

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.04.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.04.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/284026**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 3/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/US2002/012681**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/083624**

(21) Číslo dokumentu:

2003-2831

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 C 237/30 A 61 K 31/13
C 07 C 255/59 A 61 P 17/06
C 07 C 225/20 A 61 P 17/10
C 07 D 213/74 A 61 P 11/06
C 07 D 307/52 A 61 P 19/02
C 07 D 333/36 A 61 P 1/00
A 61 K 31/16 A 61 P 9/00
A 61 K 31/275 A 61 P 25/28

(71) Přihlašovatel:

SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ, US
PHARMACOEPIA, INC., Cranbury, NJ, US

(72) Původce:

Taveras Arthur, Denville, NJ, US
Aki Cynthia J., Livingston, NJ, US
Bond Richard W., Union, NJ, US
Chao Jianping, Summit, NJ, US
Dwyer Michael, Scotch Plains, NJ, US
Ferreira Johan A., Bensalem, PA, US
Chao Jianhua, Wayne, NJ, US
Yu Younong, Piscataway, NJ, US
Baldwin John J., Gwynedd Valley, PA, US
Kaiser Bernd, Plainsboro, NJ, US
Li Ge, Shanghai, CN
Merritt J. Robert, Ewing, NJ, US
Nelson Kingsley H., Mebane, NC, US
Rokosz Laura L., Union, NJ, US

(74) Zástupce:

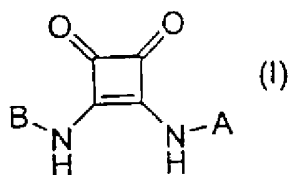
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

3,4-Disubstituované cyklobuten-1,2-diony

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce I, kde A a B mají specifický význam, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty, jejich použití pro výrobu farmaceutických prostředků, které jsou vhodné pro léčbu onemocnění způsobených chemokinem a také akutních a chronických zánětlivých onemocnění a rakoviny.



3,4-Disubstituované cyklobuten-1,2-diony

Tato přihláška nárokuje výhodu prozatimní přihlášky US 60/284,026, podané v 16. dubna 2001.

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových substituovaných cyklobutendionových sloučenin, farmaceutických prostředků, obsahujících tyto sloučeniny, a použití sloučenin a formulací pro léčbu onemocnění, způsobených chemokiny CXC.

Dosavadní stav techniky

Chemokiny jsou chemotaktické cytokiny, které se uvolňují velkým množstvím buněk, přičemž přitahují makrofágy, buňky T, eosinofily, basofily, neutrofile a endotelové buňky na místa zánětu a tumorového růstu. Existují dvě hlavní třídy chemokinů, chemokiny CXC a chemokiny CC. Třída závisí na tom, zda jsou první dva cysteiny odděleny jednou aminokyselinou (chemokiny CXC) nebo sousedí (chemokiny CC). Chemokiny CXC zahrnují interleukin-8 (IL-8), protein-1 aktivující neutrofil (NAP-1), protein-2 aktivující neutrofil (NAP-2), $\text{GRO}\alpha$, $\text{GRO}\beta$, $\text{GRO}\gamma$, ENA-78, GCP-2, IP-10, MIG a PF4. Chemokiny CC zahrnují RANTES, MIP-1 α , MIP-2 β , monocytární chemotaktický protein-1 (MCP-1), MCP-2, MCP-3 a eotaxin. Je známo, že se jednotliví členové chemokinových rodin váží alespoň jedním chemokinovým receptorem, chemokiny CXC se obecně váží členy třídy receptorů CXCR a chemokiny CC členy třídy receptorů CCR. Například IL-8 se váže receptory CXCR-1 a CXCR-2.

Protože chemokiny CXC podporují akumulaci a aktivaci neutrofilů, používaly se tyto chemokiny pro léčbu velkého množství akutních a zánětlivých poruch, které zahrnují lupénku a reumatoidní artritidu. Baggiolini et al., FEBS Lett.

307, 97 (1992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol. 12, 17 (1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol. 9, 617 (1991); Seitz et al., J. Clin. Invest. 87, 463 (1991); Miller et al., Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1992); Donnelly et al., Lancet 341, 643 (1993).

Chemokiny ELRCXC, zahrnující IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 a ENA-78 (Strieter et al., 1995 JBC 270, str. 27348-57) se také použily pro indukci tumorové angiogeneze (růst nových krevních cév). Předpokládá se, že všechny tyto chemokiny uplatňují své účinky pomocí vazby na receptor CXCR2 vázaný na 7 transmembránový G-protein (také známý jako IL-8RB), přičemž IL-8 také váže CXCR1 (také známý jako IL-8RA). Proto se jejich aktivita projeví jejich vazbou a aktivací CXCR2 a možná CXCR1 pro IL-8, které se vytvářejí expresí na povrchu vaskulárních endotelových buněk (ECs) v okolních cévách.

Ukázalo se, že mnoho typů tumorů produkuje chemokiny ELRCXC a jejich produkce korelovala s více agresivním fenotypem (Inoue et al. 2000 Clin Cancer Res 6, str. 2104-2119) a slabou prognózou (Yoneda et al. 1998 J Nat Cancer Inst 90 str. 447-454). Chemokiny jsou silnými chemotaktickými faktory a ukázalo se, že chemokiny ELRCXC indukují chemotaxi EC. Proto tyto chemokiny nepochybně indukují chemotaxi endotelových buněk příznivě v místě jejich produkce v tumoru. To může být kritický krok v indukci angiogeneze tumorem. Inhibitory CXCR2 nebo duální inhibitory CXCR2 a CXCR1 budou inhibovat angiogenní aktivitu chemokinů ELRCXC a proto blokovat růst tumoru. Tato protitumorová aktivita se prokázala u protilátek na IL-8 (Arenberg et al. 1996 J Clin Invest 97, str. 2792-2802), ENA-78 (Arenberg et al. 1998 J Clin Invest 102, str. 465-72) a GRO α (Haghnegahdar et al. J. Leukoc Biology 2000 67, str. 53-62).

Ukázalo se, že mnoho tumorových buněk expresují CXCR2 a proto tumorové buňky mohou také stimulovat svůj vlastní růst, pokud vylučují chemokiny

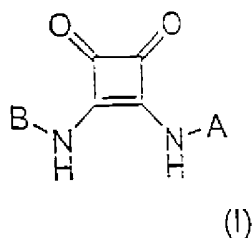
ELRCXC. Proto se snižující se angiogenezi mohou inhibitory CXCR2 přímo inhibovat růst tumorových buněk.

Proto receptory chemokinů CXC představují příznivé cíle pro vývoj nových protizánětlivých a protitumorových prostředků.

Zůstává potřeba sloučenin, které jsou schopné modulační (zmírňující) aktivity receptorů chemokinů CXC. Například stavy spojené s zvýšením produkce IL-8 (která je odpovědná za chemotaxi neutrofilů a podskupiny buněk T do zánětlivého místa a růst tumorů) lze podpořit sloučeninami, které jsou inhibitory vazby receptoru IL-8.

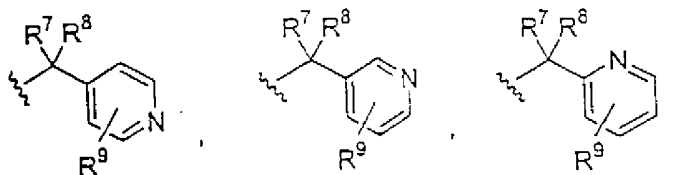
Podstata vynálezu

Tento vynález se týká sloučenin vzorce (I),

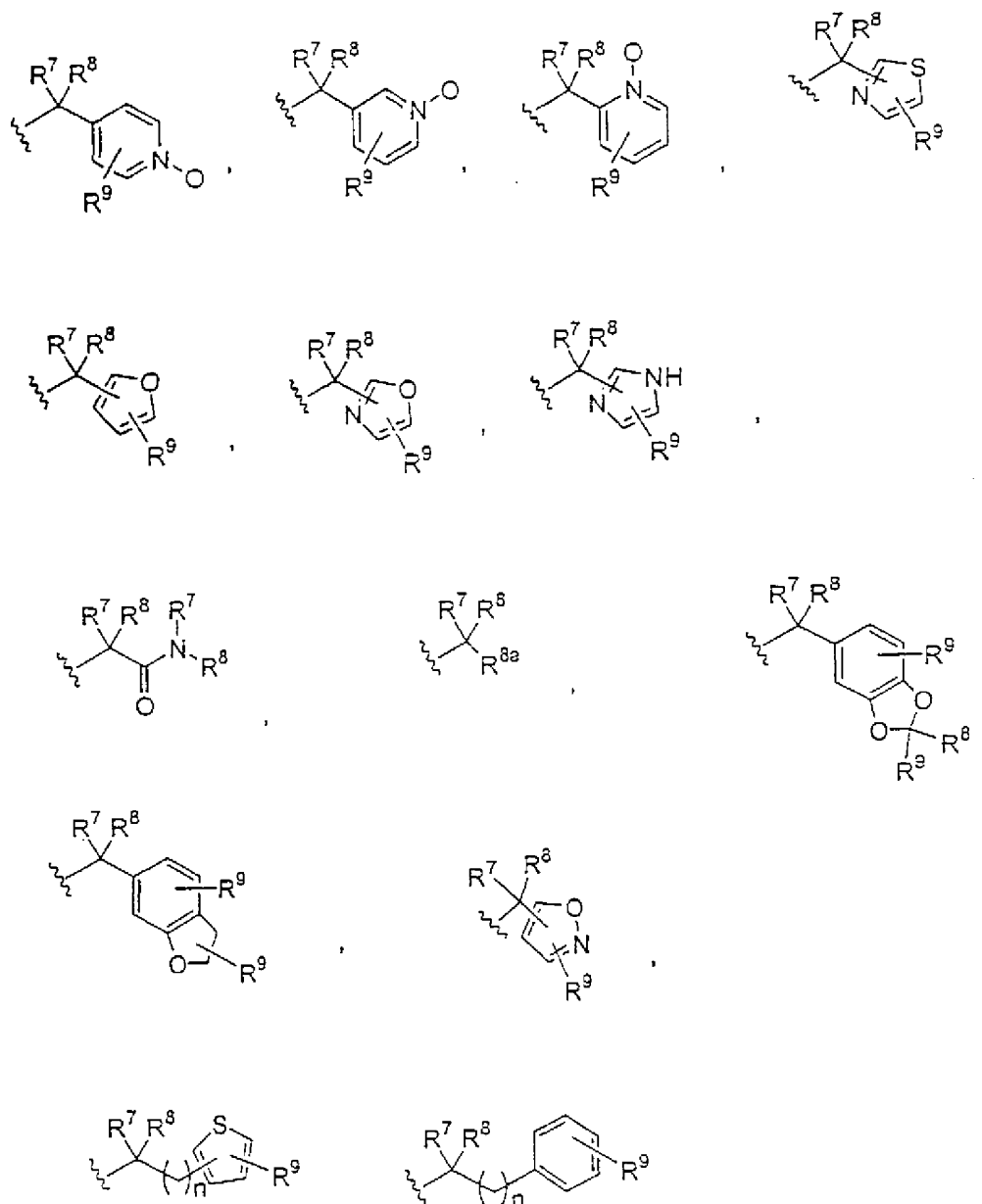


nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, kde

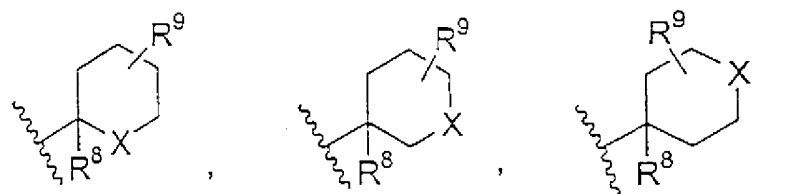
A je zvolená ze skupiny, sestávající z



19.12.03

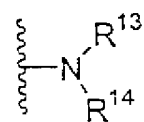
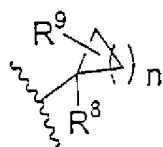


$n = 0 - 6$

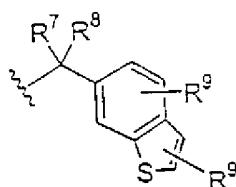
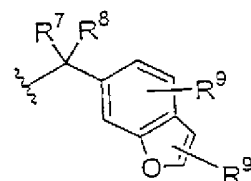
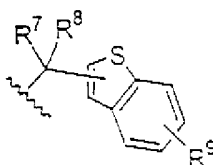
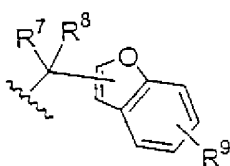
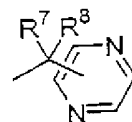
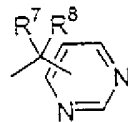
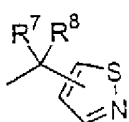
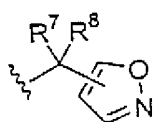
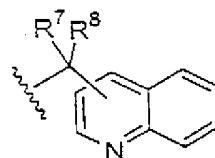
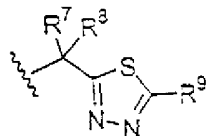
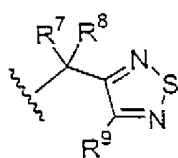
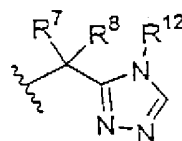
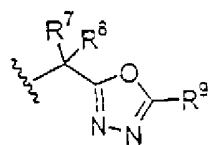
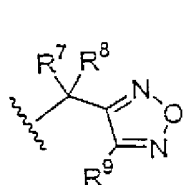


$X = O, NH, S$

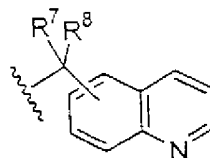
19.12.03



n=1-5

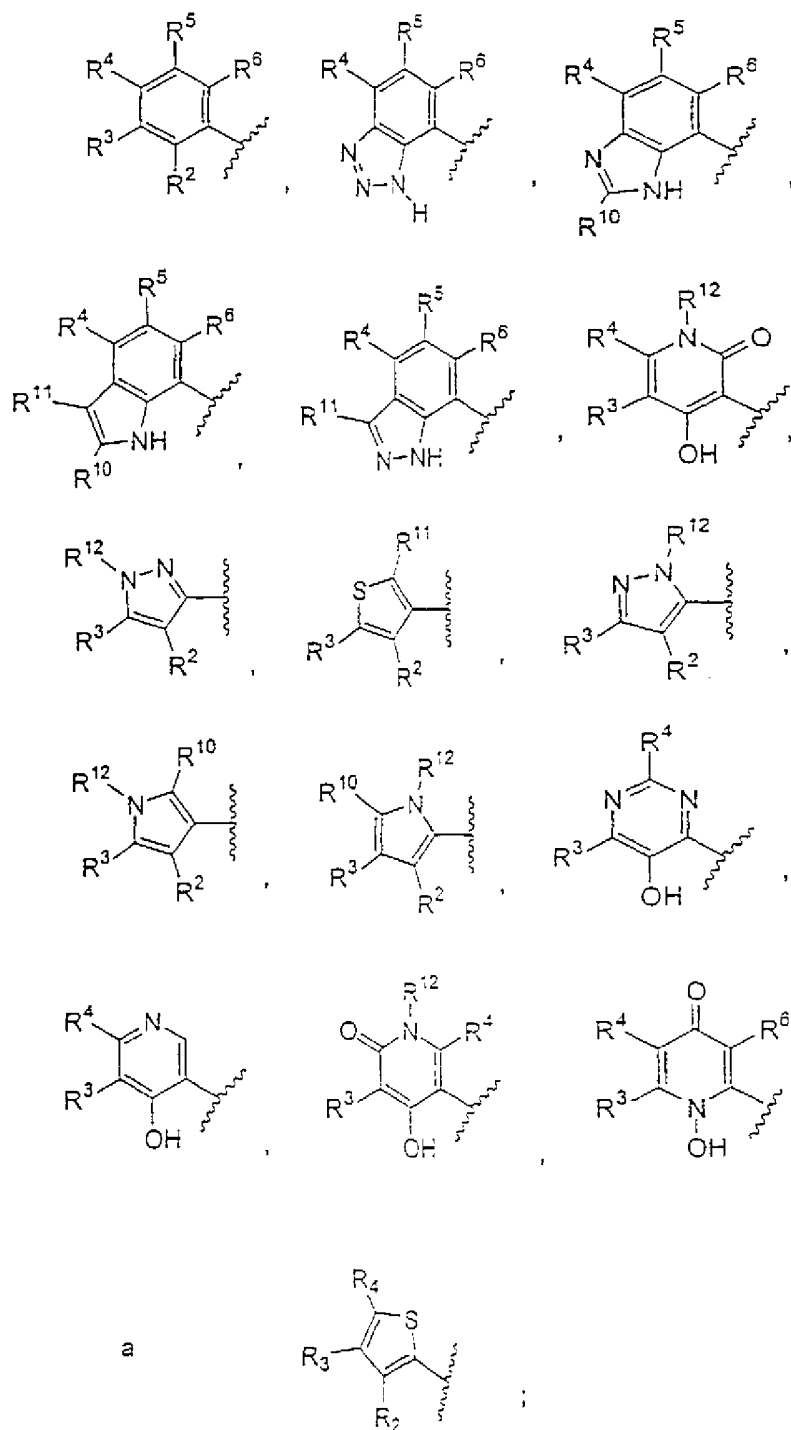


=



;

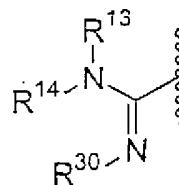
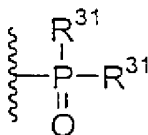
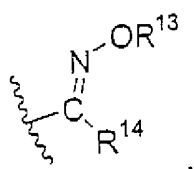
B je zvolen ze skupiny, sestávající z



R^2 je skupina vodík, OH, $-C(O)OH$, $-SH$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2R^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NHR^{13}$, $-C(O)NR^{13}OH$, $-S(O_2)OH$, $-OC(O)R^{13}$ nebo nesubstituovaná nebo substituovaná heterocyklická kyselá funkční skupina,

kde substituenty na substituovaných skupinách R^2 jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené ze 1-6 skupin R^9 ;

R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle zvolené ze skupiny, sestávající ze skupin vodík, kyano, halogen, alkyl, alkoxy, $-OH$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NHR^{17}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}R^{13}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$,



$-NHC(O)R^{17}$, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl a nesubstituované nebo substituované skupina heteroaryl,

kde substituenty na substituovaných skupinách R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené ze 1-6 skupin R^9 ;

R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle zvolené ze skupiny, sestávající ze skupin vodík, halogen, alkyl, alkoxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, kyano, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl a nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl,

kde substituenty na substituovaných skupinách R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené ze 1-6 skupin R^9 ;

R^7 a R^8 jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle zvolené ze skupiny, sestávající ze skupiny H, nesubstituované nebo substituované skupiny alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, nesubstituované nebo substi-

tuované skupiny arylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroarylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkylalkyl, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, fluoroalkyl, alkynyl, alkynylalkyl, alkenyl, alkenylalkyl a cykloalkenyl,

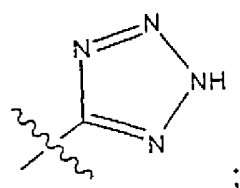
kde substituenty na substituovaných skupinách R^7 a R^8 jsou zvolené ze skupiny, sestávající z

- a) H,
- b) halogen,
- c) $-\text{CF}_3$,
- d) $-\text{COR}^{13}$,
- e) $-\text{OR}^{13}$,
- f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- g) $-\text{NO}_2$,
- h) $-\text{CN}$,
- i) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$,
- j) $-\text{Si}(\text{alkyl})_3$,
- k) $-\text{Si}(\text{aryl})_3$,
- l) $(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$,
- m) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,
- n) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- o) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- p) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
- q) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13}$,
- r) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- s) $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ a
- t) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

R^{8a} je zvolená ze skupin vodík, alkyl, cykloalkyl a cyklalkylalkyl;

R^9 je nezávisle zvolená z 1-6 skupin

- a) $-R^{13}$,
- b) halogen,
- c) $-CF^3$,
- d) $-COR^{13}$,
- e) $-OR^{13}$,
- f) $-NR^{13}R^{14}$,
- g) $-NO_2$,
- h) $-CN$,
- i) $-SO_2R^{13}$,
- j) $-SO_2NR^{13}R^{14}$,
- k) $-NR^{13}COR^{14}$,
- l) $-CONR^{13}R^{14}$,
- m) $-NR^{13}CO_2R^{14}$,
- n) $-CO_2R^{13}$ a
- o)



R^{10} a R^{11} jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené ze skupiny, sestávající ze skupin vodík, halogen, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OH$, $-C(O)OR^{13}$, $-SH$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NH SO_2N-R^{13}R^{14}$, $-NH SO_2R^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, $-OC(O)R^{13}$ a kyano;

R^{12} je skupina vodík, $-OC(O)R^{13}$ nebo nesubstituovaná nebo substituovaná skupina aryl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina heteroaryl,

nesubstituovaná nebo substituovaná skupina arylalkyl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina cykloalkyl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina alkyl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina cykloalkylalkyl nebo nesubstituovaná nebo substituovaná skupina heteroarylalkyl,

kde substituenty na substituovaných skupinách R^{12} jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené ze skupin 1-6 R^9 ;

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené ze skupiny H, nesubstituované nebo substituované skupina alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny arylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroarylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkylalkyl a nesubstituované nebo substituované skupiny fluoroalkyl nebo

R^{13} a R^{14} mohou společně, pokud jsou vázané na atom dusíku, tvořit nesubstituovaný nebo substituovaný 3- až 7-členný heterocyklický kruh, obsahující jeden až dva heteroatomy, zvolené z atomu kyslíku, síry a dusíku,

kde substituenty na substituovaných skupinách R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené z 1-6 skupin H, aryl, arylalkyl, fluoroalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, amino, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_tNR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NHC(O)N-R^{13}R^{14}$ a halogen;

R^{15} a R^{16} jsou stejné nebo rozdílné a nezávisle zvolené ze skupin H, alkyl, aryl, arylalkyl, cykloalkyl a heteroaryl;

R^{17} je skupina $-SO_2$ alkyl, $-SO_2$ aryl, $-SO_2$ cykloalkyl nebo $-SO_2$ heteroaryl;

R^{30} je skupina alkyl, cykloalkyl, $-CN$, $-NO_2$ nebo $-SO_2R^{15}$;

R^{31} jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené z nesubstituované nebo substituované skupiny alkyl, nesubstituované nebo substituované

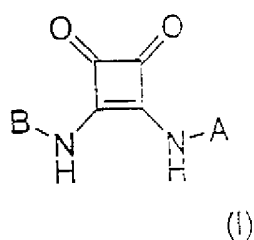
skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl a nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkyl;

kde substituenty na substituovaných skupinách R^{31} jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené z 1-6 skupin R^9 ; a

t je 0, 1 nebo 2.

Podrobný popis vynálezu

Vynález se týká sloučenin vzorce (I)



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátů, přičemž substituenty jsou definované v uvedeném popisu vynálezu.

Další aspekt předkládaného vynálezu se týká farmaceutického prostředku, který obsahuje sloučeninu vzorce (I) v kombinaci nebo ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

Další aspekt předkládaného vynálezu se týká způsobu léčby onemocnění způsobeného α -chemokiny u savce, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu pacientovi v případě potřeby.

Příklady onemocnění způsobených chemokiny zahrnují lupénku, atopickou dermatitidu, astma, chronické obstruktivní plicní onemocnění, syndrom dechové nedostatečnosti u dospělých, artritidu, zánětlivé onemocnění střev, Crohnovu nemoc, ulcerativní kolitidu, septický šok, endotoxický šok, gram-negativní sepsi, syndrom toxického šoku, mrtvici, srdeční s ledvinové reperfuční poranění, glomerulo-nefritidu nebo trombózu, Alzheimerovu nemoc, reakci hostitele na štěp, odmítnutí transplantátu a malárii.

