|----------------------------------------------------------------------|
| 2af  | CH <sub>2</sub> | Cl                                                                   |
| 2ag  | CH <sub>2</sub> | CO <sub>2</sub> H                                                    |
| 2ah  | CH <sub>2</sub> | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                      |
| 2ai  | CH <sub>2</sub> | CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 2aj  | CH <sub>2</sub> | CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O |
| 2ak  | CH <sub>2</sub> | CONC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O                                   |
| 2al  | CH <sub>2</sub> | CON(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> (4-Pyr)                         |
| 2am  | CH <sub>2</sub> | CON(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (1-imidazol)    |
| 2an  | CH <sub>2</sub> | CON(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> (2-Pyr)                         |
| 2ay  | CHOH            | H                                                                    |
| 2cf  | CHOH            | CH <sub>2</sub> NHCHO                                                |
| 5a   | CH <sub>2</sub> | H                                                                    |
| 5b   | CH <sub>2</sub> | Br                                                                   |
| 5c   | CH <sub>2</sub> | CN                                                                   |
| 5d   | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                      |
| 5e   | CH <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub>                                                      |
| 5f   | CH <sub>2</sub> | (BOC) <sub>2</sub> Lys-NHCH <sub>2</sub>                             |
| 5g   | CH <sub>2</sub> | Lys-NHCH <sub>2</sub>                                                |

15 přičemž substituent J, s výjimkou významu atom vodíku, je vždy v poloze 3.

6. Multicyklická karbazolová a karbazollaktamová sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce IVa



IVa,

ve kterém

- 5 V je skupina vzorce  $\text{NR}^1$  a A, B, E, F,  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  mají významy, které jsou uvedeny dále:

| Čís. | A             | B             | E                 | F | J    | $\text{R}^1$ | $\text{R}^2$ |
|------|---------------|---------------|-------------------|---|------|--------------|--------------|
| 5a   | $\text{CH}_2$ | CO            | $(\text{CH}_2)_3$ |   | H    | H            | H            |
| 6h   | $\text{CH}_2$ | CO            | $(\text{CH}_2)_3$ |   | H    | H            | CHO          |
| 6i   | $\text{CH}_2$ | CO            | $(\text{CH}_2)_3$ |   | 3-Br | Lys          | H            |
| 6j   | $\text{CH}_2$ | CO            | $(\text{CH}_2)_3$ |   | 3-CN | Lys          | H            |
| 6n   | CO-NH         | CO-NH         | $(\text{CH}_2)_3$ |   | H    | H            | H            |
| 11a  | CO            | $\text{CH}_2$ | $(\text{CH}_2)_3$ |   | H    | H            | H            |