Další aspekt předkládaného vynálezu se týká způsobu léčby rakoviny, který zahrnuje podávání, současně nebo následně, terapeuticky účinného množství (a) sloučeniny vzorce (I) a (b) mikrotubulárně působícího prostředku nebo antineoplastického (protinádorového) prostředku nebo antiangiogenního prostředku nebo inhibitoru kinázového receptoru VEGF nebo protilátek proti receptoru VEGF nebo interferonu a/nebo (c) radiace pacientovi v případě potřeby.

V další formě provedení se sloučenina vzorce (I) kombinuje se některým z následujících antineoplastických prostředků: gemcitabin, paclitaxel (Taxol®), 5-fluorouracil (5-FU), cyklofosfamid (Cytosan®), temozolomid, taxoter nebo vincristin.

V další formě provedení se předkládaný vynález týká způsobu léčby rakoviny, který zahrnuje podávání, současně nebo následně, účinného množství (a) sloučeniny vzorce (I) a b) mikrotubulárně působícího prostředku (např. Paclitaxel).

Pokud není uvedeno jinak, následující definice platí v předkládané specifikaci a nárocích. Tyto definice platí bez ohledu na to, zda se pojem používá samostatně nebo v kombinaci s jinými pojmy. Proto definice „alkyl“ platí pro „alkyl“ a také pro části „alkyl“ skupiny „alkoxy“ atd.

Pokud se kterákoliv proměnná (např. aryl, R^2) vyskytuje více než jedenkrát v kterékoliv části, její definice v každém výskytu je závislá na její definici v každém dalším výskytu. Také kombinace substituentů a/nebo proměnných jsou přípustné pouze, pokud těmito kombinacemi vznikají stabilní sloučeniny.

„Pacient“ zahrnuje člověka a ostatní savce.

„Savec“ znamená člověka a jiná zvířata. S výhodou savec představuje člověka.

„Alkyl“ znamená uhlovodíkový řetězec s přímým nebo rozvětveným řetězcem, který má určitý počet atomů uhlíku. Pokud počet atomů uhlíku není specifikován, předpokládá se 1 až 20 atomů uhlíku. Výhodné alkylové skupiny obsahují 1 až 12 atomů uhlíku v řetězci. Výhodněji alkylové skupiny obsahují 1 až 6 atomů uhlíku v řetězci.

„Alkoxy“ znamená skupinu alkyl-O, kde je skupina alkyl definovaná výše. Neomezující příklady skupin alkoxy zahrnují skupiny methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy a n-butoxy. Vazba na základní zbytek je etherovým kyslíkem.

„Alkenyl“ znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu, obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík, a která může mít přímý nebo rozvětvený řetězec. Pokud počet atomů uhlíku není specifikován, předpokládá se 2 až 20 atomů uhlíku. Výhodné alkenylové skupiny mají 2 až 12 atomů uhlíku v řetězci; a výhodněji 2 až 6 atomů uhlíku v řetězci. Neomezující příklady vhodných alkenylových skupin zahrnují skupiny ethenyl, propenyl, n-butenyl, 3-methylbut-2-enyl, n-pentenyl, oktenyl a decenyl.

„Alkynyl“ znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu, obsahující alespoň jednu trojnou vazbu uhlík-uhlík, a která může mít přímý nebo rozvětvený řetězec. Pokud počet atomů uhlíku není specifikován, předpokládá se 2 až 15 atomů uhlíku. Výhodné alkynylové skupiny mají 2 až 12 atomů uhlíku v řetězci; a výhodněji 2 až 4 atomy uhlíku v řetězci. Neomezující příklady vhodných alkynylových skupin zahrnují skupiny ethinyl, propinyl, 2-butenyl, 3-methylbutinyl, n-pentinyl a decinyl.

„Aryl“ znamená aromatický monocyklický nebo multicyklický kruhový systém, který obsahuje asi 6 až 14 atomů uhlíku, výhodně asi 6 až 10 atomů uhlíku. Neomezující příklady vhodných arylových skupin zahrnují skupiny fenyl, naftyl, indenyl, tetrahydronaftyl, indanil, antracenyl, fluorenyl a podobně.

„Arylalkyl“ znamená skupinu aryl-alkyl, kde skupiny aryl a alkyl jsou definované způsobem uvedeným výše. Neomezující příklady vhodných arylalkylových skupin zahrnují skupiny benzyl, fenethyl a naftalenylmethyl. Vazba na základní zbytek je skupinou alkyl.

„Cykloalkyl“ znamená nearomatický kruhový systém, který má 3 až 10 atomů uhlíku a jeden až tři kruhy, výhodně 5 až 10 atomů uhlíku. Výhodné cykloalkylové kruhy obsahují 5 až 7 atomů kruhu. Neomezující příklady cykloalkylových skupin zahrnují skupiny cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, norbornyl, adamantyl a podobně.

„Cykloalkylalkyl“ znamená skupinu cykloalkyl vázanou na základní zbytek alkylovou skupinou. Neomezující příklady zahrnují skupiny cyklopropylmethyl, cyklohexylmethyl a podobně.

„Cykloalkenyl“ znamená nearomatický mono- nebo multicyklický kruhový systém, který obsahuje 3 až 10 atomů uhlíku, výhodně 5 až 10 atomů uhlíku, který obsahuje alespoň jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík. Výhodné cykloalkenylové kruhy obsahují 5 až 7 atomů kruhu. Neomezující příklady cykloalkenylových skupin zahrnují skupiny cyklopentenyl, cyklohexenyl, cykloheptenyl, norbornenyl a podobně.

„Halo“ znamená skupiny fluoro, chloro, bromo nebo jodo, výhodné jsou skupiny fluoro, chloro nebo bromo a výhodnější jsou fluoro a chloro.

„Halogen“ znamená fluor, chlor, brom nebo jod, Výhodné jsou fluor, chlor nebo brom a výhodnější jsou fluoro a chlor.

„Haloalkyl“ znamená alkylovou skupinu definovanou způsobem uvedeným výše, kde se jeden nebo více atomů vodíku na skupině alkyl nahradí skupinou halo, definovanou výše.

„Heterocyklyl“ nebo „heterocyklický“ znamená nearomatický nasycený monocyklický nebo multicyklický kruhový systém, který obsahuje 3 až 10 atomů kruhu, výhodně 5 až 10 atomů kruhu, kde jeden nebo více z atomů v kruhovém systému je prvek jiný než uhlík, například dusík, kyslík nebo síra, samotný nebo v kombinaci. V kruhovém systému není přítomen žádný přilehlý atom kyslíku a/nebo síry. Výhodné heterocyklyly obsahují 5 až 6 atomů kruhu. Prefix aza, oxa nebo thia před názvem heterocyklyl znamená, že jako atom kruhu je přítomen alespoň atom dusíku, kyslíku a nebo síry.

Atom dusíku nebo síry skupiny heterocyklyl může být případně oxidován na odpovídající N-oxidy, S-oxidy nebo S,S-dioxidy. Neomezující příklady vhodných monocyklických heterocyklylových kruhů zahrnují skupiny piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, thiazolidinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofenyl, tetrahydrothiopyranyl a podobně.

Pojem heterocyklická kyselá funkční skupina zahrnuje skupiny, jako jsou pyrroly, imidazoly, thiazoly, tetrazoly a podobně.

„Hetetroaryl“ znamená aromatický monocyklický nebo multicyklický kruhový systém, který obsahuje 5 až 14 atomů kruhu, výhodně 5 až 10 atomů kruhu, kde jeden nebo více atomů kruhu je prvek jiný než uhlík, například dusík, kyslík nebo síra, samotný nebo v kombinaci. Výhodné heterocykly obsahují 5 až 6 atomů kruhu. Prefix aza, oxy nebo thia před názvem heteroaryl znamená, že jako atom kruhu je přítomen alespoň atom dusíku, kyslíku a nebo síry. Atom dusíku skupiny heteroaryl může být případně oxidován na odpovídající N-oxidy. Neomezující příklady vhodných heteroarylů zahrnují skupiny pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, chinoxaliny, ftalazinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzo-thienyl, chinoliny, imidazolyl, thienopyridyl, chinazoliny, thienopyrimidyl, pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, isochinoliny, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl, benzothiazolyl a podobně.

„Heteroarylalkyl“ znamená skupinu heteroaryl-alkyl, kde vazba na základní zbytek je alkylovou skupinou.

N-oxidy se mohou tvořit na terciárním dusíku přítomném v substituentu R nebo na =N- v substituentu heteroarylového kruhu a jsou součástí sloučenin vzorce (I).

Používaný pojem „prekurzor“ znamená sloučeniny, které se rychle převedou *in-vivo* na základní sloučeninu výše uvedeného vzorce, například hydrolýzou v krvi. Tohoto tématu se týká T. Higuchi a V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, svazek 14 A.C.S Symposium Series a Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon press, 1987, které jsou začleněny do referencí.

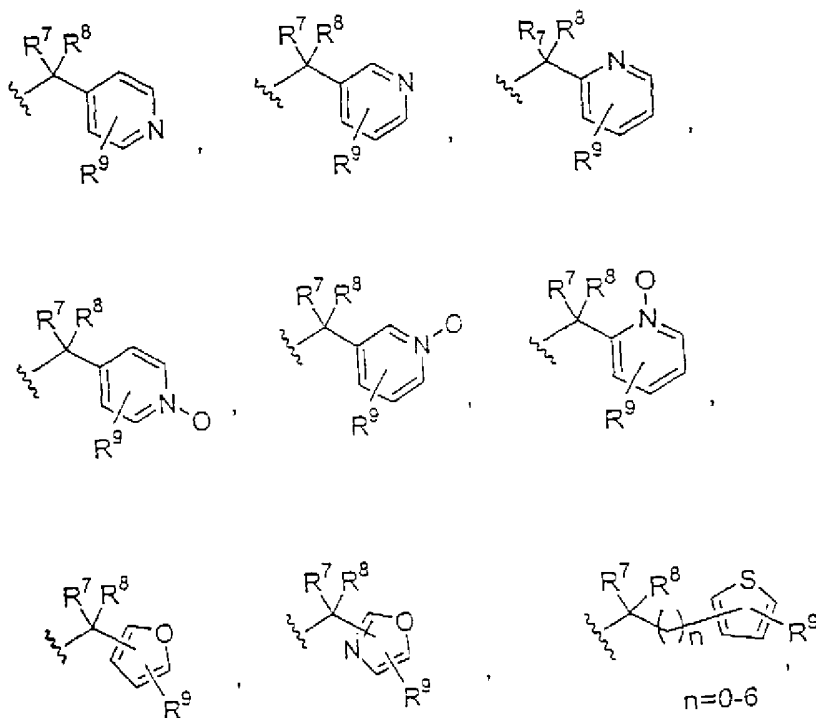
Používaný pojem „prostředek“ zahrnuje produkt, který obsahuje specifikované složky ve specifikovaných množstvích a také kterýkoliv produkt, který vzniká, přímo nebo nepřímo, z kombinace specifikovaných složek ve specifikovaných množstvích. Také „Bn“ znamená skupinu benzyl.

R^{13} a R^{14} společně s atomem dusíku, na který jsou vázané ve skupinách $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}-$

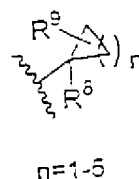
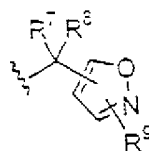
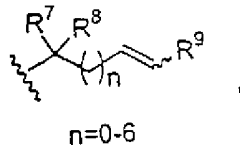
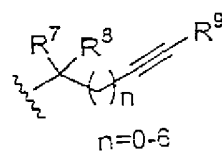
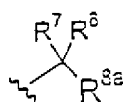
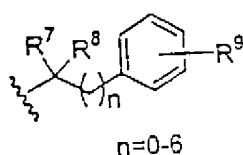
$C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_tNR^{13}R^{14}$, $-NH SO_2NR^{13}R^{14}$, výhodně tvoří nesubstituovaný nebo substituovaný 3- až 7-členný nasycený heterocyklický kruh, který případně obsahuje jeden nebo dva další heteroatomy, přičemž je každý nezávisle zvolen z O, S nebo NR^{18} , kde R^{18} je zvolená ze skupin H, alkyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ a $-C(O)NR^{19}R^{20}$, kde R^{19} a R^{20} jsou stejné nebo různé a každá nezávisle zvolená ze skupin alkyl, aryl a heteroaryl, kde substituenty na substituovaných cyklizovaných skupinách R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené z 1 až 3 skupin alkyl, aryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, arylalkyl, fluoroalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, amino, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_tNR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ a halogen, a kde R^{15} a R^{16} jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené ze skupin H, alkyl, aryl, arylalkyl, cykloalkyl a heteroaryl.

Ve výhodné skupině sloučenin vzorce (I) je

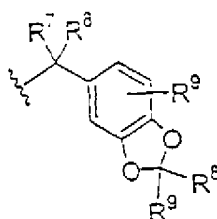
A zvolená ze skupiny, sestávající ze skupin



19.12.03



a



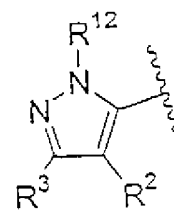
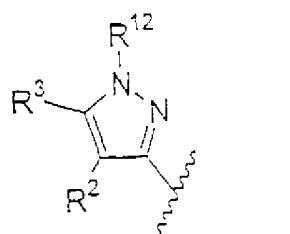
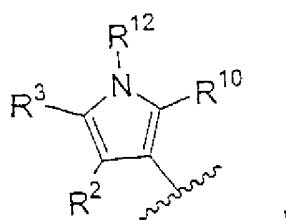
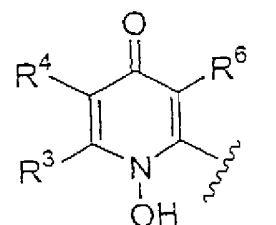
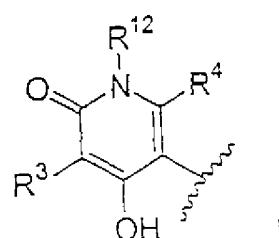
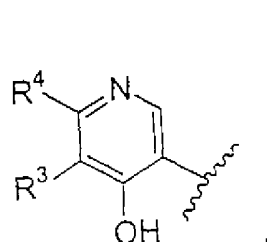
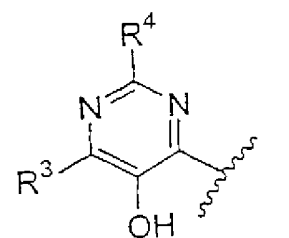
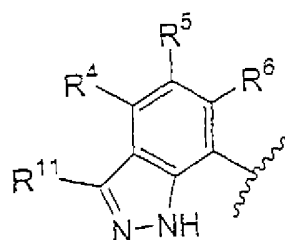
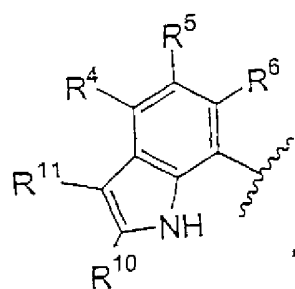
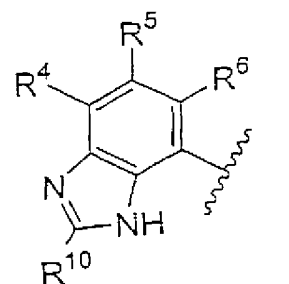
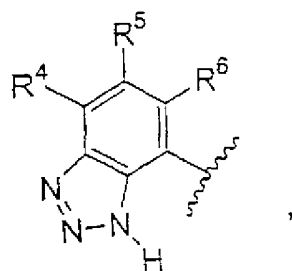
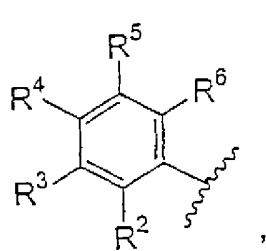
kde

R^7 a R^8 jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené ze skupiny H, nesubstituované nebo substituované skupiny alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny arylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroarylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkylalkyl, $-\text{CO}_2R^{13}$, $-\text{CONR}^{13}R^{14}$, fluoroalkyl, alkinyl, alkenyl a cykloalkenyl, kde uvedené substituenty na uvedených skupinách substituovaných R^7 a R^8 jsou zvolené ze skupiny, sestávající ze skupin

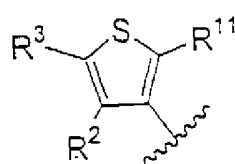
- a) kyano,
- b) $-\text{CO}_2R^{13}$,
- c) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$,
- d) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}R^{14}$,
- e) $-\text{NO}_2$,
- f) $-\text{CF}_3$,
- g) $-\text{OR}^{13}$,

- h) $-NR^{13}R^{14}$,
- i) $-O(C=O)R^{13}$,
- j) $-O(C=O)NR^{13}R^{14}$ a
- k) halogen; a

B je zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin



a,



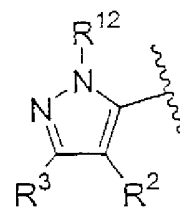
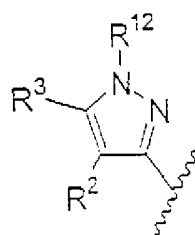
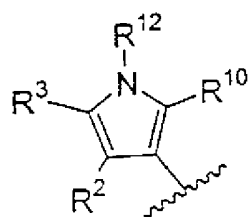
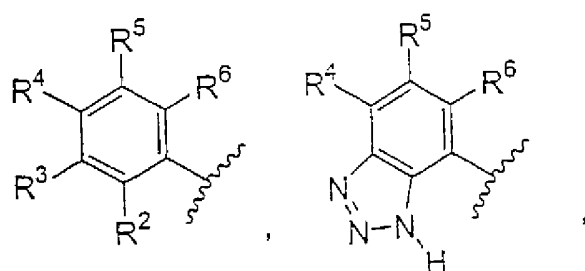
kde R^2 až R^6 a R^{10} až R^{14} jsou definované způsobem, uvedeným výše.

Výhodněji

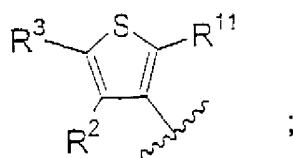
R^7 a R^8 jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené ze skupin H, alkyl, fluoroalkyl, jako je skupina $-CF_3$ a $-CF_2CH_3$; cykloalkyl a cykloalkylalkyl, jako je například skupina methyl, ethyl, t-butyl, isopropyl, cyklopropyl, cyklopropylmethyl a cyklohexyl, a

R^9 je stejná nebo různá a je 1-3 zbytky, zvolené zeskupiny, sestávající ze skupin H, halogen, alkyl, cykloalkyl, $-CF_3$, kyano, $-OCH_3$ a $-NO_2$;

B je zvolená ze skupiny, sestávající ze skupin



a.



kde

R^2 je skupina H, OH, $-NHC(O)R^{13}$ nebo $-NH SO_2 R^{13}$;

R^3 je skupina $-SO_2 NR^{13} R^{14}$, $-NO_2$, kyano, $-C(O) NR^{13} R^{14}$, $-SO_2 R^{13}$ nebo $-C(O) OR^{13}$;

R^4 je skupina H, $-NO_2$, kyano, $-CH_3$, halogen nebo $-CF_3$;

R^5 je skupina H, $-CF_3$, $-NO_2$, halogen nebo kyano;

R^6 je skupina H, alkyl nebo $-CF_3$;

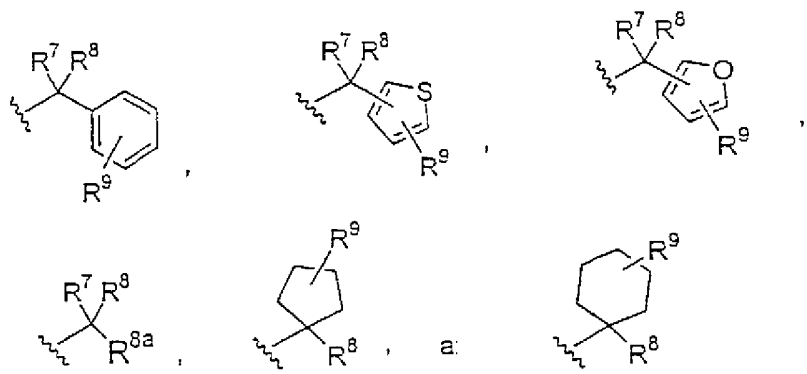
R^{10} a R^{11} jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené ze skupiny, sestávající ze skupin vodík, halogen, $-CF_3$, $-NR^{13} R^{14}$, $-NR^{13} C(O) NR^{13} R^{14}$, $-C(O) O-R^{13}$, $-SH$, $-SO(t) NR^{13} R^{14}$, $-SO_2 R^{13}$, $-NHC(O) R^{13}$, $-NH SO_2 NR^{13} R^{14}$, $-NH SO_2 R^{13}$, $-C(O) NR^{13} R^{14}$, $-C(O) NR^{13} OR^{14}$, $-OC(O) R^{13}$, $-COR^{13}$, $-OR^{13}$ a kyano;

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené ze skupin methyl, ethyl a isopropyl; nebo

R^{13} a R^{14} společně s atomem dusíku, na který jsou vázané ve skupinách $-NR^{13} R^{14}$, $-C(O) NR^{13} R^{14}$, $-C(O) NR^{13} R^{14}$, $-SO_2 NR^{13} R^{14}$, $-OC(O) NR^{13} R^{14}$, $-CONR^{13} R^{14}$, $-NR^{13} C(O) NR^{13} R^{14}$, $-SO(t) NR^{13} R^{14}$, $-NH SO_2 NR^{13} R^{14}$, výhodně tvoří nesubstituovaný nebo substituovaný 3- až 7-členný, nasycený heterocyklický kruh, který případně obsahuje jeden další heteroatom, zvolený z O, S nebo NR^{18} , kde R^{18} je zvolená ze skupin H, alkyl, aryl, heteroaryl, $-C(O) R^{19}$, $-SO_2 R^{19}$ a $-C(O) NR^{19} R^{20}$, kde R^{19} a R^{20} jsou stejné nebo různé, a každá je nezávisle zvolená ze skupin alkyl, aryl a heteroaryl, kde substituenty na substituovaných cyklizovaných skupinách R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a zvolí se nezávisle z 1 až 3 skupin alkyl, aryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, arylalkyl, fluoroalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, amino, $-C(O) OR^{15}$, $-C(O) NR^{15} R^{16}$, $-SO(t) NR^{15} R^{16}$, $-C(O) R^{15}$, $-SO_2 R^{15}$, $-NHC(O) NR^{15} R^{16}$ a halogen, a kde R^{15} a R^{16} jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené ze skupin H, alkyl, aryl, arylalkyl, cykloalkyl a heteroaryl.

Ještě výhodněji je

A zvolená ze skupin



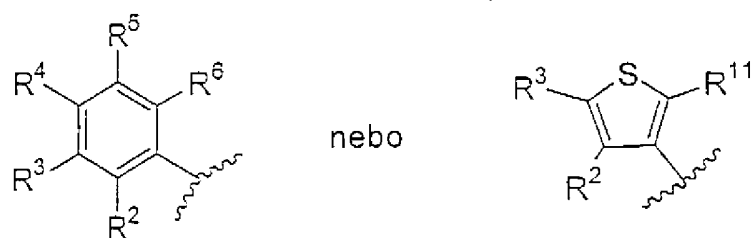
kde

R^7 je skupina H, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, methyl, ethyl, isopropyl, cyklopropyl nebo t-butyl;

R^8 je skupina H;

R^9 je skupina H, F, Cl, Br, alkyl nebo $-\text{CF}_3$; a

B je



kde

R^2 je skupina H, OH, $-\text{NHC(O)}R^{13}$ nebo $-\text{NHSO}_2R^{13}$;

R^3 je skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NO}_2$, kyano, $-\text{C(O)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2R^{13}$ nebo $-\text{C(O)}\text{OR}^{13}$;

R^4 je skupina H, $-\text{NO}_2$, kyano, $-\text{CH}_3$ nebo $-\text{CF}_3$;

R^5 je skupina H, $-CF_3$, $-NO_2$, halogen nebo kyano; a

R^6 je skupina H, alkyl nebo $-CF_3$;

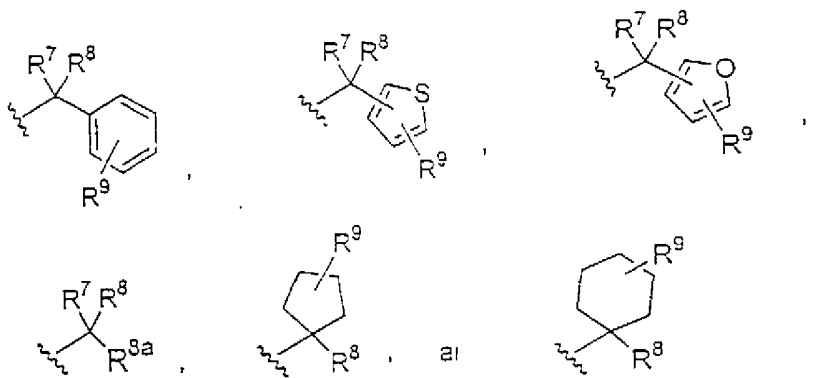
R^{11} je skupina H, halogen nebo alkyl; a

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle skupiny methyl, ethyl nebo isopropyl; nebo

R^{13} a R^{14} společně s atomem dusíku, na který jsou vázané ve skupinách $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHCO_2NR^{13}R^{14}$, výhodně tvoří nesubstituovaný nebo substituovaný 3- až 7-členný, nasycený heterocyklický kruh, který případně obsahuje jeden další heteroatom, zvolený z O, S nebo NR^{18} , kde R^{18} se zvolí ze skupin H, alkyl, aryl, heteroaryl, $-C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ a $-C(O)NR^{19}R^{20}$, kde R^{19} a R^{20} jsou stejné nebo různé a každý se nezávisle zvolí ze skupin alkyl, aryl a heteroaryl, kde substituenty ne substituovaných cyklizovaných skupinách R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a zvolí se nezávisle z 1 až 3 skupin alkyl, aryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, arylalkyl, fluoroalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, amino, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ a halogen, a kde R^{15} a R^{16} jsou stejné nebo různé a zvolí se nezávisle ze skupin H, alkyl, aryl, arylalkyl, cykloalkyl a heteroaryl.

Dokonce ještě výhodněji je

A zvolená ze skupin



a B je



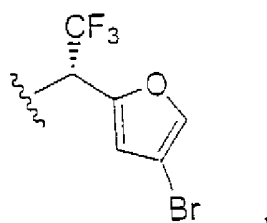
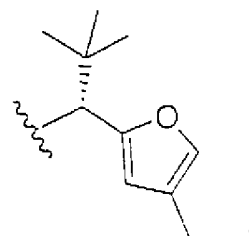
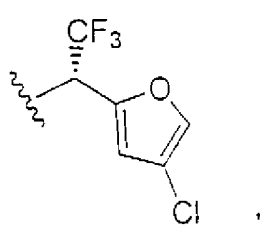
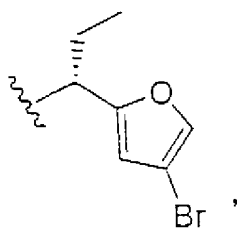
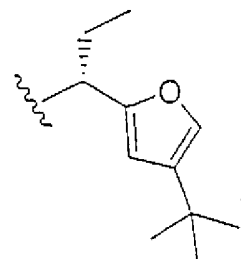
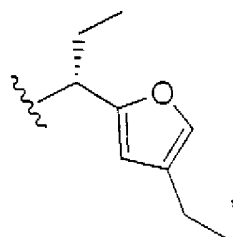
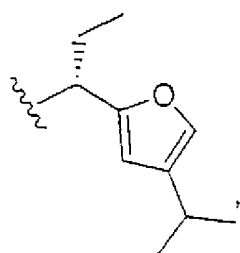
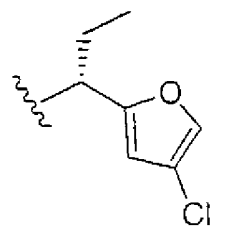
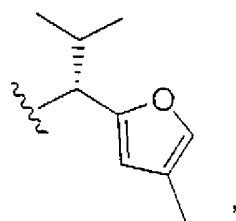
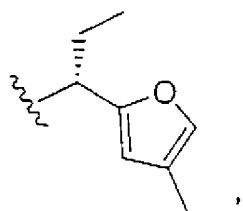
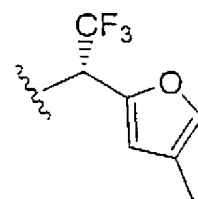
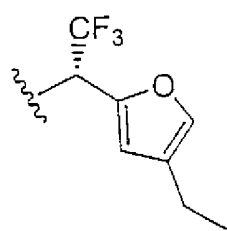
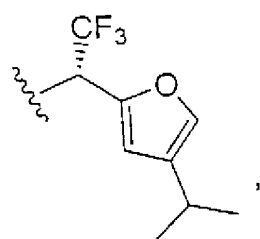
kde

- R² je skupina H, OH, -NHC(O)R¹³ nebo -NHSO₂R¹³;
- R³ je skupina -SO₂NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO₂R¹³, -NO₂ nebo kyano;
- R⁴ je skupina H, -NO₂, -CF₃, -CH₃ nebo kyano;
- R⁵ je skupina H, halogen, -NO₂, kyano nebo -CF₃;
- R⁶ je skupina H, -CF₃ nebo alkyl;
- R⁷ je skupina H, -CF₃, -CF₂CH₃, methyl, ethyl, isopropyl, cyklopropyl nebo t-butyl;
- R⁸ je skupina H;
- R⁹ je skupina H, F, Cl, Br, alkyl, cykloalkyl nebo -CF₃;
- R¹¹ je skupina H, halogen nebo alkyl; a
- R¹³ a R¹⁴ jsou nezávisle skupina methyl nebo ethyl.

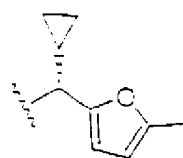
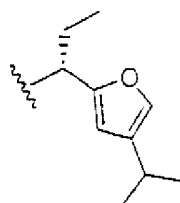
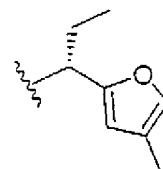
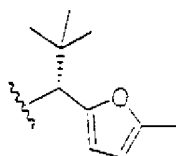
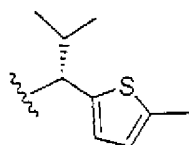
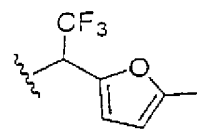
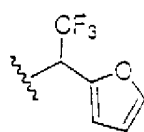
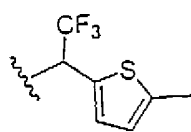
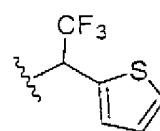
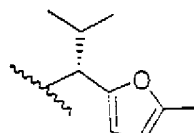
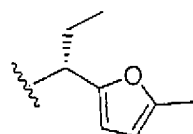
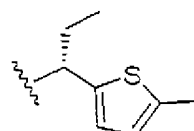
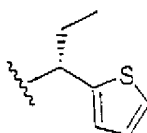
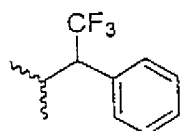
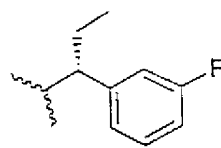
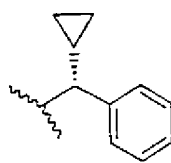
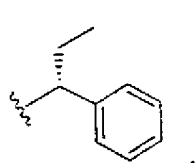
Nejvýhodněji je

A zvolená ze skupin

19.12.03

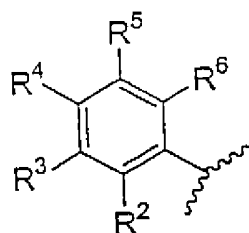


19.12.03

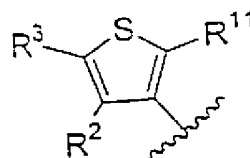


a

a B je



nebo



kde

R^2 je skupina -OH;

R^3 je skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ nebo $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$;

R^4 je skupina H, $-\text{CH}_3$ nebo $-\text{CF}_3$;

R^5 je skupina H nebo kyano;

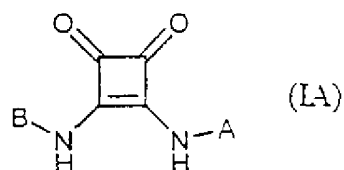
R^6 je skupina H, $-\text{CH}_3$ nebo $-\text{CF}_3$;

R^{11} je skupina H; a

R^{13} a R^{14} jsou skupiny methyl.

Reprezentativní formy provedení vynálezu jsou popsány níže. Formy provedení byly očíslovány pro účely reference.

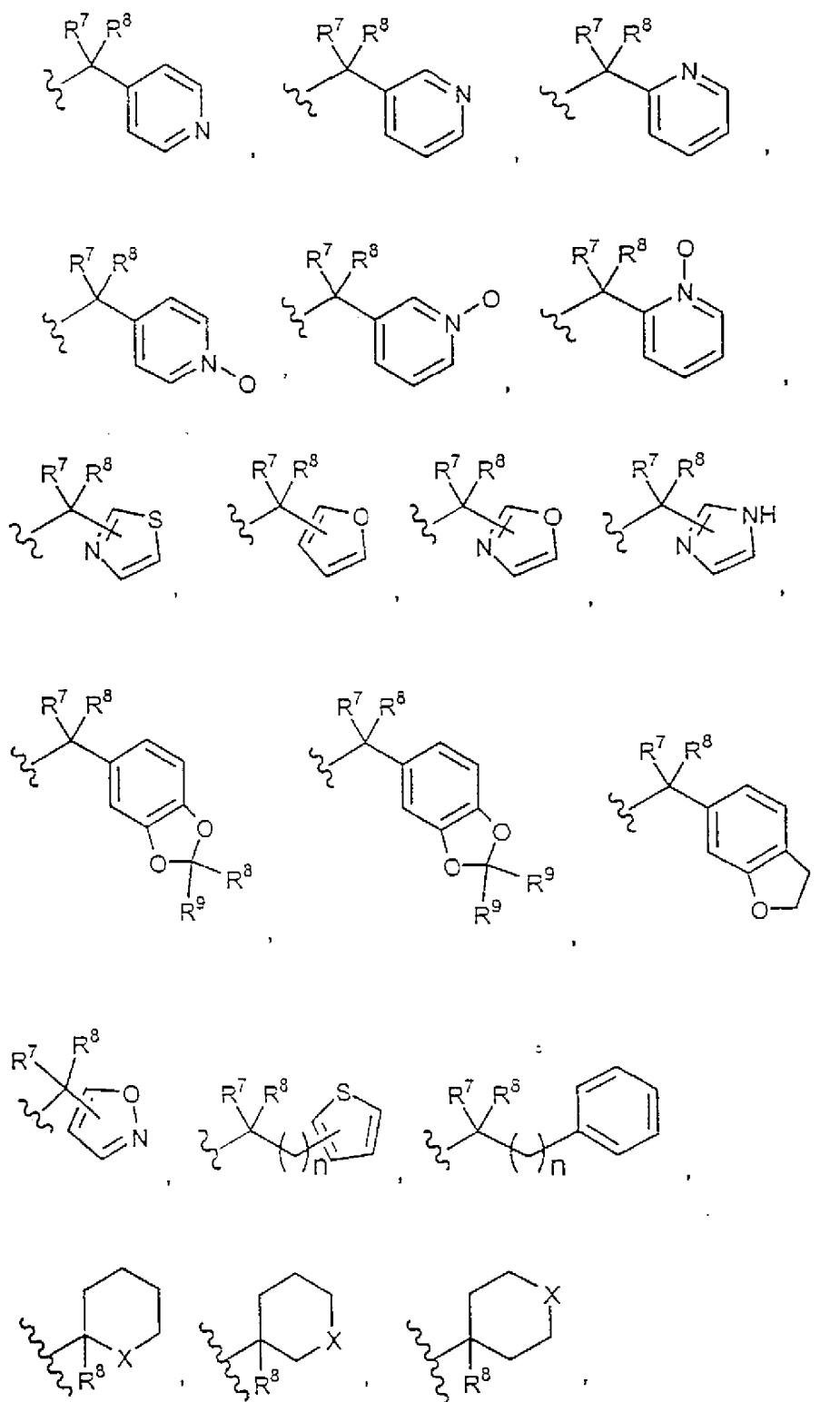
Provedení č. 1 se týká způsobů léčby, popsaného výše za použití vzorce (I), přičemž použité sloučeniny jsou sloučeniny vzorce (IA)



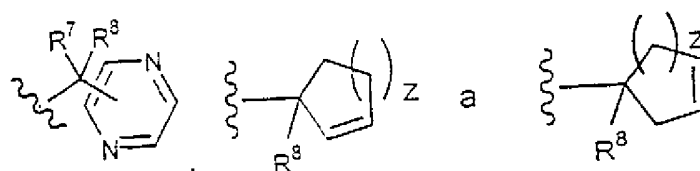
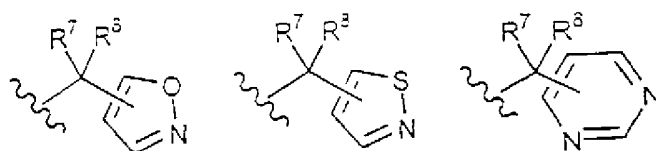
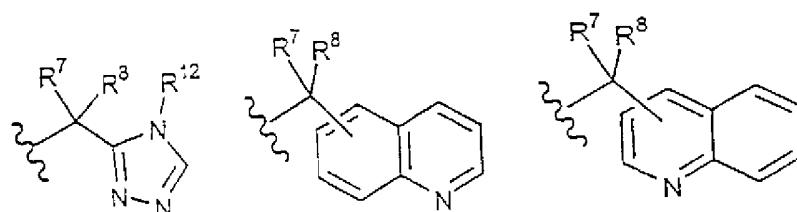
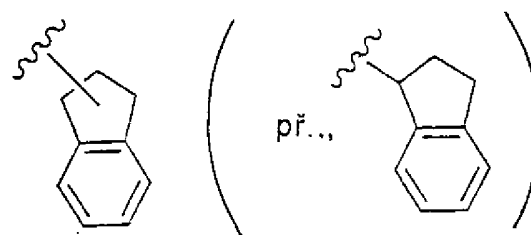
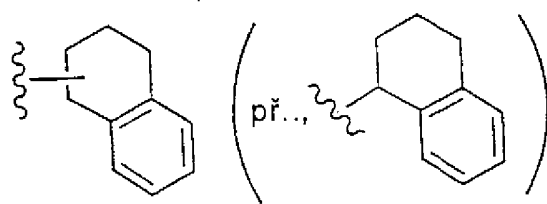
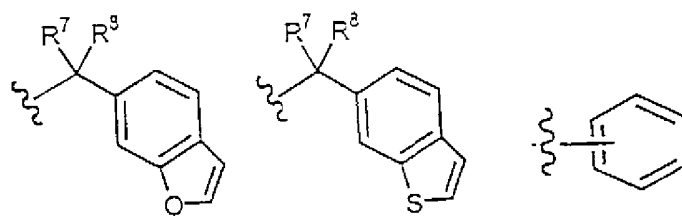
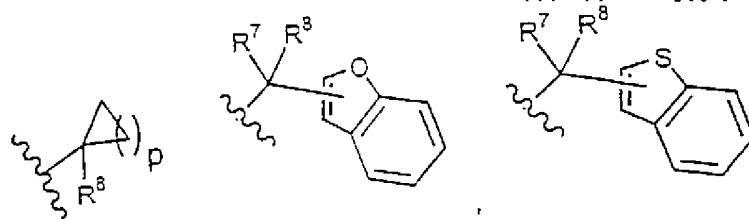
a jejich farmaceuticky přijatelné soli (například sodné nebo vápenaté soli) a solváty, kde

A je zvolená ze skupin

(1)

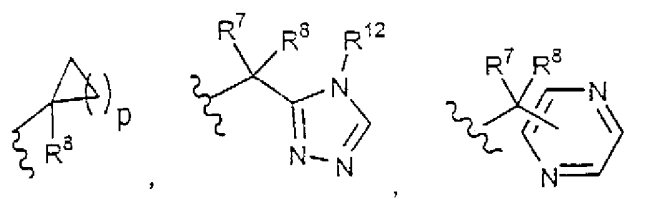
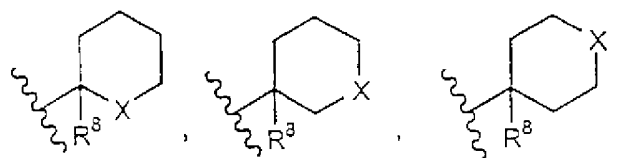
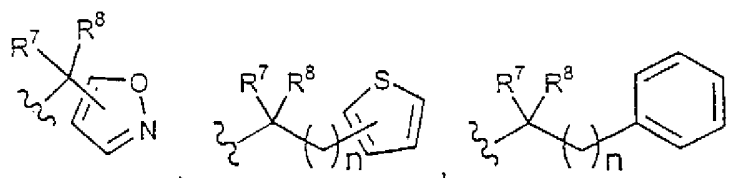
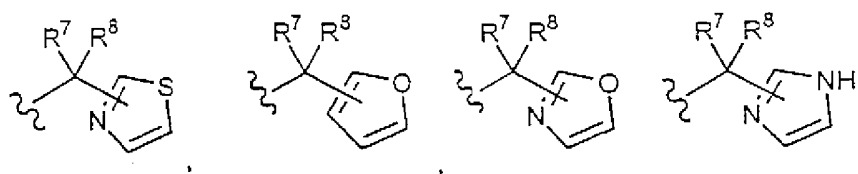
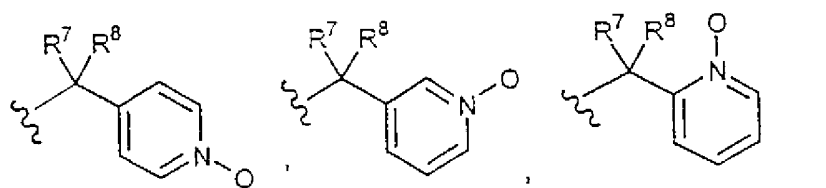
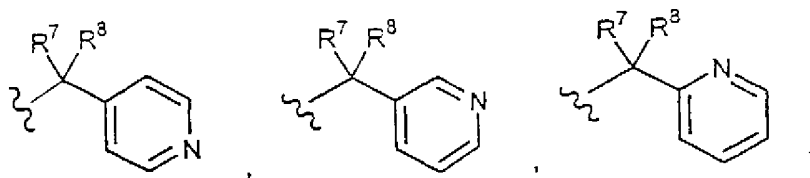


19.12.03

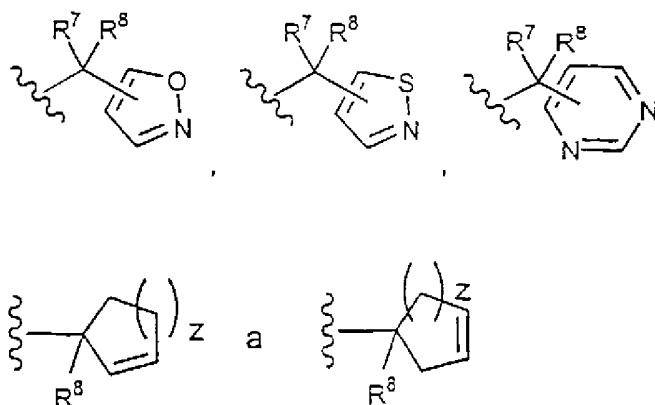


19.12.03

(2)

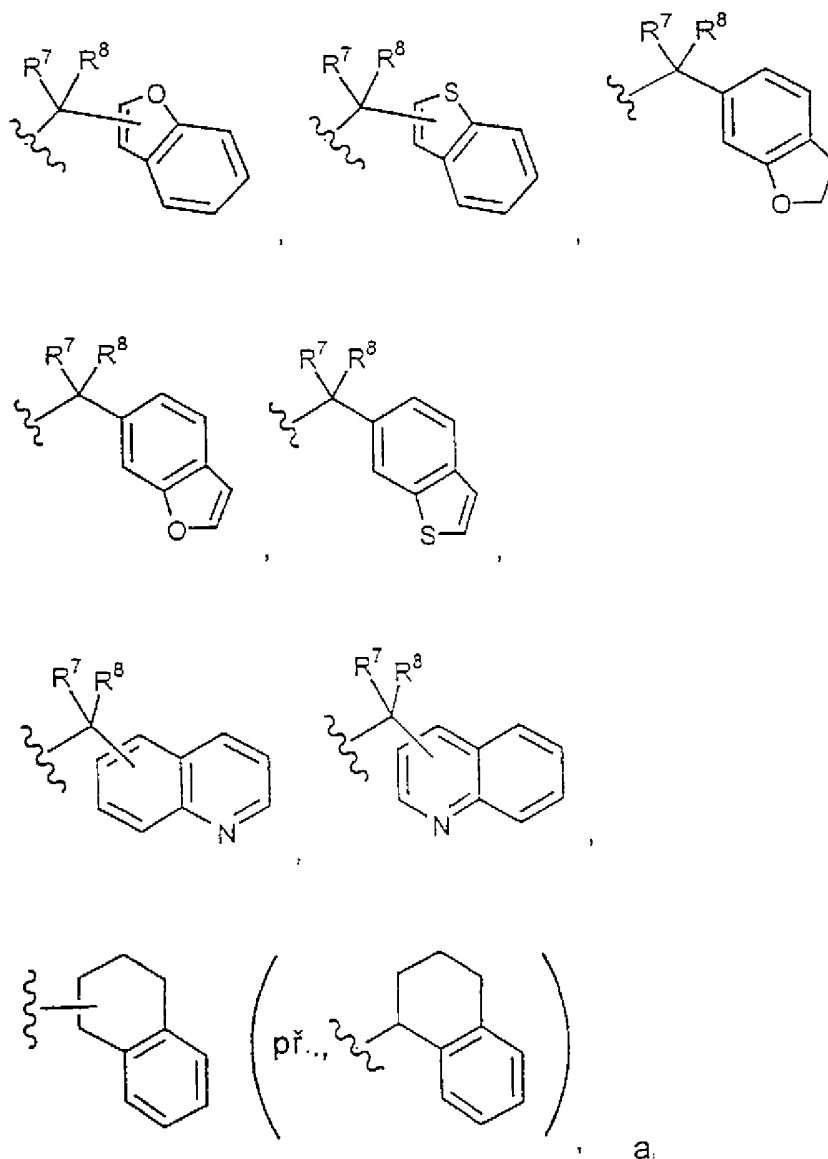


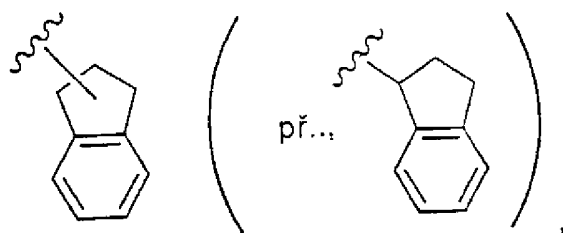
19.12.03



kde výše uvedené kruhy uvedených skupin A jsou substituované 1 až 6 substituenty, přičemž každý substituent je nezávisle zvolen ze skupin R^9 ;

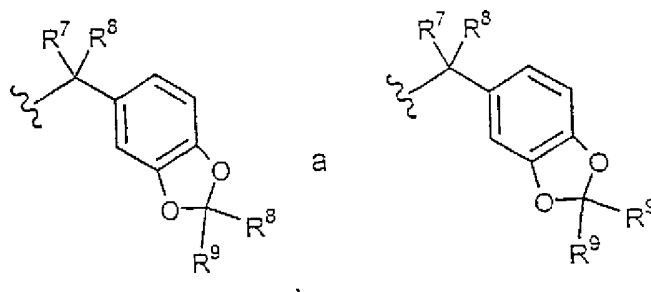
(3)