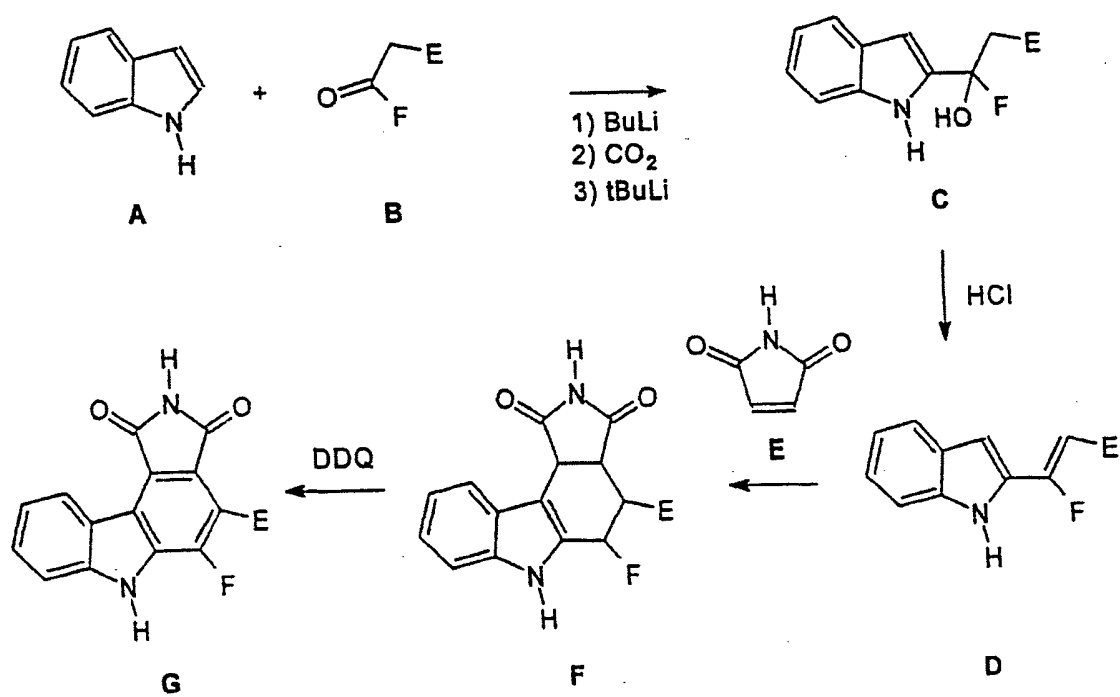
- 10 7. Farmaceutický přípravek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje multicyklickou karbazolovou nebo karbazollaktamovou sloučeninu podle jakéhokoli z nároků 1 až 6, obecného vzorce IVa, a farmaceuticky přijatelný nosič.

8. Použití multicyklické karbazolové nebo karbazollaktamové sloučeniny vymezené v jakémkoli z nároků 1 až 6, obecného vzorce IVa, pro výrobu léčiva pro

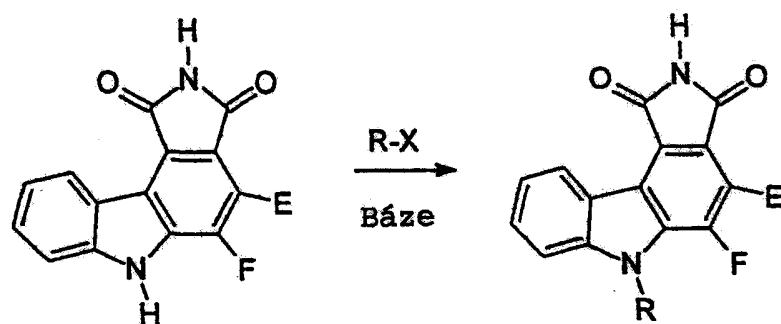
- 15 a) inhibici aktivity PARP, VEGFR2 nebo MLK3 jejich přivedením do styku s uvedenou sloučeninou,  
 b) léčení nebo prevenci neurodegenerativního onemocnění, jako je Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba nebo Alzheimerova choroba,  
 20 c) léčení traumatických poškození centrální nervové soustavy nebo prevenci neuronové degenerace související s traumatickým poškozením centrální nervové soustavy,  
 d) léčení mozkové ischemie, srdeční ischemie, zánětu, endotoxického šoku nebo diabetů,  
 e) potlačování tvorby krevních cév u savce,  
 f) léčení buněčných proliferačních poruch, jako buněčné proliferační poruchy týkající se pevných nádorů, diabetické retinopatie, intraokulárních neovaskulárních syndromů, makulární degenerace, revmatické artritidy, psoriázy nebo endometriózy nebo  
 25 g) léčení rakoviny u savce.