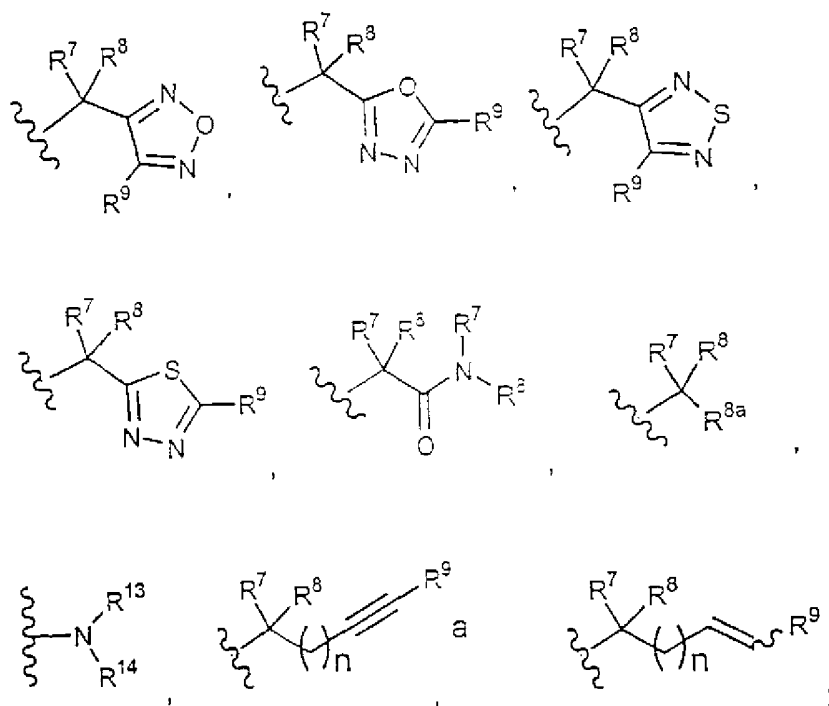
kde jeden nebo oba z výše uvedených kruhů uvedených skupin A jsou substituované 1 až 6 substituenty, přičemž každý substituent je nezávisle zvolen ze skupin R^9 ;

(4)



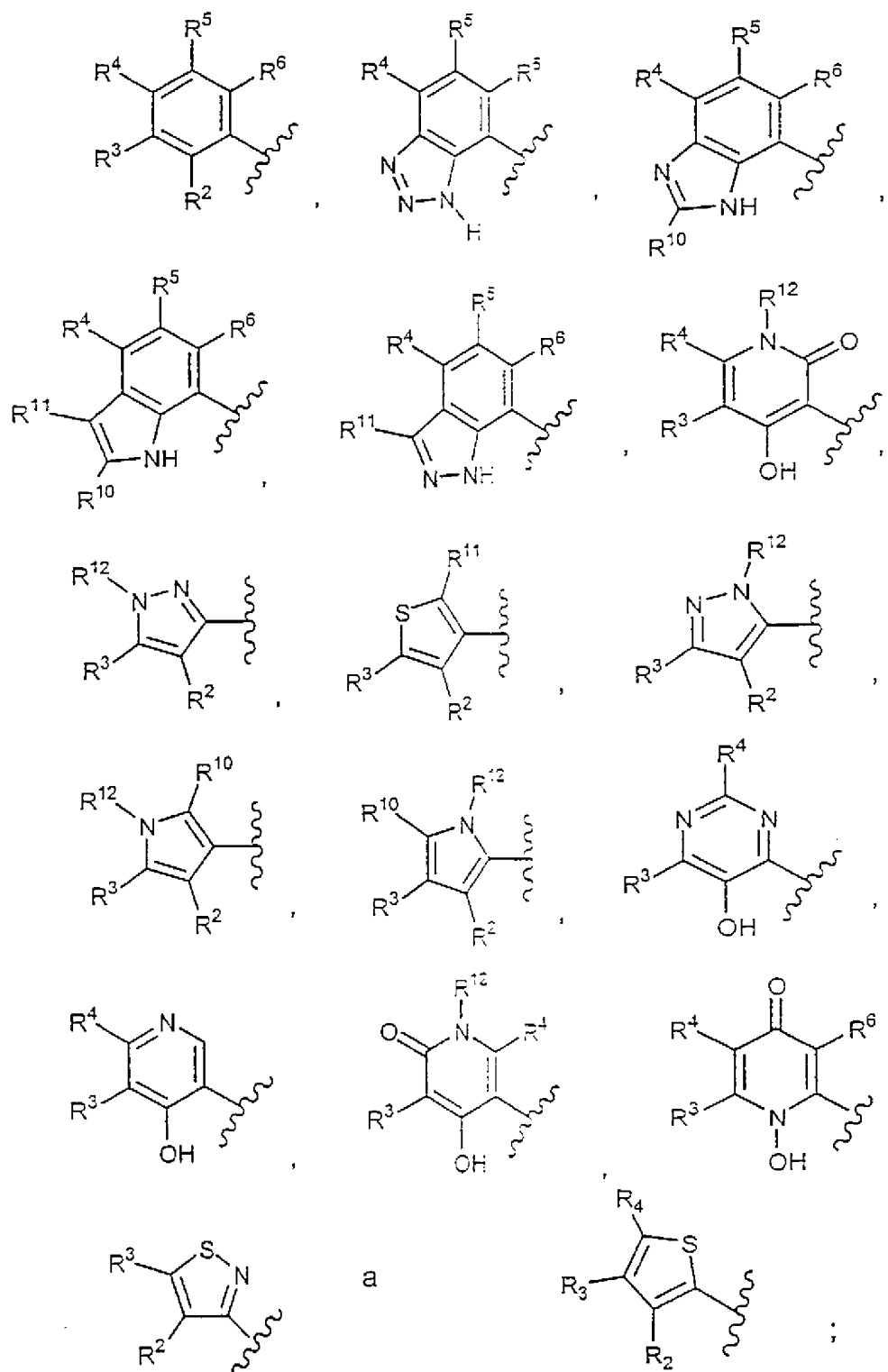
kde výše uvedené fenylové kruhy uvedených skupin A jsou substituované 1 až 3 substituenty, přičemž každý substituent se nezávisle zvolí ze skupin R^9 ; a

(5)



19.12.03

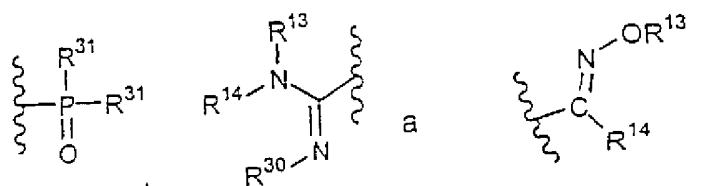
B je zvolená ze skupin



n je 0 až 6; p je 1 až 5; X je O, NH nebo S; Z je 1 až 3;

R^2 je zvolen ze skupin vodík, OH, $-C(O)OH$, $-SH$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NH SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NH SO_2R^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NHR^{13}$, $-C(O)NR^{13}OH$, $-S(O_2)OH$, $-OC(O)R^{13}$, nesubstituované heterocyklické kyselé funkční skupiny a substituované heterocyklické kyselé funkční skupiny, kde na uvedené substituované heterocyklické kyselé funkční skupině je 1 až 6 substituentů, přičemž každý substituent je nezávisle zvolen ze skupin R^9 ;

každá skupina R^3 a R^4 je nezávisle zvolena ze skupin vodík, kyano, halogen, alkyl, alkoxy, $-OH$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NHR^{17}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}R^{13}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, nesubstituovaný nebo substituovaný aryl, nesubstituovaný nebo substituovaný heteroaryl,



kde je na uvedené skupině aryl 1 až 6 substituentů a každý substituent je nezávisle zvolen ze skupin R^9 ; a kde je na uvedené skupině heteroaryl 1 až 6 substituentů a každý substituent je nezávisle zvolen ze skupin R^9 ;

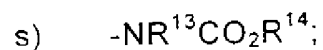
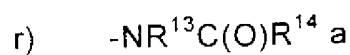
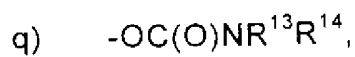
každá skupina R^5 a R^6 je stejná nebo různá a je nezávisle zvolena ze skupin vodík, halogen, alkyl, alkoxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, kyano, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl a nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl;

kde na uvedené skupině aryl je 1 až 6 substituentů a každý substituent je nezávisle zvolen ze skupin R^9 ; a kde na uvedené substituované

skupině heteroaryl je 1 až 6 substituentů a každý substituent je nezávisle zvolen ze skupin R^9 ;

každá skupina R^7 a R^8 je nezávisle zvolena ze skupiny H, nesubstituované nebo substituované skupiny alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny arylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroarylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkylalkyl, $-\text{CO}_2R^{13}$, $-\text{CONR}^{13}R^{14}$, alkinyl, alkenyl a cykloalkenyl; a kde na uvedených skupinách R^7 a R^8 je jeden nebo více (například 1 až 6) substituentů, kde každý substituent je nezávisle zvolen ze skupin:

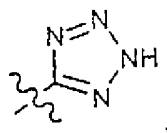
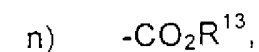
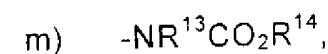
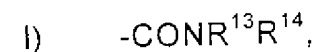
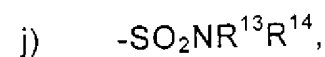
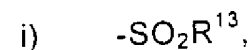
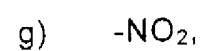
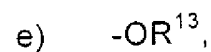
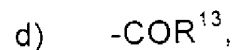
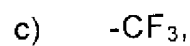
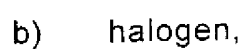
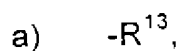
- a) halogen,
- b) $-\text{CF}_3$,
- c) $-\text{COR}^{13}$,
- d) $-\text{OR}^{13}$,
- e) $-\text{NR}^{13}R^{14}$,
- f) $-\text{NO}_2$,
- g) $-\text{CN}$,
- h) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$,
- i) $-\text{Si}(\text{alkyl})_3$, kde každá skupina alkyl je nezávisle zvolena,
- j) $-\text{Si}(\text{aryl})_3$, kde každá skupina alkyl je nezávisle zvolena,
- k) $-(R^{13})_2R^{14}\text{Si}$, kde každá skupina R^{13} je nezávisle zvolena,
- l) $-\text{CO}_2R^{13}$,
- m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$,
- n) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}R^{14}$,
- o) $-\text{SO}_2R^{13}$,
- p) $-\text{OC}(\text{O})R^{13}$,



(skupina fluoroalkyl je jedním z neomezujících příkladů alkylové skupiny, která je substituovaná halogenem);

R^{8a} je zvolena ze skupin vodík, alkyl, cykloalkyl a cykloalkylalkyl;

každá skupina R^9 je nezávisle zvolena ze skupin:



- p) skupina alkyl substituovaná jednou nebo více (například jednou) skupinami -OH například $-(CH_2)_qOH$, kde q je 1 až 6, obvykle 1 až 2 a výhodně 1),
- q) alkyl substituovaná jednou nebo více (například jednou) skupinou $-NR^{13}R^{14}$ (například $-(CH_2)_qNR^{13}R^{14}$, kde q je 1 až 6, obvykle 1 až 2 a výhodně 1) a
- r) $-N(R^{13})SO_2R^{14}$ (například R^{13} je H a R^{14} je alkyl, jako je methyl);

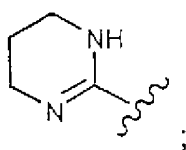
každá skupina R^{10} a R^{11} se nezávisle zvolí ze skupin vodík, alkyl (například C_1 až C_6 , jako je methyl), halogen, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)N-R^{13}R^{14}$, $-OH$, $-C(O)OR^{13}$, $-SH$, $-SO(t)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NH SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NH SO_2R^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, $-OC(O)R^{13}$ a kyano;

R^{12} je zvolená ze skupin vodík, $-C(O)OR^{13}$, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny arylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkylalkyl a nesubstituované nebo substituované skupiny heteroarylalkyl; kde na substituovaných skupinách R^{12} je 1 až 6 substituentů a každý substituent se zvolí ze skupin R^9 ;

každá skupina R^{13} a R^{14} je nezávisle zvolená ze skupiny H, nesubstituované nebo substituované skupiny alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny arylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroarylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkylalkyl, nesubstituované nebo substituované heterocyklické skupiny, nesubstituované nebo substituované skupiny fluoralkyl a substituované nebo nesubstituované skupiny heterocykloalkylalkyl (kde „heterocykloalkyl“ znamená heterocyklickou skupinu); kde na uvedených substituovaných skupinách R^{13} a R^{14} je 1 až 6 substituentů a

každý substituent je nezávisle zvolen ze skupin alkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, alkoxy, aryl, arylalkyl, fluoroalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-\text{N}(\text{R}^{40})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})_i\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ s podmínkou, že R^{15} není skupina H, halogen a $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; nebo

R^{13} a R^{14} společně s atomem dusíku, na který jsou vázány ve skupinách $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}-\text{R}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})-$ $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_i\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, tvoří nesubstituovaný nebo substituovaný nasycený heterocyklický kruh (výhodně 3- až 7-členný heterocyklický kruh), uvedený kruh případně obsahuje některý další heteroatom, zvolený z O, S a NR^{18} ; kde na substituovaných cyklizovaných skupinách R^{13} a R^{14} jsou 1 až 3 substituenty (například 1 až 3 substituenty na vytvořeném kruhu, pokud se skupiny R^{13} a R^{14} váží dusíkem, na který jsou vázány) a každý substituent je nezávisle zvolen ze skupin alkyl, aryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, arylalkyl, fluoroalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, amino, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{SO}_i\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ s podmínkou, že R^{15} není skupina H, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{15}$, halogen a heterocykloalkenyl (například heterocyklická skupina, která má alespoň jednu a výhodně jednu dvojnou vazbu v kruhu, například



každá skupina R^{15} a R^{16} je nezávisle zvolená ze skupin H, alkyl, aryl, arylalkyl, cykloalkyl a heteroaryl;

R^{17} je zvolená ze skupin $-\text{SO}_2$ -alkyl, $-\text{SO}_2$ -aryl, $-\text{SO}_2$ -cykloalkyl a $-\text{SO}_2$ -heteroaryl;

R^{18} je zvolená ze skupin H, alkyl, aryl, heteroaryl, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ a $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$;

každá skupina R^{19} a R^{20} je nezávisle zvolená ze skupin alkyl, aryl a heteroaryl;

R^{30} je zvolená ze skupin alkyl, cykloalkyl, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ nebo $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ s podmínkou, že R^{15} není H;

každá skupina R^{31} je nezávisle zvolená z nesubstituované nebo substituované skupiny alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl a nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkyl; kde na uvedených substituovaných skupinách R^{31} je 1 až 6 substituentů a každý substituent je nezávisle zvolen ze skupin R^9 ;

každá skupina R^{40} se nezávisle zvolí ze skupin H, alkyl a cykloalkyl; a

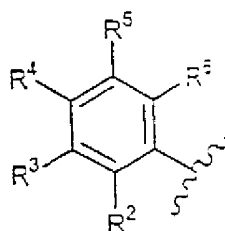
t je 0, 1 nebo 2.

V provedení č. 1 se použije alespoň jedna (například 1 až 3 a obvykle jedna) sloučenina vzorce (IA).

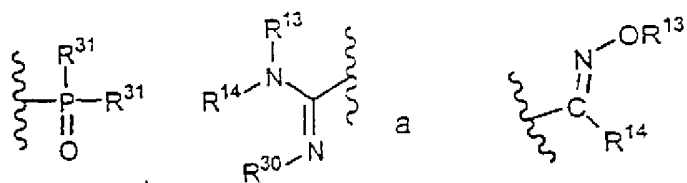
Provedení č. 2 se týká použití alespoň jedné (například 1 až 3 a obvykle 1) sloučeniny vzorce (IA) pro výrobu léčiva pro léčbu onemocnění, popsáných výše ve způsobech léčby za použití vzorce (I).

Provedení č. 3 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je zvolená ze skupin

(1)

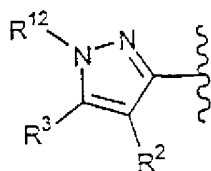


kde R^3 je zvolená ze skupin $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,



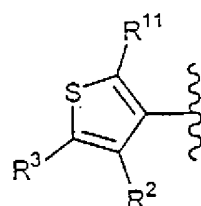
a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I) nebo (IA);

(2)



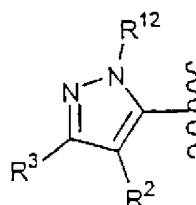
kde všechny substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I)
nebo (IA);

(3)



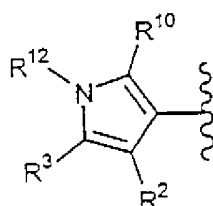
kde všechny substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I)
nebo (IA);

(4)



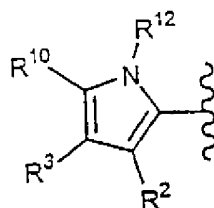
kde všechny substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I)
nebo (IA);

(5)



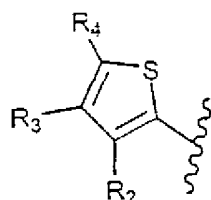
kde všechny substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I)
nebo (IA);

(6)



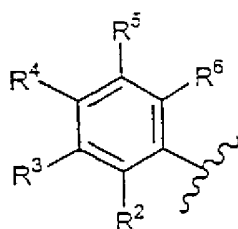
kde všechny substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I) nebo (IA); a

(7)

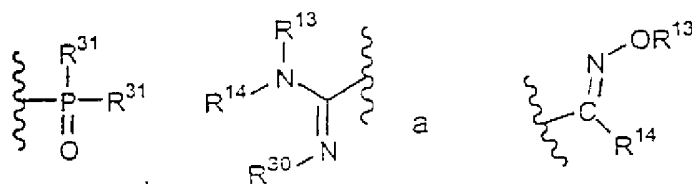


kde všechny substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I) nebo (IA).

Provedení č. 4 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je

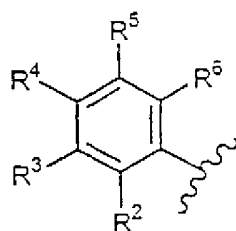


kde R³ je zvolená ze skupin -C(O)NR¹³R¹⁴,



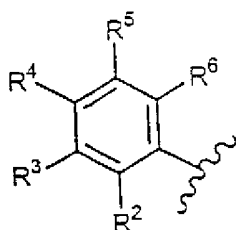
a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I) nebo (IA).

Provedení č. 5 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je



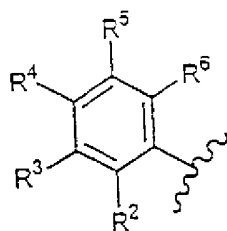
kde R^3 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$ a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným ve vzorci (I) nebo (IA).

Provedení č. 6 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je



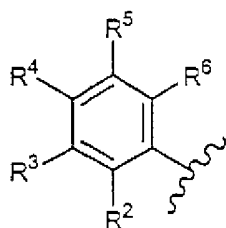
kde R^3 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé alkylové skupiny a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I) nebo (IA).

Provedení č. 7 se týká sloučeniny vzorce (IA), kde B je

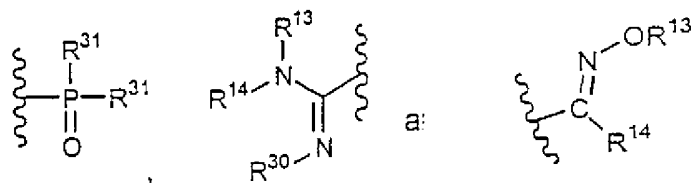


kde R^2 je $-OH$, R^3 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé alkylové skupiny a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I) nebo (IA).

Provedení č. 8 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je

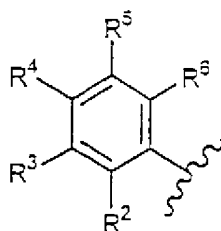


kde R^3 je zvolená ze skupin

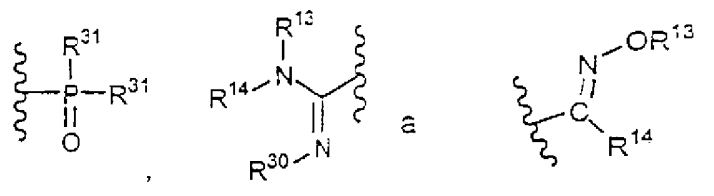


a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I) nebo (IA).

Provedení č. 9 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je

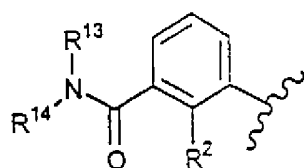


kde R^3 je zvolená ze skupin



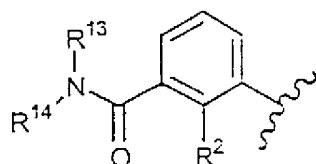
kde R^2 je -OH a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I) nebo (IA).

Provedení č. 10 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je



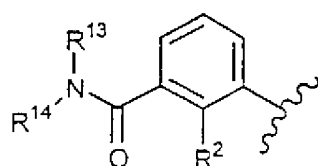
kde R^2 , R^{13} a R^{14} jsou definovány způsobem uvedeným pro sloučeniny vzorce (I) nebo (IA) a všechny ostatní sloučeniny jsou definovány způsobem uvedeným ve vzorci (I) nebo (IA).

Provedení č. 11 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je



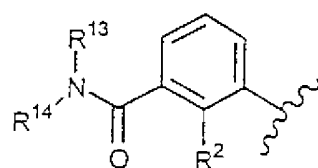
kde R^2 je -OH, R^{13} a R^{14} jsou definovány způsobem uvedeným pro sloučeniny vzorce (I) nebo (IA) a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným ve vzorci (I) nebo (IA).

Provedení č. 12 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je



kde R^2 je definována způsobem uvedeným pro sloučeniny vzorce (I) nebo (IA), R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé alkylové skupiny a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro sloučeniny vzorce (I) nebo (IA).

Provedení č. 13 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je



kde R^2 je -OH, R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé alkylové skupiny a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro sloučeniny vzorce (I) nebo (IA).

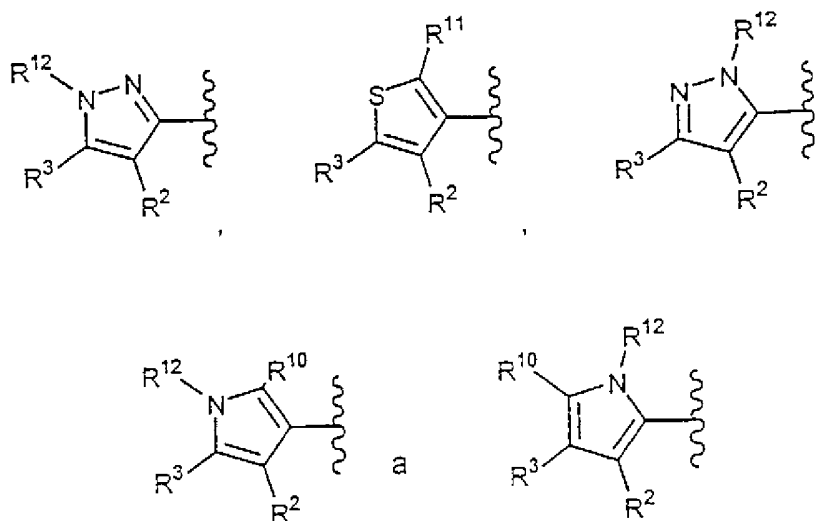
Provedení č. 14 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je definována způsobem popsaným v provedení č. 8, R^4 je H, R^5 je H, R^6 je H a všechny ostatní

substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro sloučeniny vzorce (I) nebo (IA).

Provedení č. 15 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je definována způsobem popsaným v provedení č. 9, R^4 je H, R^5 je H, R^6 je H a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro sloučeniny vzorce (I) nebo (IA).

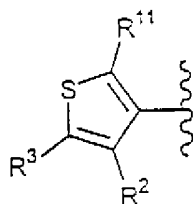
Provedení č. 16 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je definovaná způsobem popsaným v provedeních č. 6, 7, 10 a 11 s výjimkou toho, že R^{13} a R^{14} jsou každá skupina methyl a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným ve vzorci (I) nebo (IA).

Provedení č. 17 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je zvolená ze skupin



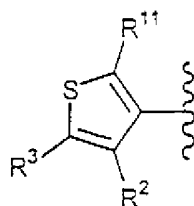
kde všechny substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I) nebo (IA).

Provedení č. 18 tohoto vynálezu se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je



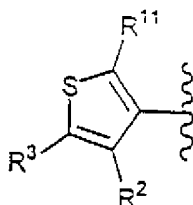
kde všechny substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I) nebo (IA).

Provedení č. 19 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je



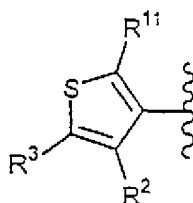
kde R¹¹ je H a všechny substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I) nebo (IA).

Provedení č. 20 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je



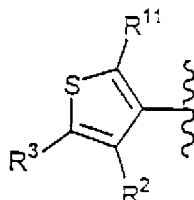
kde R^2 je -OH a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným ve vzorci (I) nebo (IA).

Provedení č. 21 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je



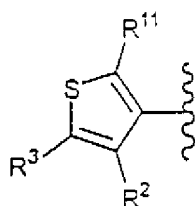
kde R^2 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$ a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným ve vzorci (I) nebo (IA).

Provedení č. 22 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je



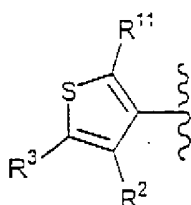
kde R^3 je $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ (například t je 2) a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným ve vzorci (I) nebo (IA).

Provedení č. 23 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je



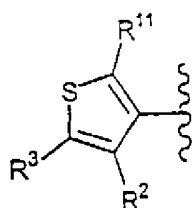
kde R^2 je $-OH$, R^3 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$ a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným ve vzorci (I) nebo (IA).

Provedení č. 24 tohoto vynálezu se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je



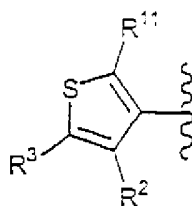
kde R^2 je $-OH$ a R^3 je $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ (například t je 2) a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným ve vzorci (I) nebo (IA).

Provedení č. 25 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je



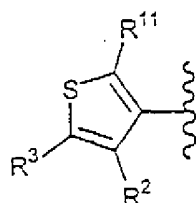
kde R^2 je $-OH$, R^3 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} je H a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným ve vzorci (I) nebo (IA).

Provedení č. 26 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je

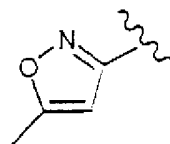


kde R^2 je $-OH$, R^3 je $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ (například t je 2), R^{11} je H a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným ve vzorci (I) nebo (IA).

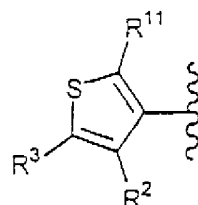
Provedení č. 27 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je



kde R^2 je $-OH$, R^3 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} je H a R^{13} a R^{14} jsou nezávisle zvoleny ze skupiny alkyl, nesubstituované a substituované skupiny heteroaryl avšechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným ve vzorci (I) nebo (IA). Obecně některá ze skupin R^{13} nebo R^{14} je alkyl (například methyl). Příkladem substituované skupiny heteroaryl je

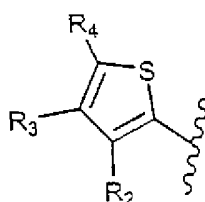


Provedení č. 28 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je



kde R^2 je -OH, R^3 je $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ (například t je 2), R^{11} je H a R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé alkylové skupiny (například methyl) a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným ve vzorci (I) nebo (IA).

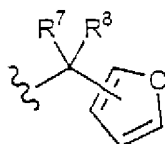
Provedení č. 29 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je



a všechny substituenty jsou definované způsobem uvedeným ve vzorci (I) nebo (IA).

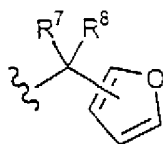
Provedení č. 30 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je definována způsobem popsaným v některém z provedení č. 3 až 29 a A je definována způsobem uvedeným ve všech výše uvedených výhodných popisech pro A ve vzorci (I) nebo A je definována způsobem popsaným pro vzorec (IA).

Provedení č. 31 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je definována způsobem popsaným v některém z provedení č. 3 až 29 a A je



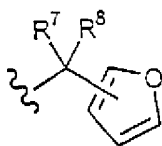
kde furanový kruh je nesubstituovaný nebo substituovaný způsobem popsaným v definici A pro vzorec (I) nebo (IA) a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (IA).

Provedení č. 32 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je definována způsobem popsaným v některém z provedení č. 3 až 29 a A je



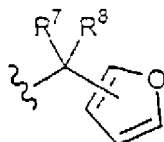
kde furanový kruh je substituovaný a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I) nebo (IA).

Provedení č. 33 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je definována způsobem popsaným v některém z provedení č. 3 až 29 a A je



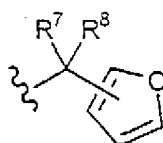
kde furanový kruh je substituovaný alespoň jednou (například 1 až 3 nebo 1 až 2) skupinami alkyl a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I) nebo (IA).

Provedení č. 34 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je definována způsobem popsaným v některém z provedení č. 3 až 29, A je



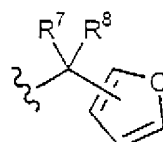
kde furanový kruh je substituovaný některou alkylovou skupinou a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I) nebo (IA).

Provedení č. 35 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je definována způsobem popsaným v některém z provedení č. 3 až 29 a A je



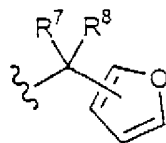
kde furanový kruh je substituovaný některou alkylovou skupinou C_1 až C_3 (například methyl nebo isopropyl) a všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem uvedeným pro vzorec (I) nebo (IA).

Provedení č. 36 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je definovány způsobem popsaným v některém z provedení č. 3 až 29 a A je



jak je definováno v některém z provedení č. 31 až 35 s výjimkou toho, že R^7 a R^8 jsou stejné nebo různé a každá je zvolená ze skupin H a alkyl.

Provedení č. 37 se týká sloučenin vzorce (IA), kde B je definována způsobem uvedeným v některém z provedení č. 3 až 29 a A je



jak je definováno v některém z provedení č. 31 až 35 s výjimkou toho, že R^7 je H a R^8 je alkyl (například ethyl nebo t-butyl).

Provedení č. 38 se týká některého z provedení č. 3 až 37, kde sloučenina vzorce (IA) je farmaceuticky přijatelná sůl.

Provedení č. 39 se týká některého z provedení č. 3 až 37, kde sloučenina vzorce (IA) je sodná sůl.

Provedení č. 40 se týká některého z provedení č. 3 až 37, kde sloučenina vzorce (IA) je vápenatá sůl.

Provedení č. 41 se týká farmaceuticky přijatelné soli některé z předkládaných sloučenin podle vynálezu.

Provedení č. 42 se týká sodné soli některé z předkládaných sloučenin podle vynálezu.

Provedení č. 43 se týká vápenaté soli některé z předkládaných sloučenin podle vynálezu.

Provedení č. 44 se týká farmaceutického prostředku, který obsahuje alespoň jednu (například 1 až 3, výhodně 1) sloučeninu vzorce (IA), jak je popsáno v

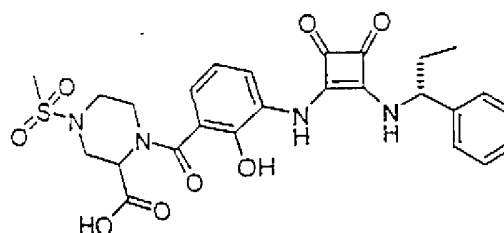
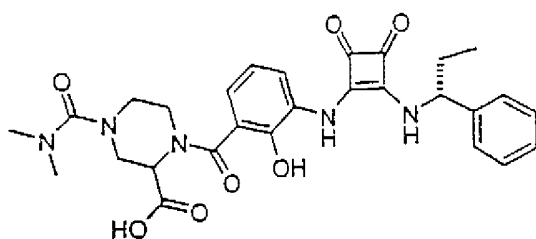
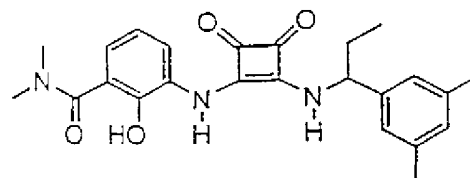
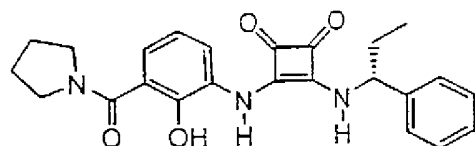
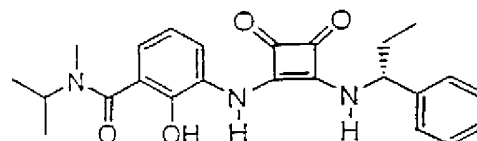
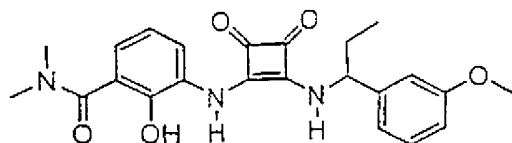
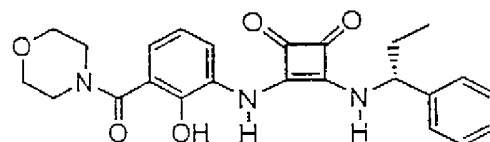
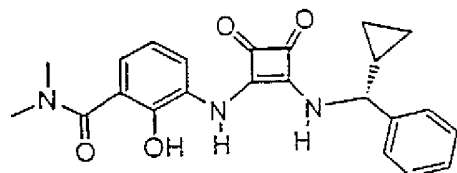
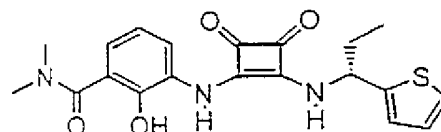
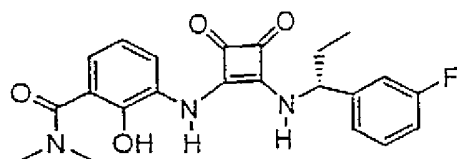
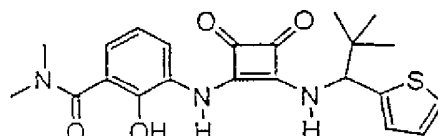
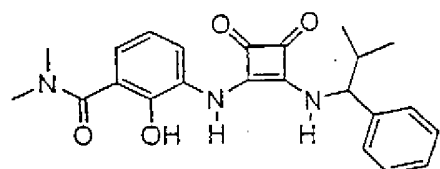
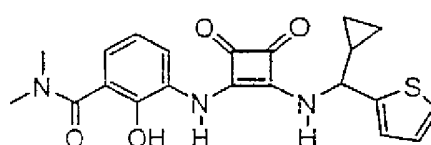
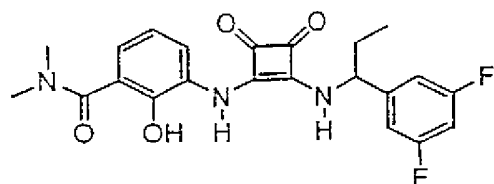
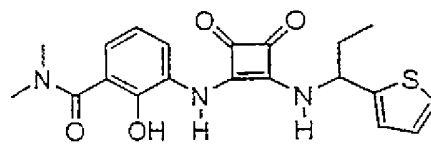
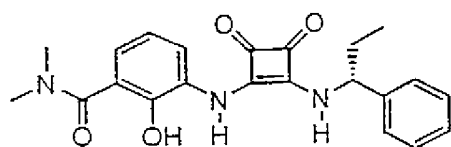
některém z provedení č. 3 až 43, v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Provedení č. 45 se týká způsobu léčby některého z výše uvedeného onemocnění, který zahrnuje podávání účinného množství (například terapeuticky účinného množství) sloučenin vzorce (IA), jak je uvedeno v některém z provedení č. 3 až 43, pacientovi v případě potřeby této léčby. Tato onemocnění, která se týkají v tohoto provedení, jsou onemocnění popsána ve způsobech léčby pomocí sloučenin vzorce (I).

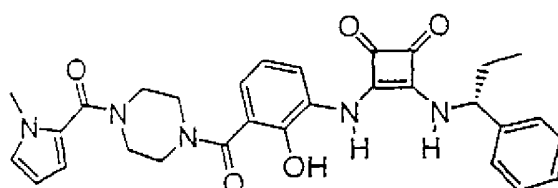
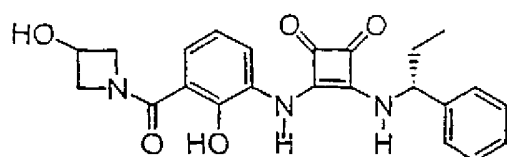
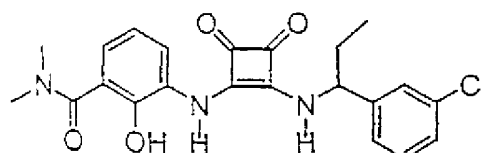
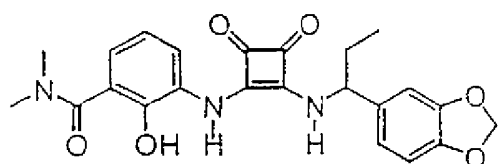
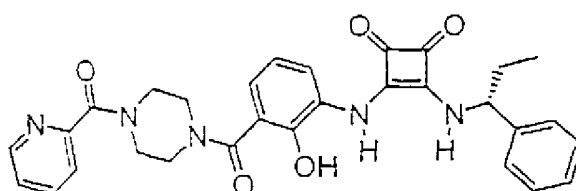
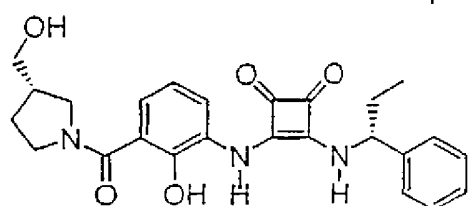
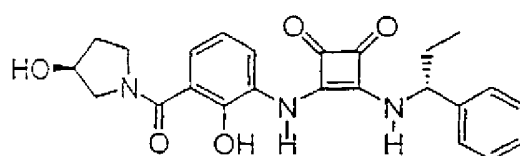
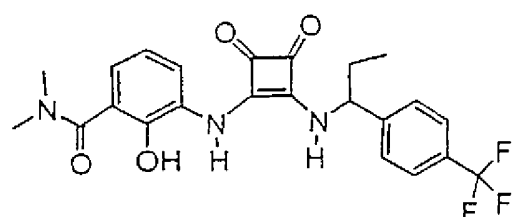
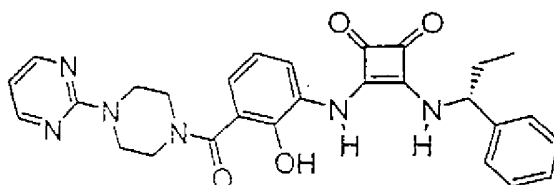
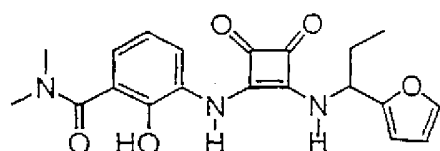
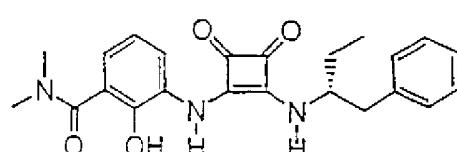
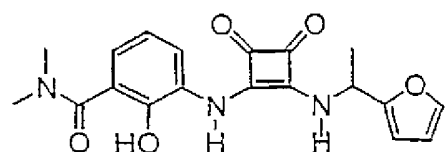
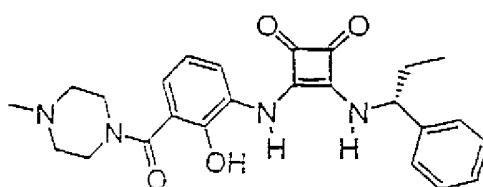
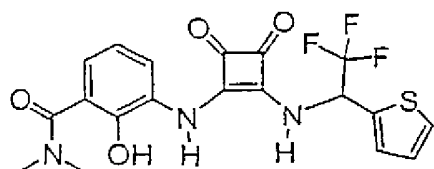
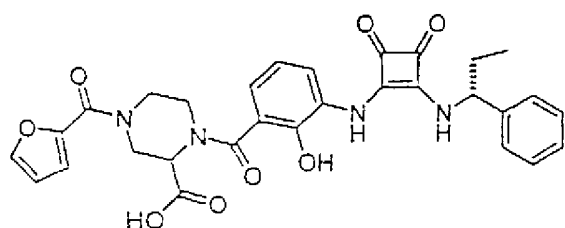
Provedení č. 46 se týká použití sloučeniny vzorce (IA), jak je uvedeno v některém z provedení č. 3 až 43, pro výrobu léčiva pro léčbu některého z výše uvedených onemocnění. Onemocnění, která se týkají tohoto provedení, jsou onemocnění uvedená ve způsobech léčby pomocí sloučenin vzorce (I).

19.12.03

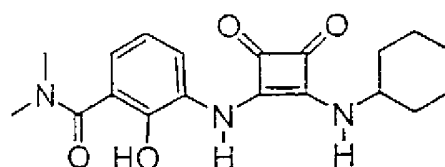
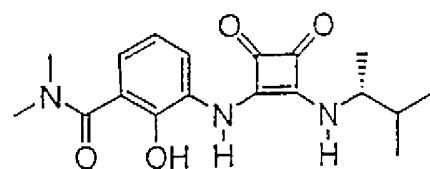
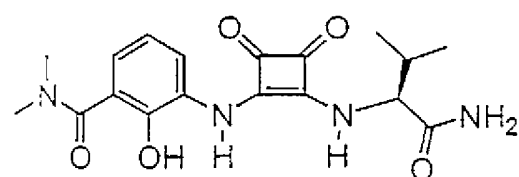
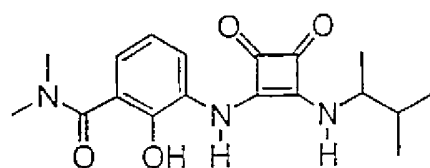
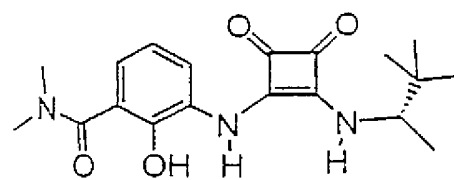
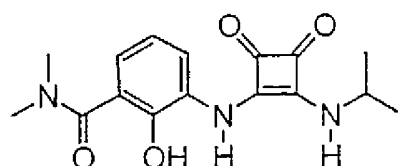
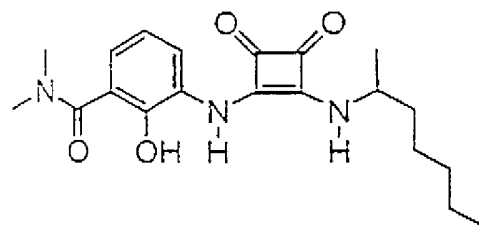
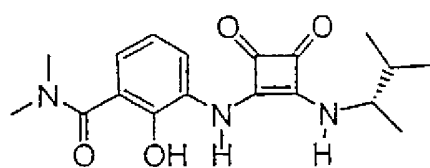
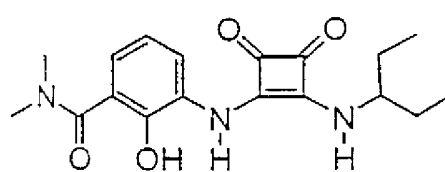
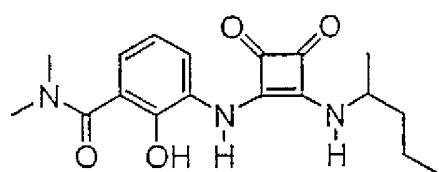
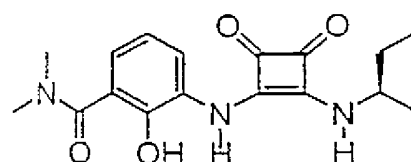
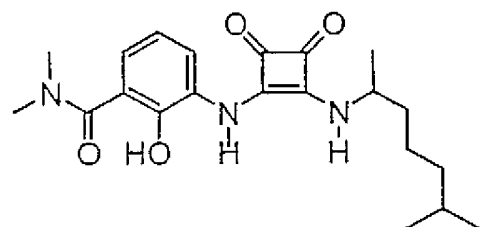
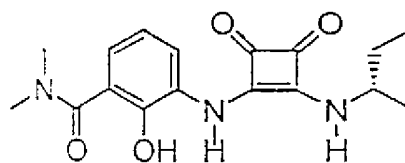
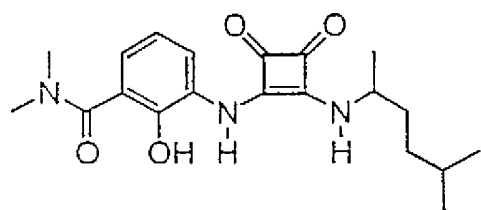
Reprezentativní sloučeniny podle vynálezu zahrnují následující sloučeniny, aniž by se tím omezil rozsah vynálezu.