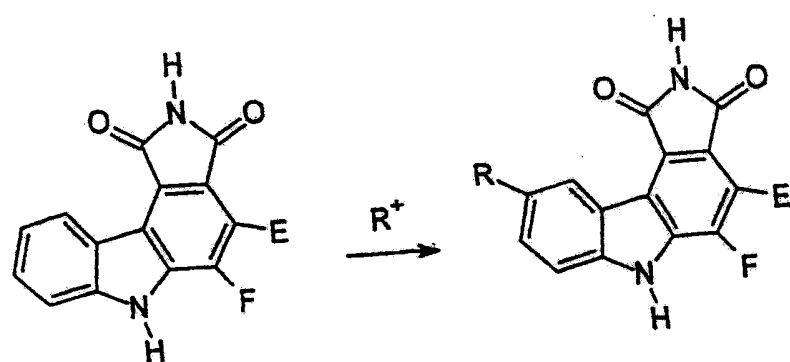
Obrázek 1



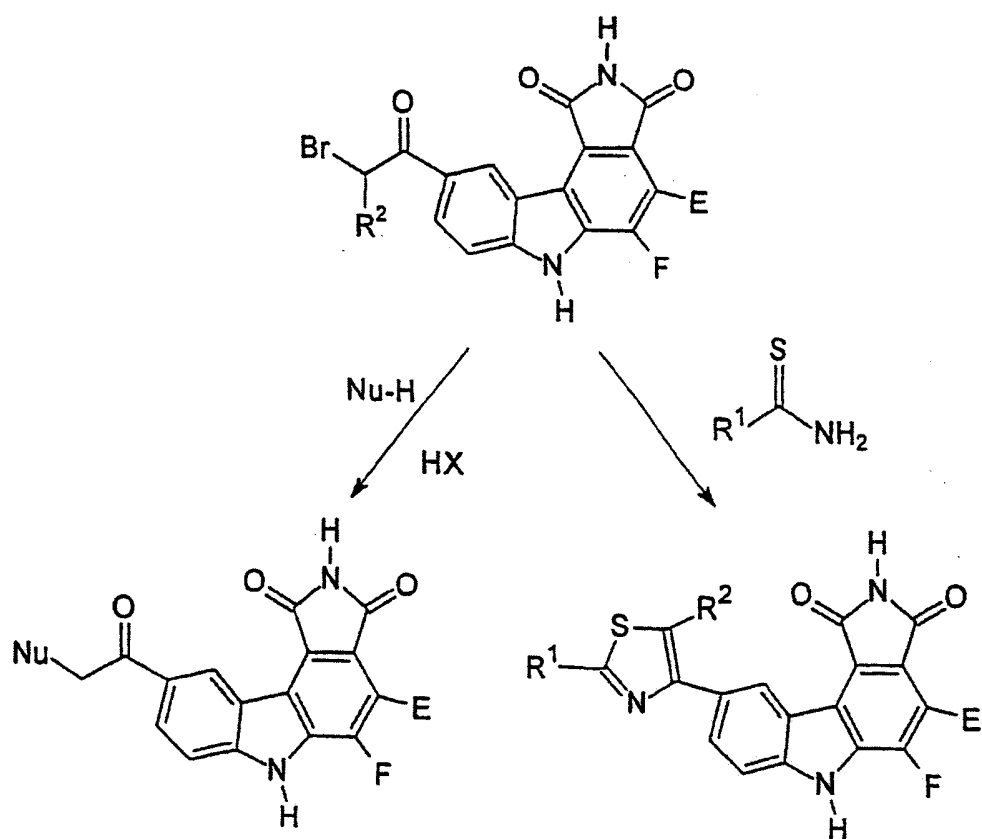
Obrázek 2