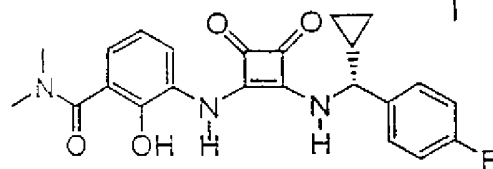
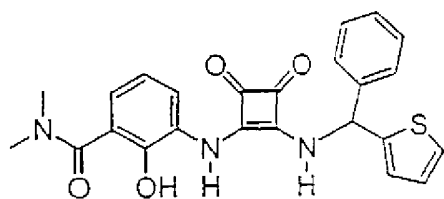
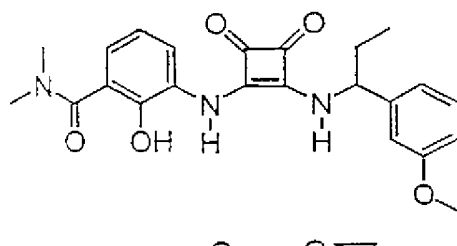
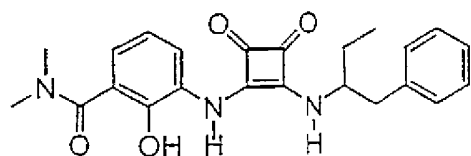
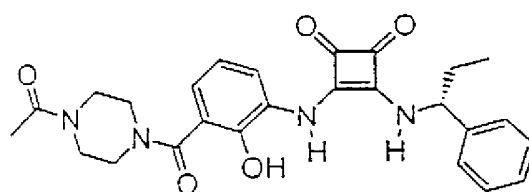
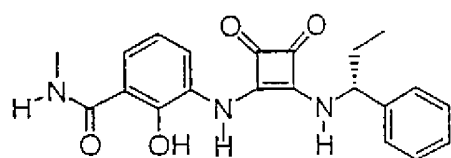
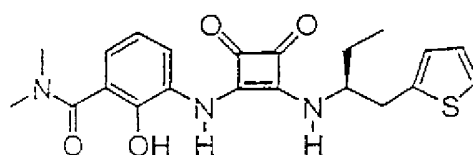
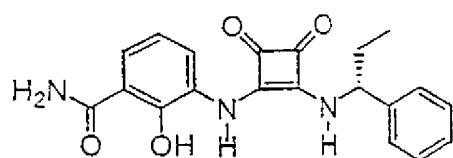
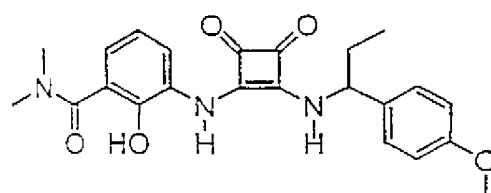
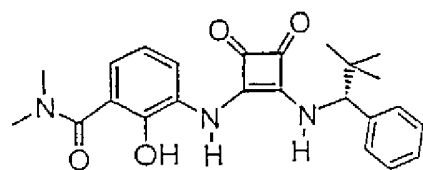
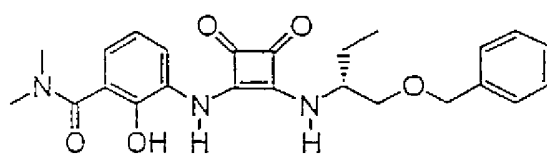
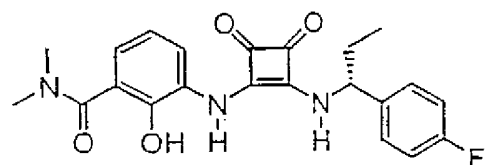
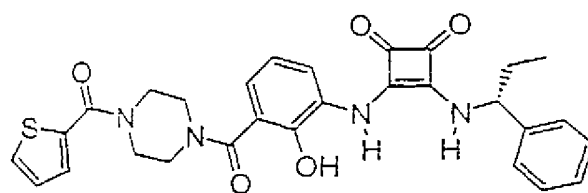
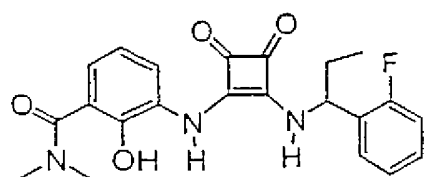
19.12.03



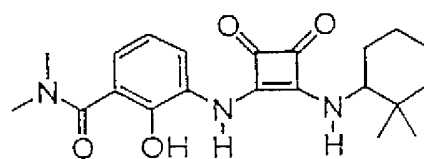
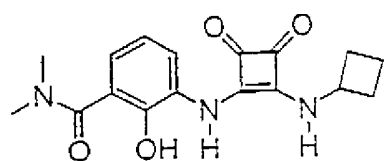
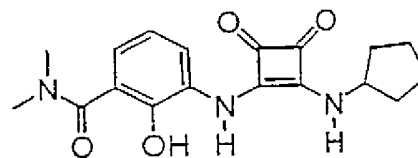
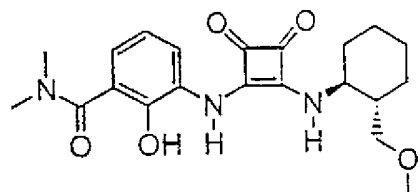
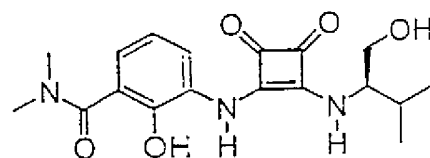
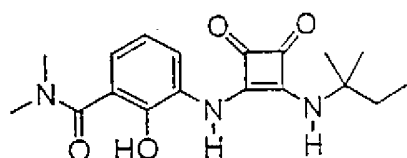
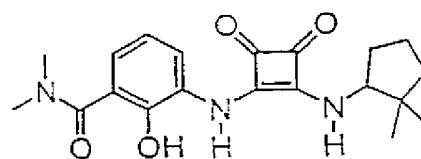
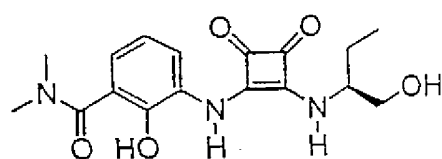
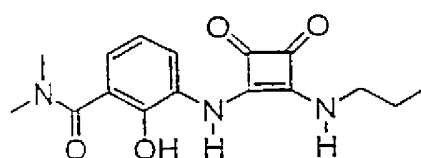
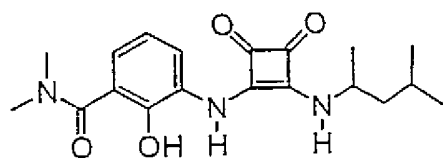
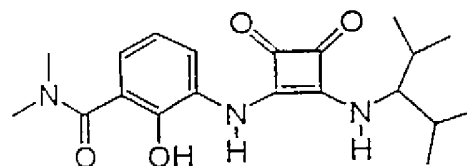
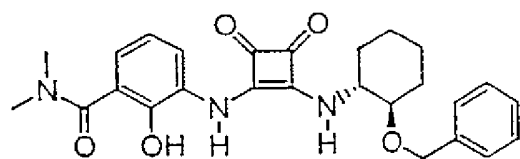
19.12.03



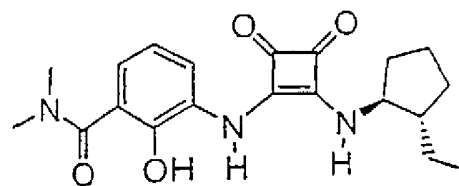
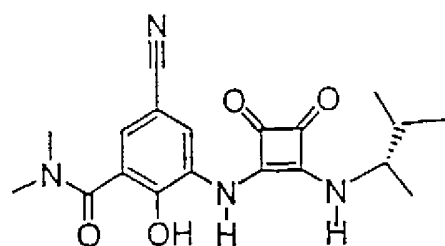
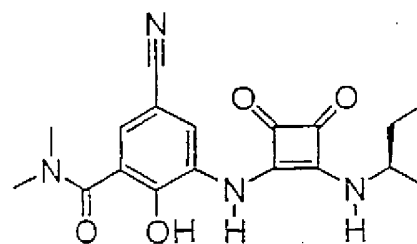
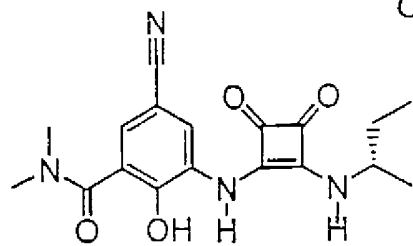
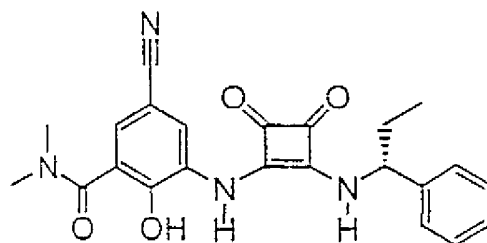
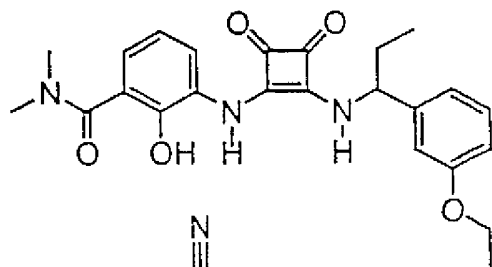
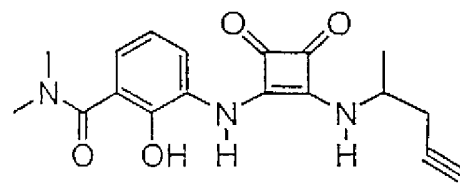
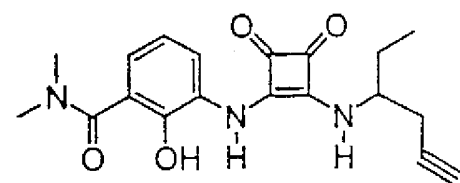
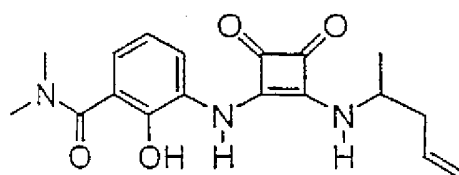
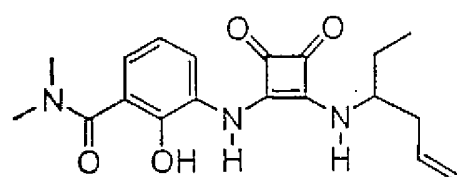
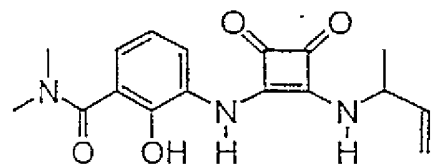
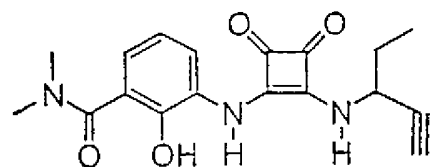
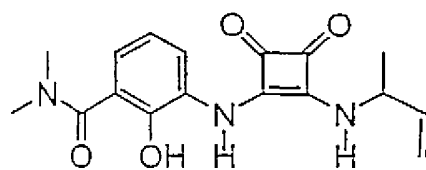
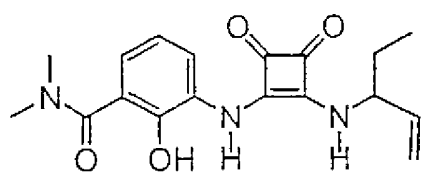
19.12.03



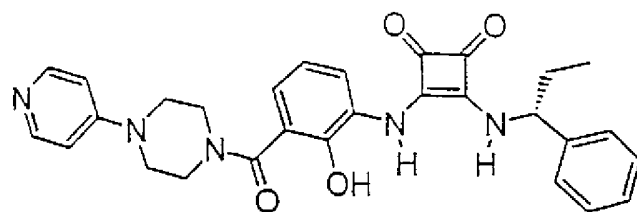
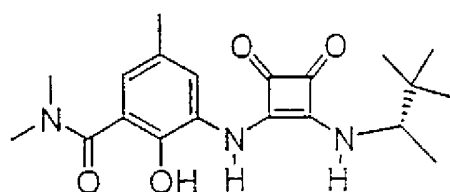
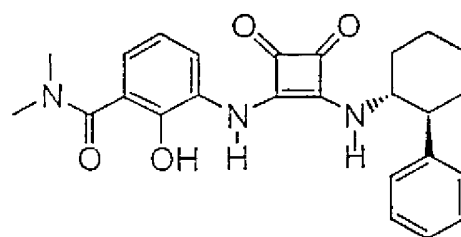
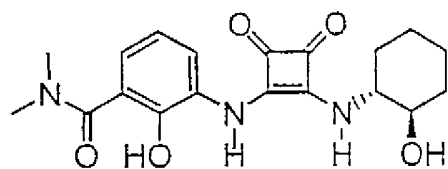
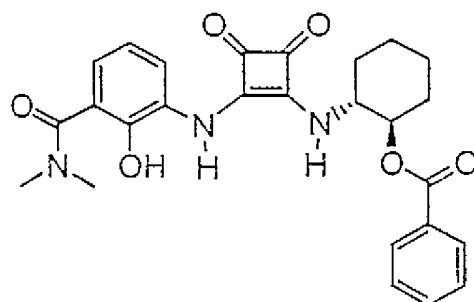
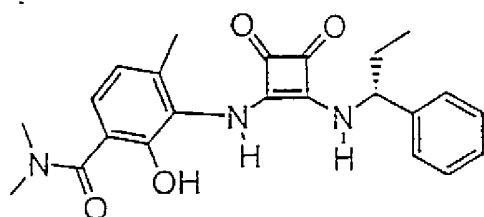
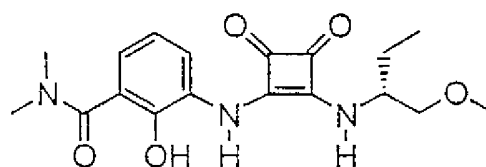
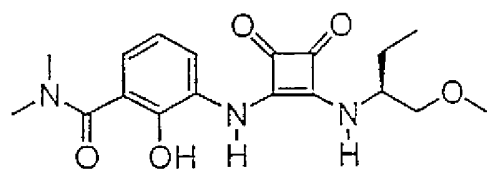
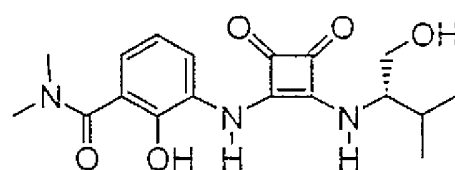
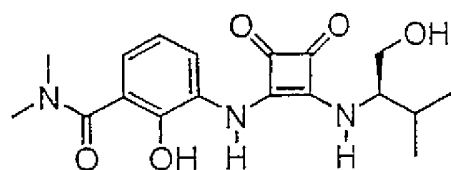
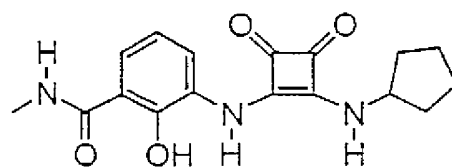
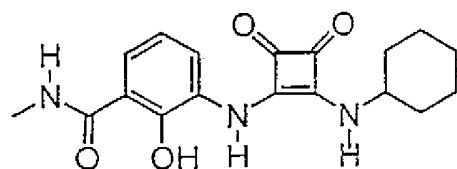
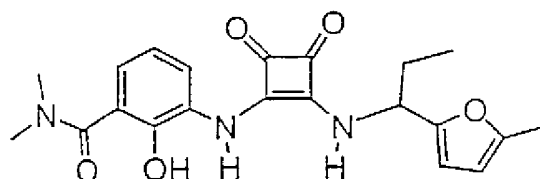
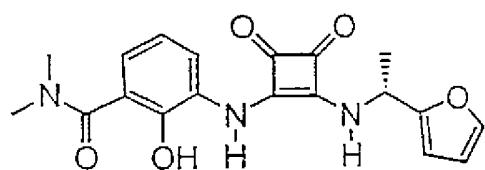
19.12.03



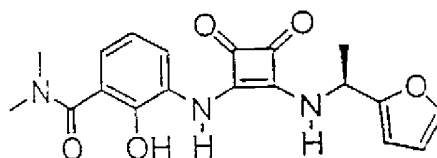
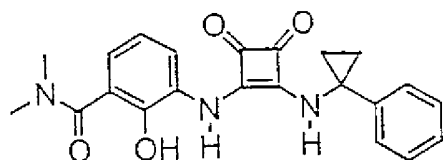
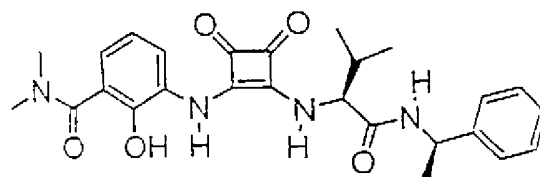
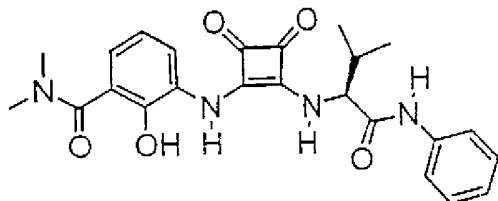
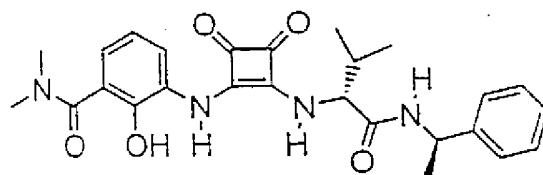
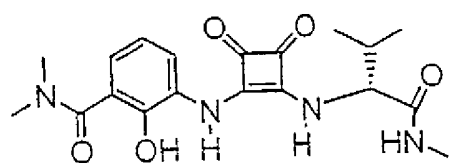
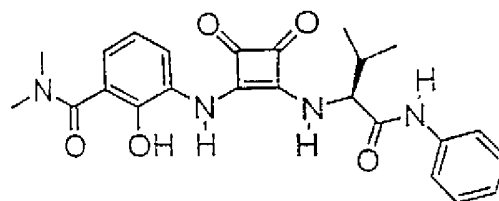
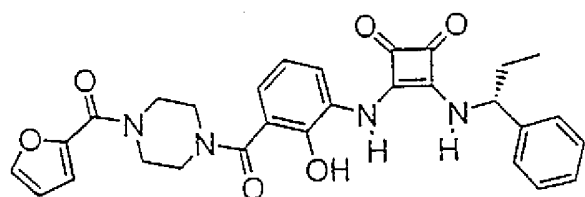
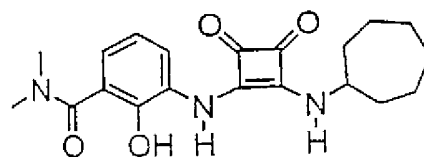
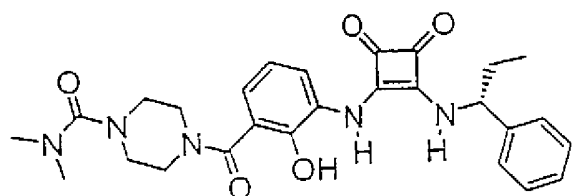
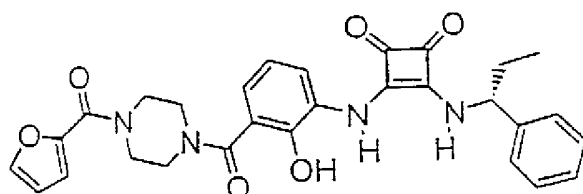
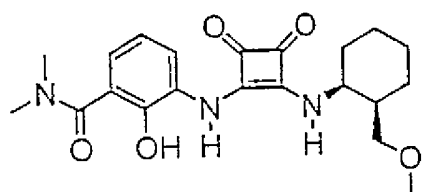
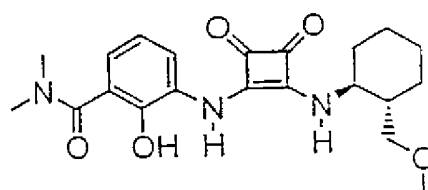
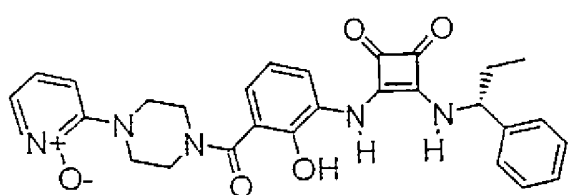
19.12.03



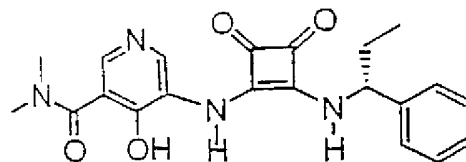
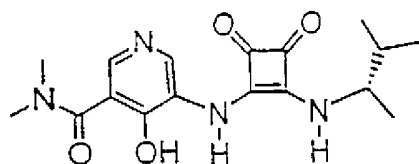
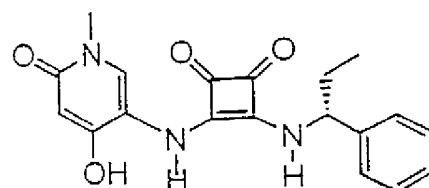
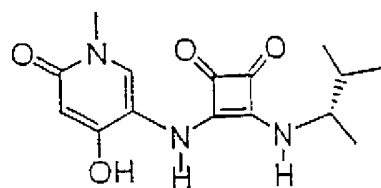
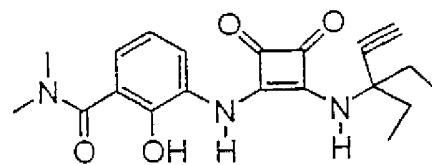
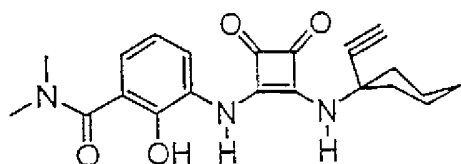
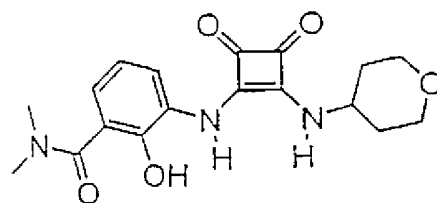
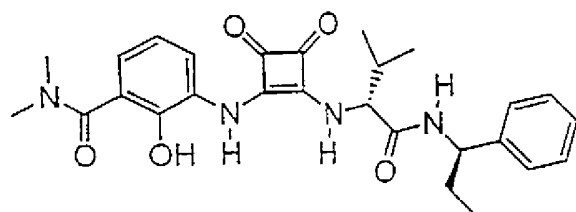
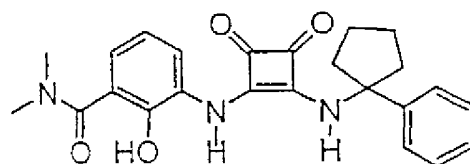
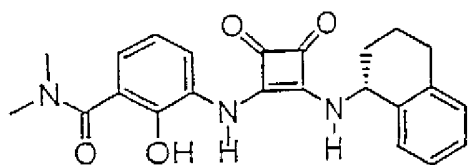
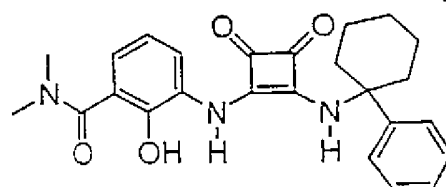
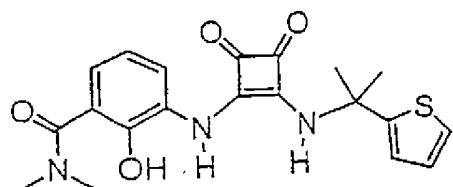
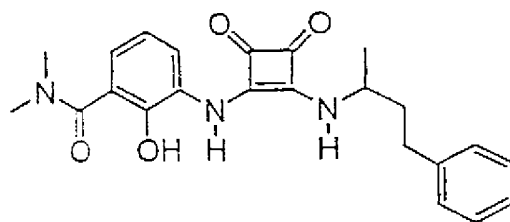
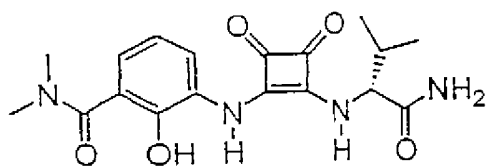
19.12.03