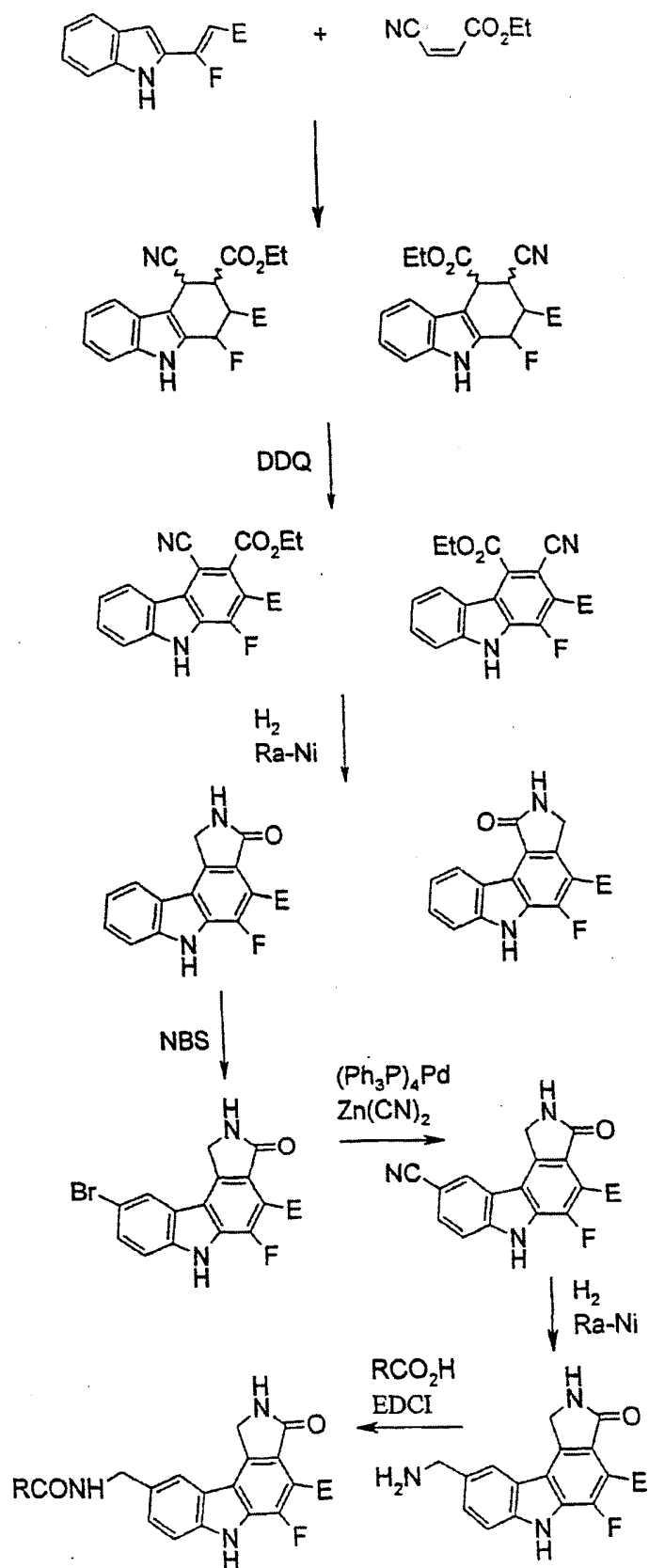
Obrázek 3



Obrázek 4

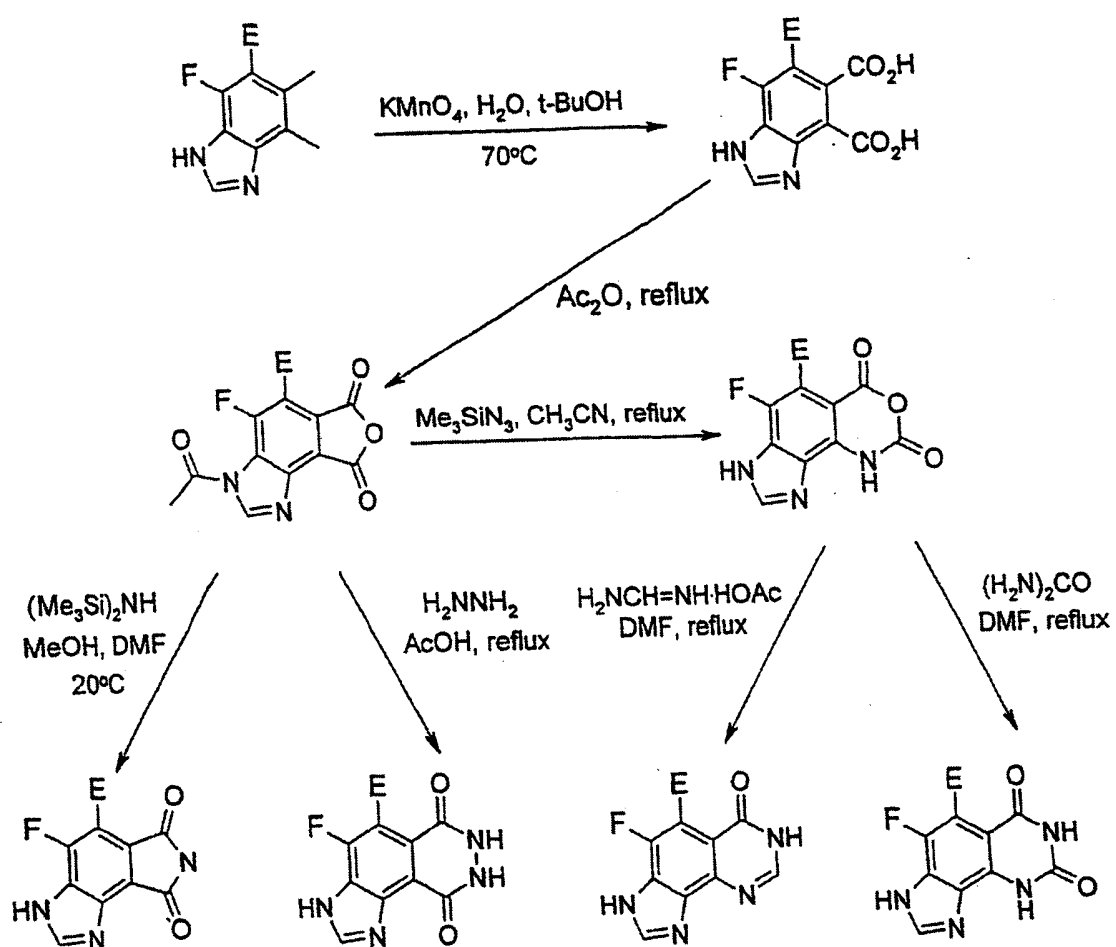


Obrázek 5

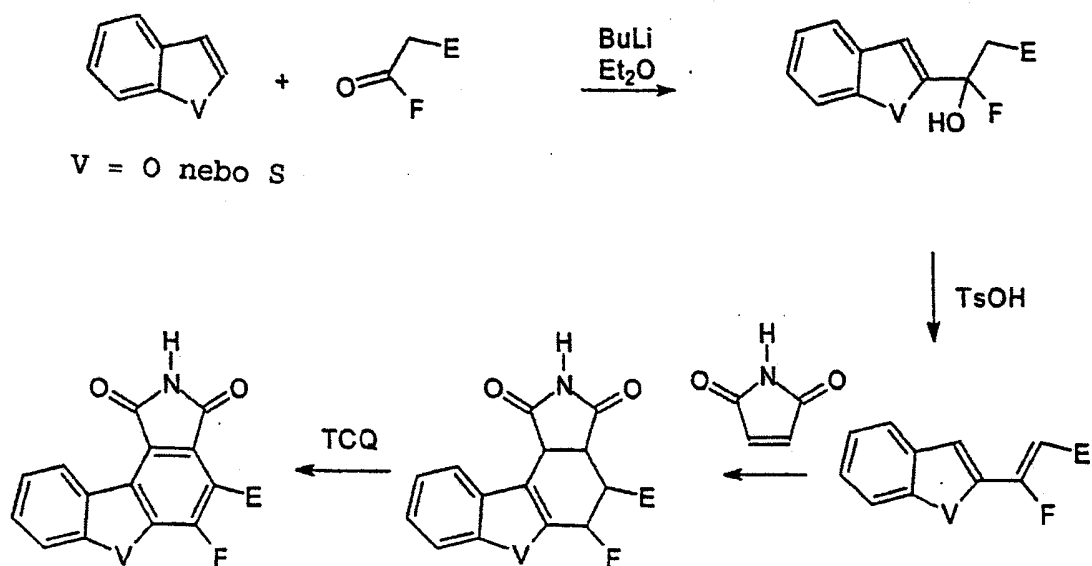




Obrázek 7



Obrázek 8




---

Konec dokumentu

---