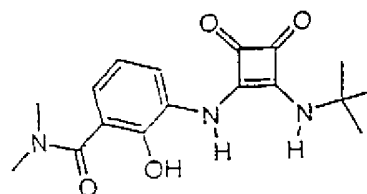
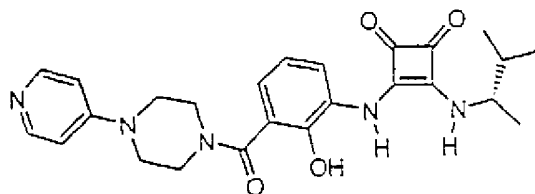
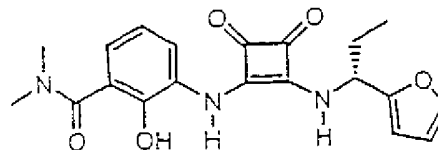
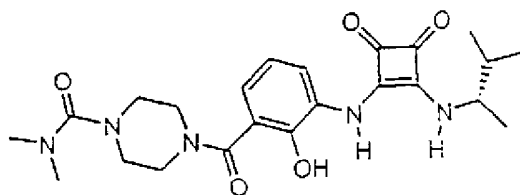
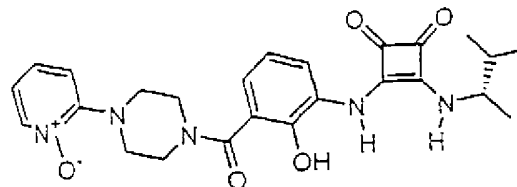
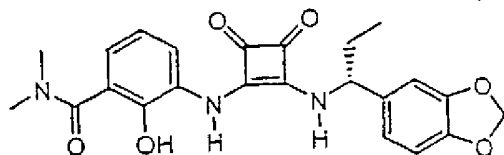
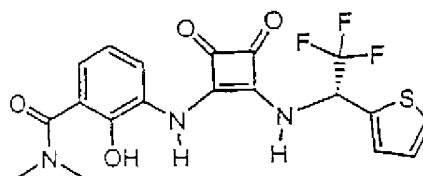
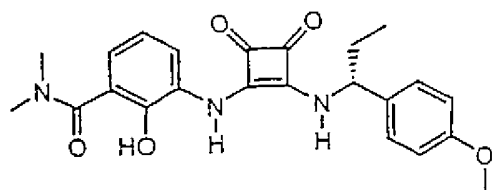
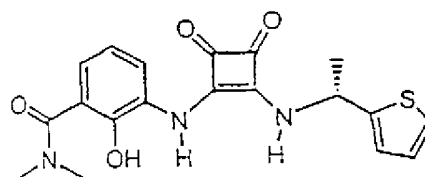
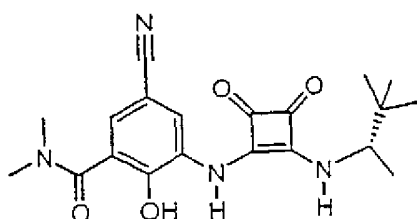
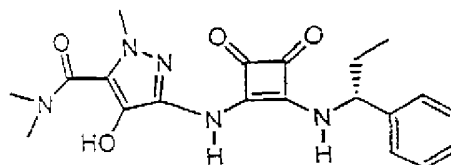
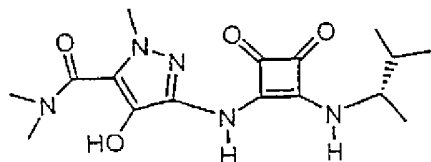
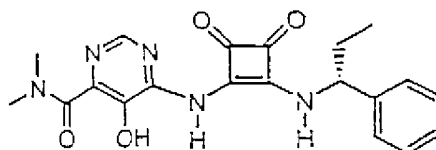
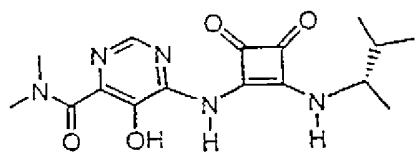
19.12.03



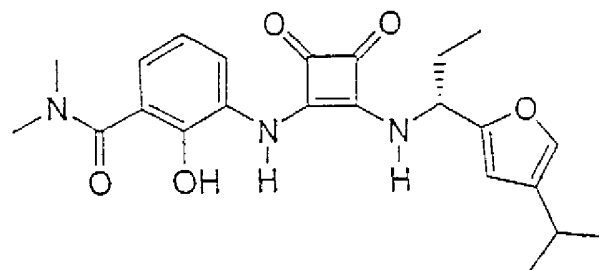
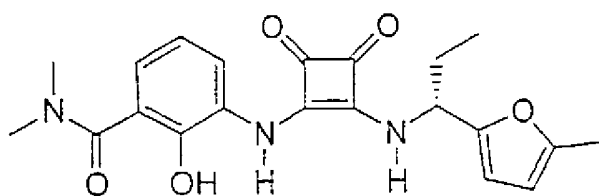
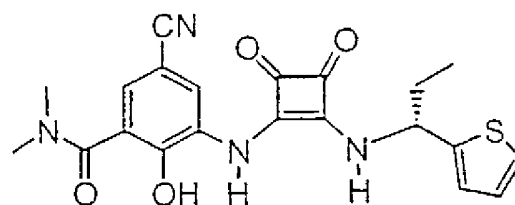
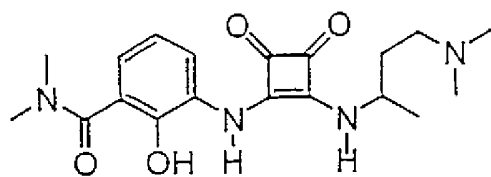
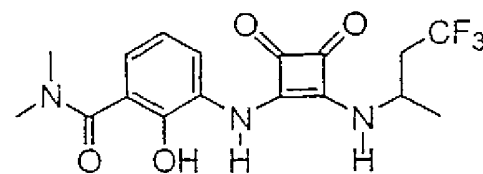
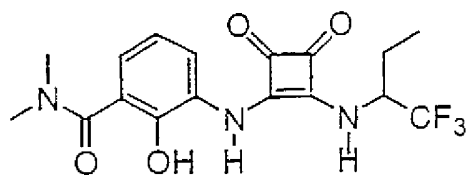
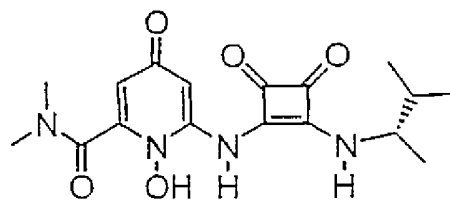
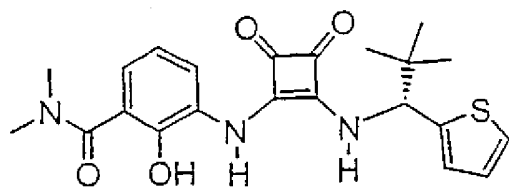
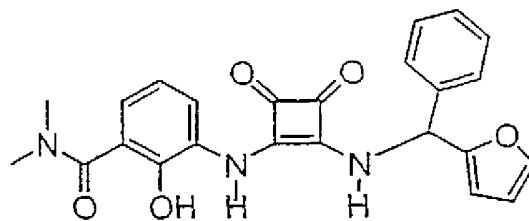
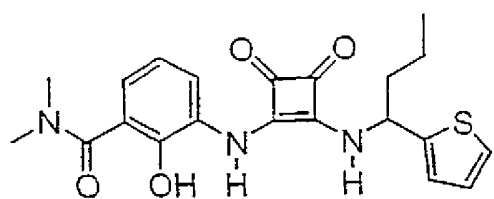
19.12.03



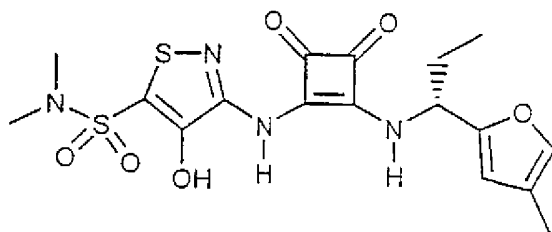
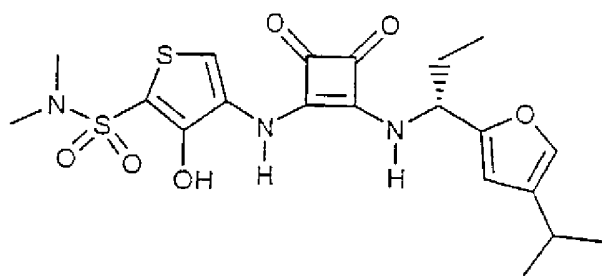
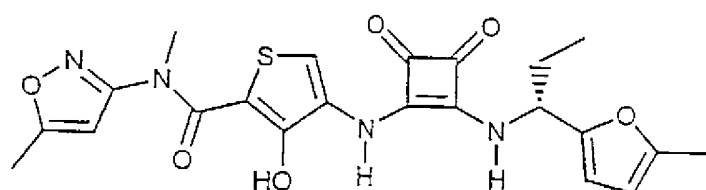
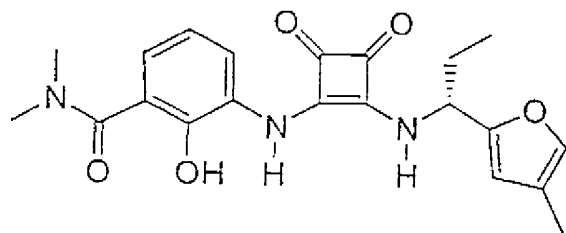
19.12.03



19.12.03

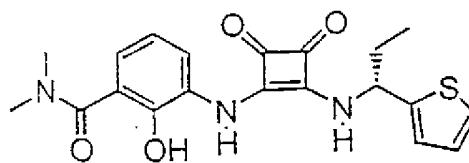
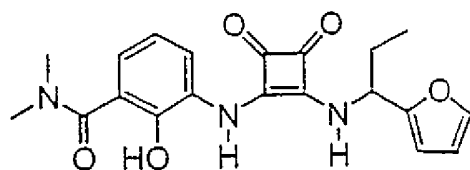
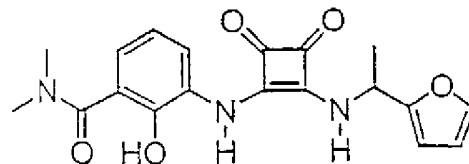
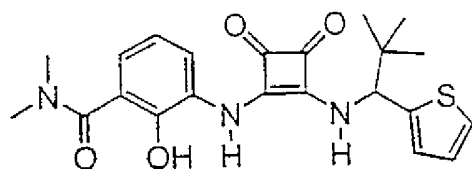
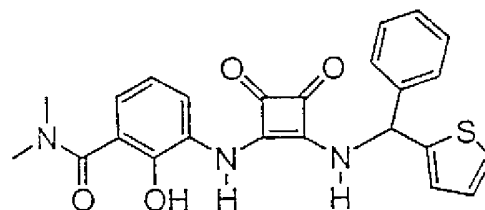
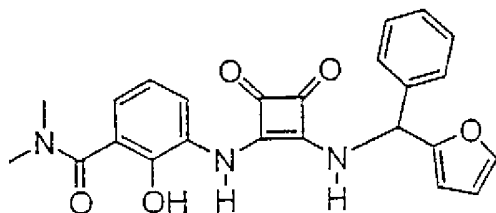
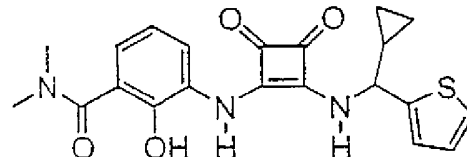
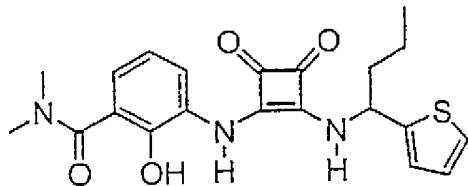
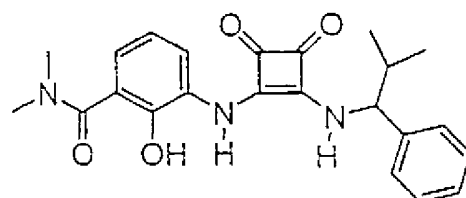
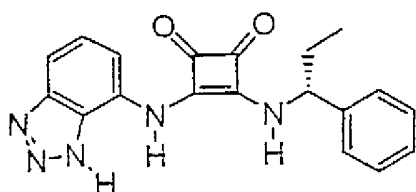
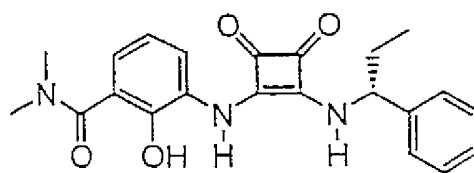
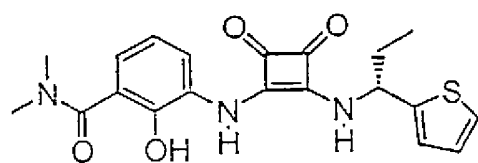
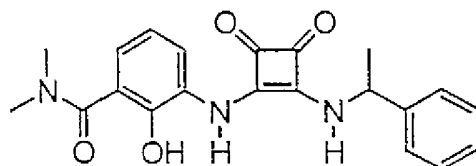
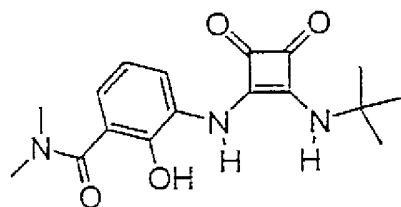


19.12.03

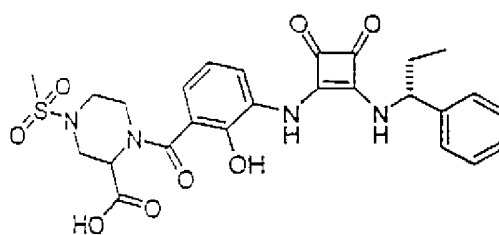
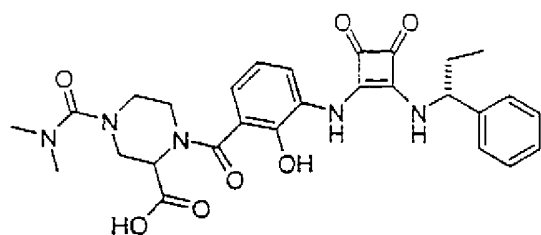
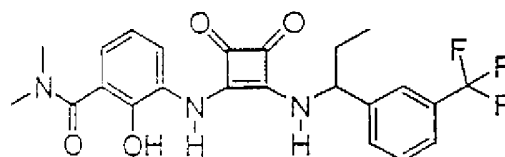
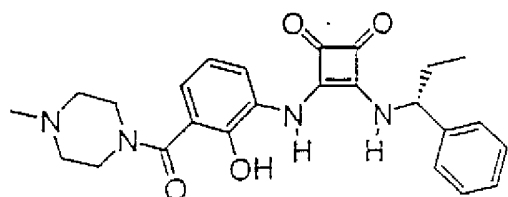
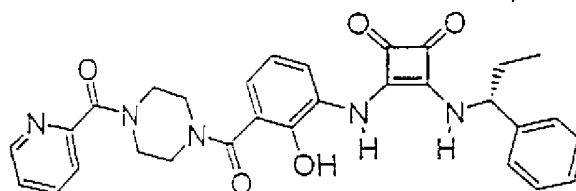
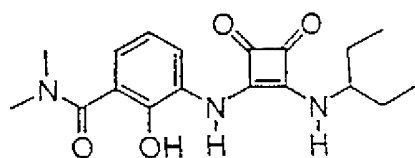
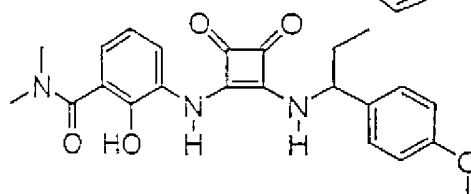
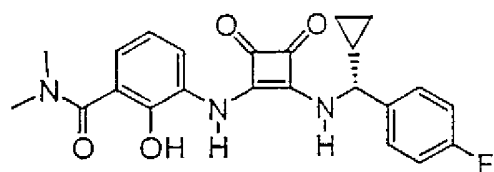
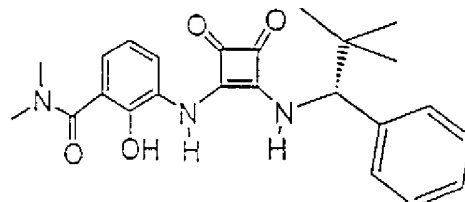
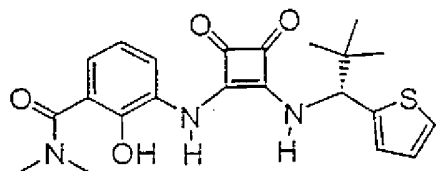
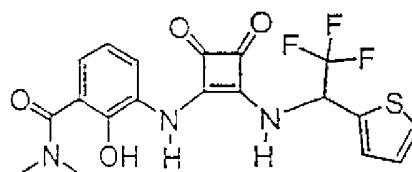
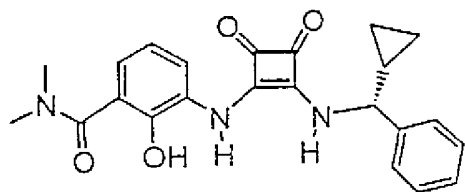
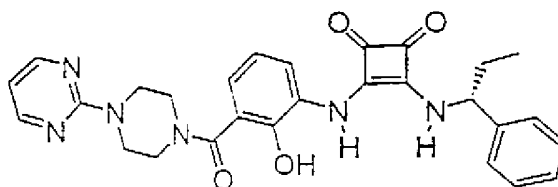
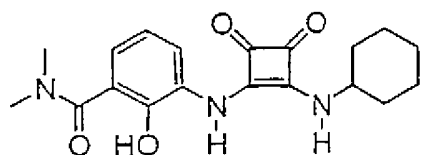
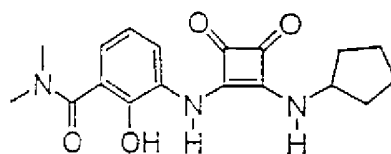
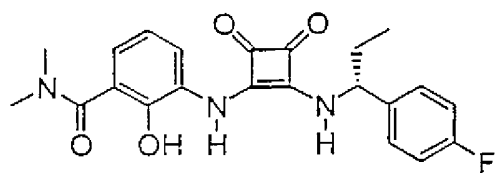


19.12.03

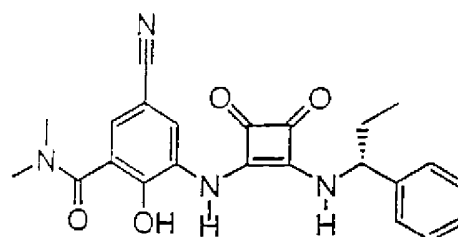
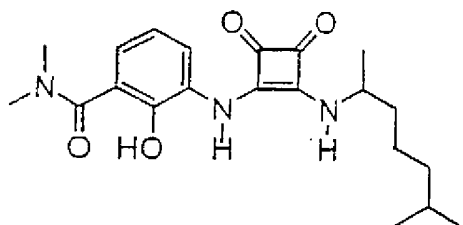
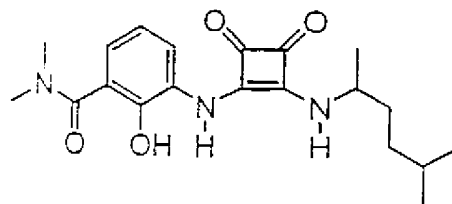
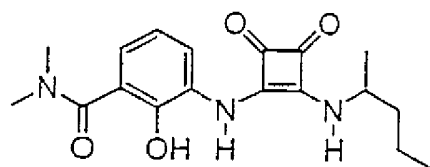
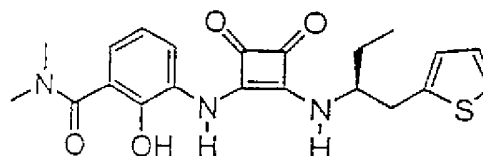
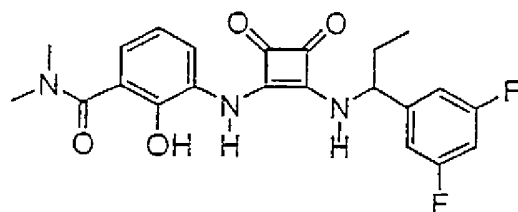
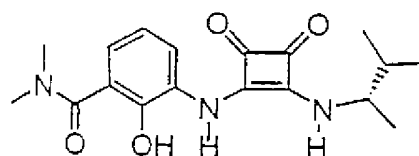
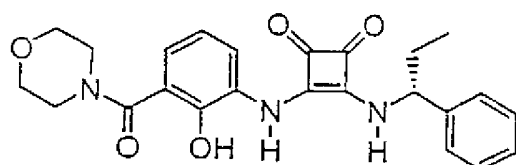
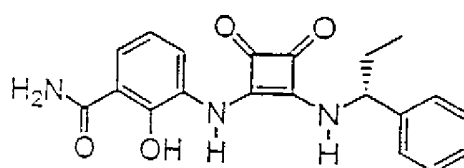
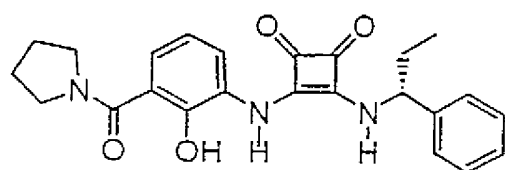
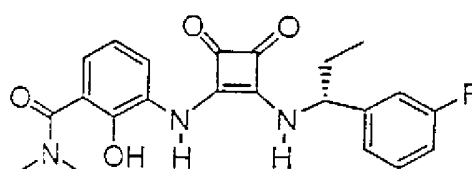
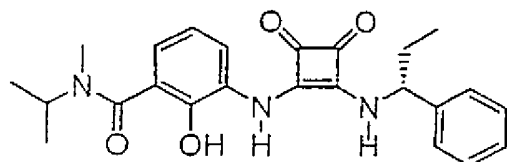
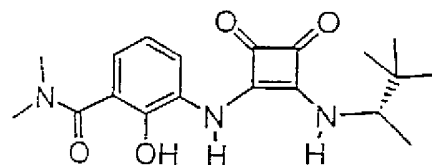
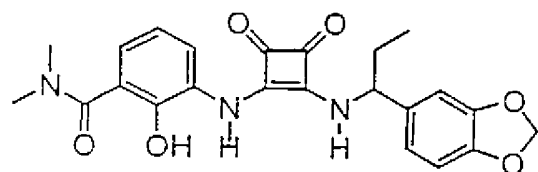
Výhodné sloučeniny podle vynálezu zahrnují:



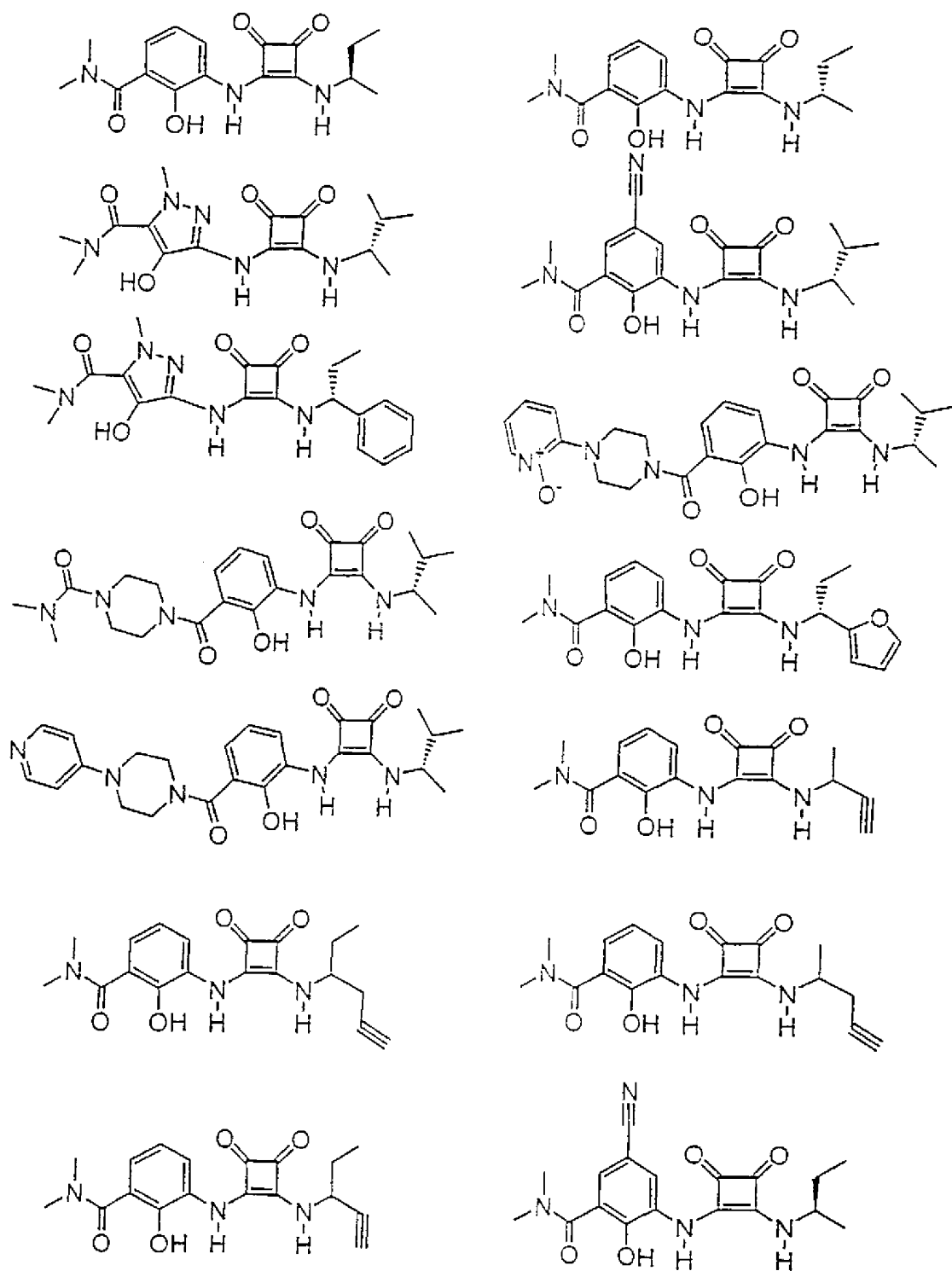
19.12.03



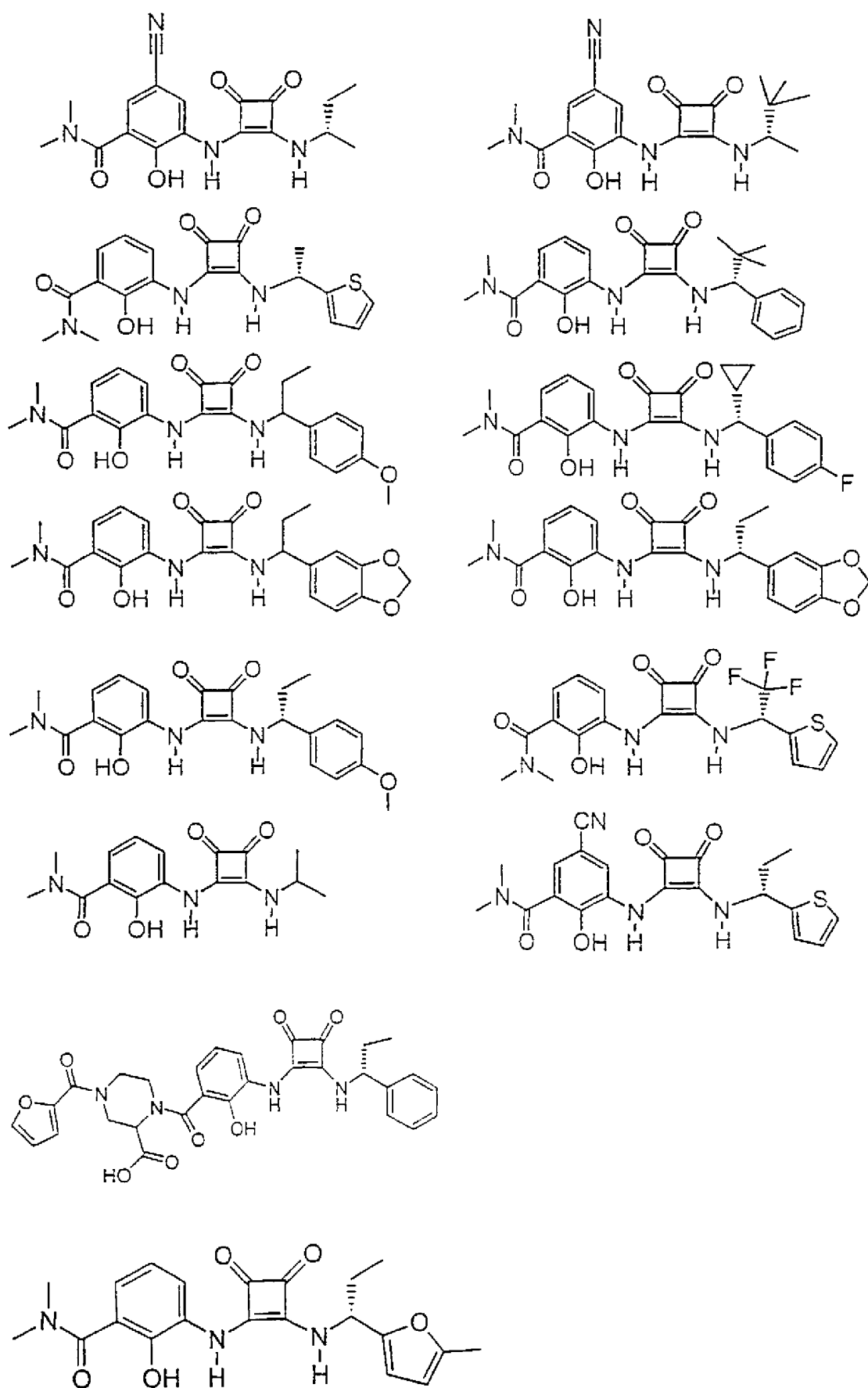
19.12.03



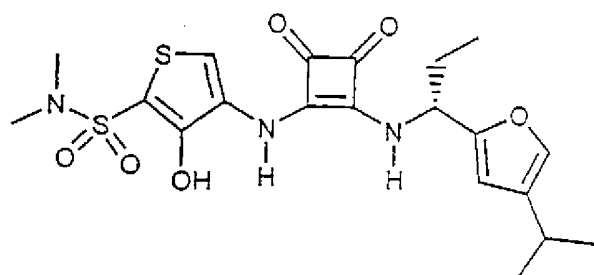
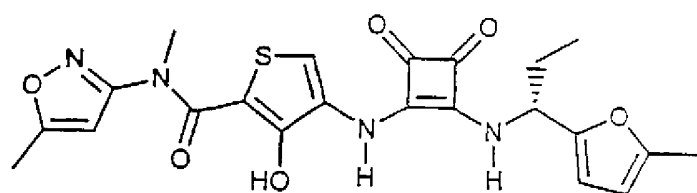
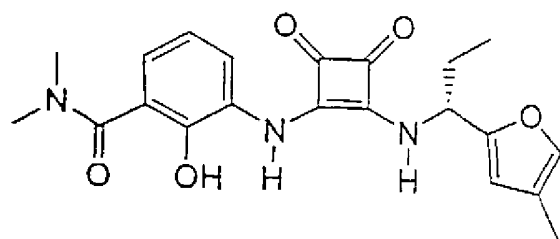
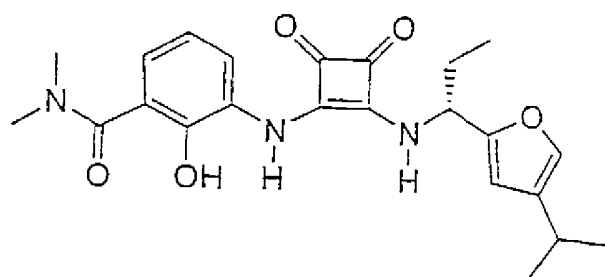
19.12.03



19.12.03

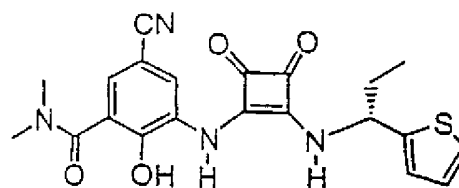
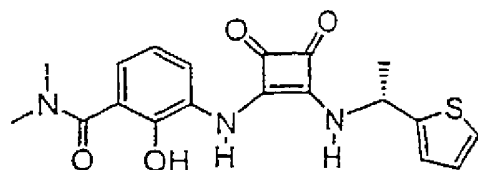
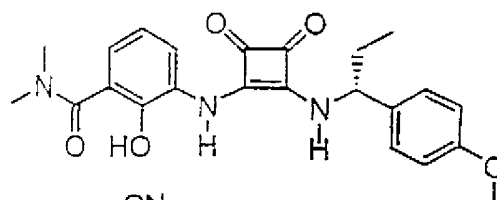
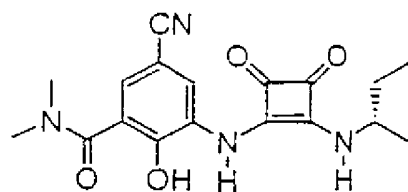
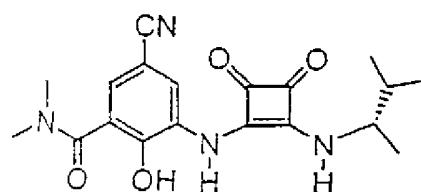
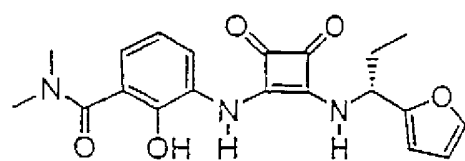
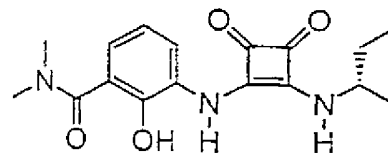
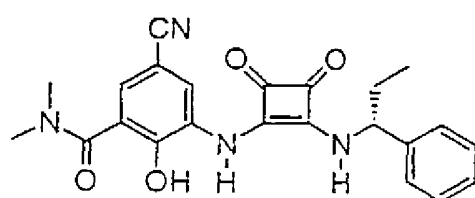
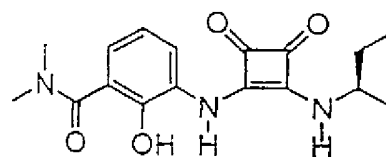
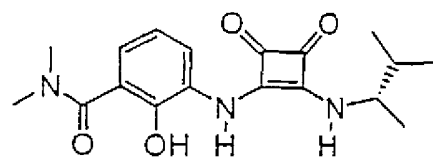
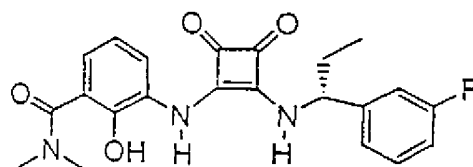
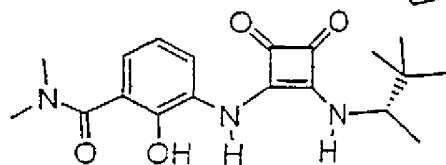
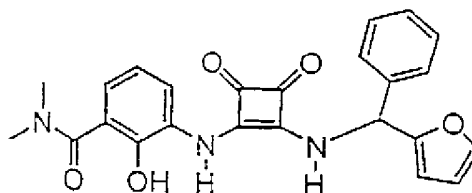
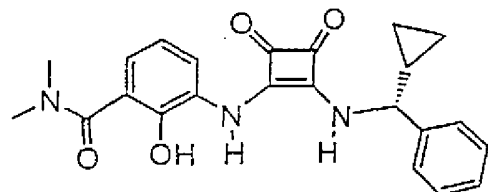
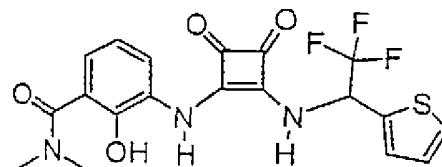
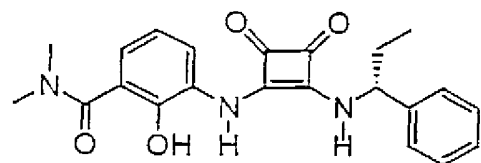


19.12.03

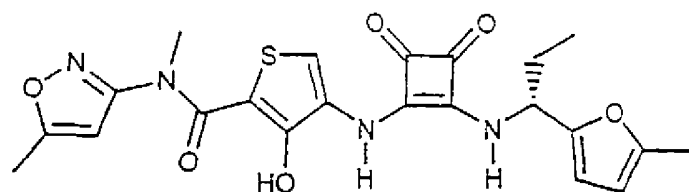
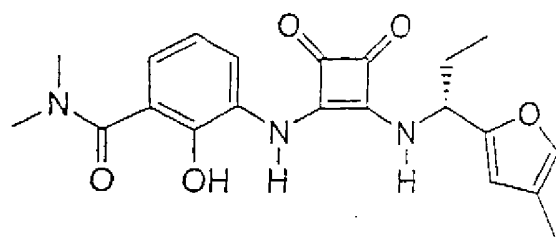
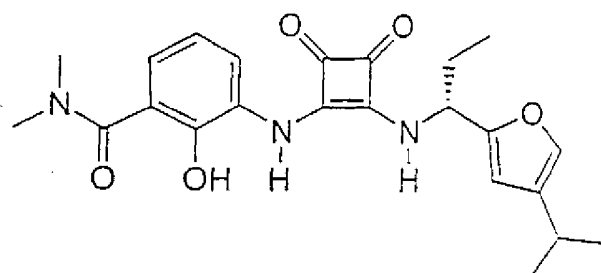
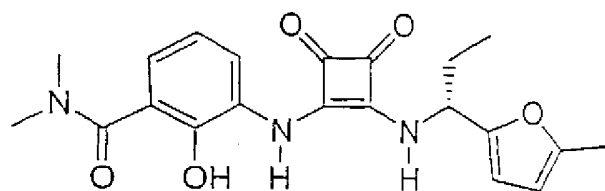
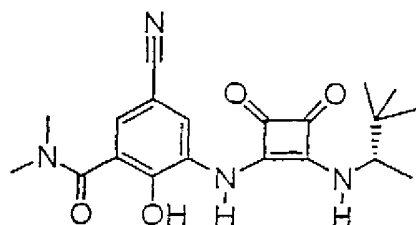
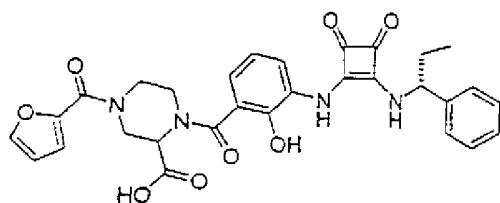
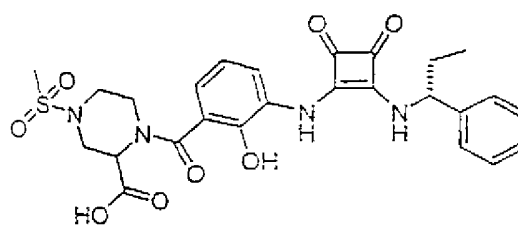
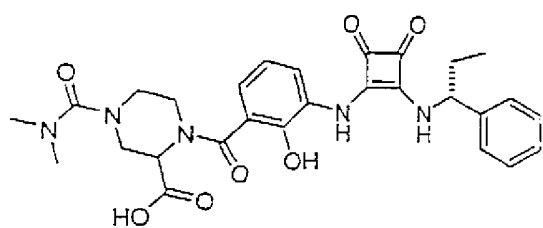


19.12.03

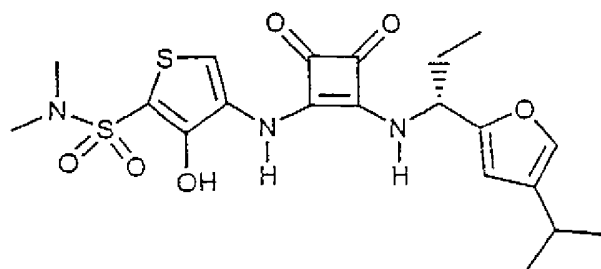
Výhodnější skupina sloučenin zahrnuje:



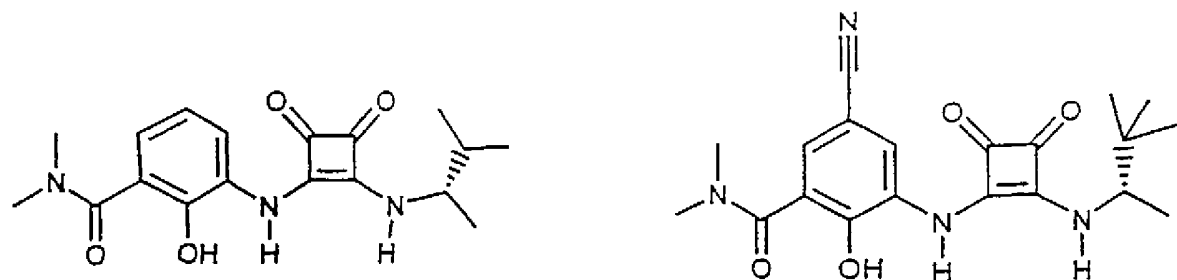
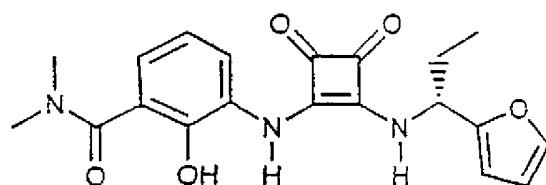
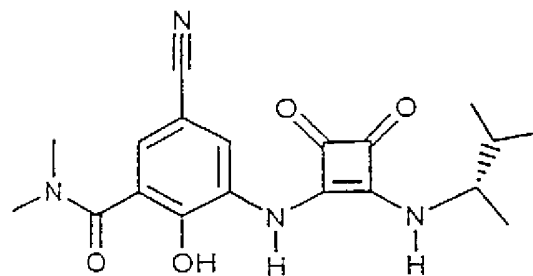
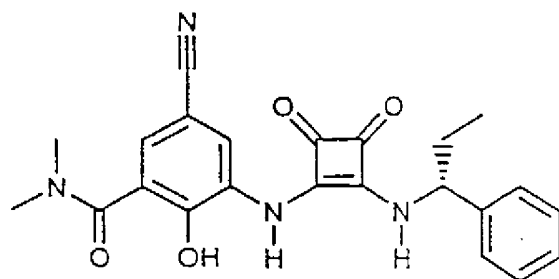
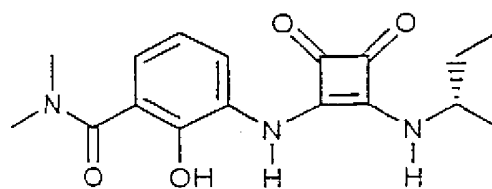
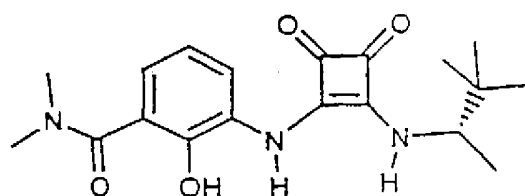
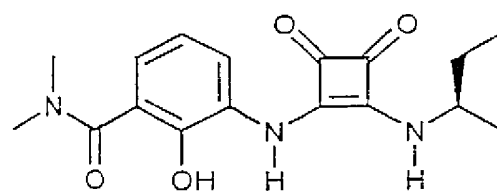
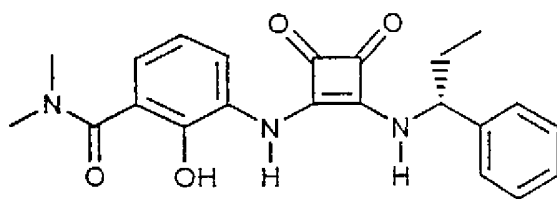
19.12.03



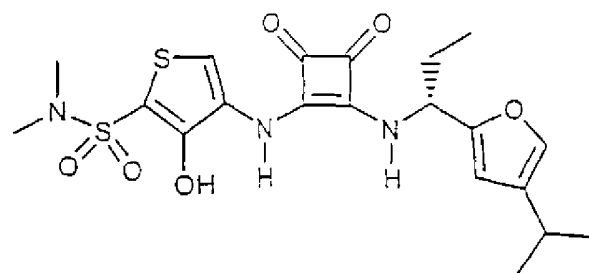
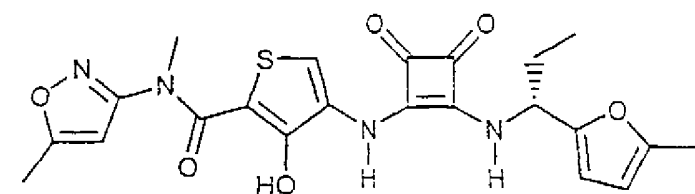
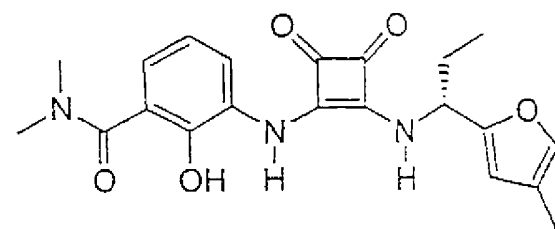
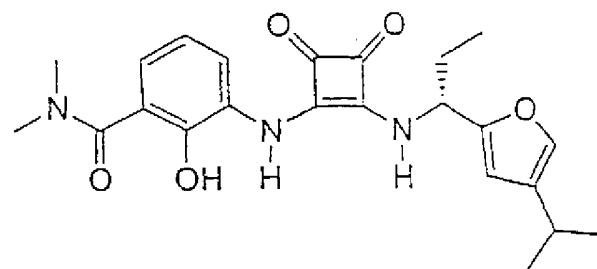
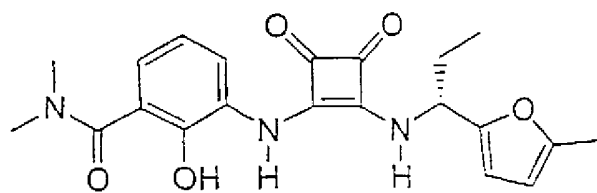
19.12.03



Nejvýhodnější skupina sloučenin zahrnuje:



19.12.03



Určité sloučeniny podle vynálezu mohou existovat v různých stereoizomerních formách (například enantiomery, diastereoizomery a atropizomery). Vynález předpokládá všechny stereoizomery jak v čisté formě, tak ve směsi, včetně racemické směsi. Izomery se mohou připravit obvyklými způsoby.

Určité sloučeniny budou kyselé povahy, například sloučeniny, které mají karbonylovou nebo fenolovou hydroxylovou skupinu. Tyto sloučeniny mohou tvořit farmaceuticky přijatelné soli. Příklady těchto solí mohou zahrnovat sodné, draselné, vápenaté, hlinité, zlatité a stříbrné soli. Předpokládají se také soli, vytvořené s farmaceuticky přijatelnými aminy, jako je čpavek, alkylaminy, hydroxyalkylaminy, N-methylglukamin a podobně.

Určité bazické sloučeniny také tvoří farmaceuticky přijatelné soli, například adiční soli s kyselinami. Například atomy pyrido-dusík mohou tvořit soli se silnou kyselinou, zatímco sloučeniny, které mají bazické substituenty, jako jsou aminoskupiny, také tvoří soli se slabými kyselinami. Příkladem vhodných kyselin pro tvorbu soli je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina octová, kyselina citronová, kyselina oxalová, kyselina salicylová, kyselina jablečná, kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina askorbová, kyselina maleinová, kyselina methansulfonová a jiné minerální a karboxylové kyseliny, známé odborníkovi v oboru. Soli se připraví bezprostředním stykem volné formy báze s dostatečným množstvím požadované kyseliny za vzniku soli obvyklým způsobem. Volné formy báze se mohou regenerovat úpravou soli vhodným zředěným vodným roztokem báze, jako je žředěný vodný roztok NaOH, uhličitanu draselného, čpavku a hydrogenuhličitanu sodného. Volné formy báze se poněkud liší od svých solí v určitých fyzikálních vlastnostech, jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech, ale soli kyseliny a báze jsou jinak stejné jako jejich volné formy báze pro účely vynálezu.

Všechny tyto soli kyseliny a báze jsou farmaceuticky přijatelné soli a spadají do oblasti vynálezu a všechny soli kyseliny a báze se považují za stejné vzhledem k volným formám odpovídajících sloučenin pro účely tohoto vynálezu.

Sloučeniny vzorce (I) nebo (IA) existují v nesolvátové a solvátové formě, včetně hydrátové formy. Obecně jsou pro účely tohoto vynálezu solvátové formy s farmaceutickými rozpouštědly, jako je voda, ethanol a podobně, ekvivalentní nesolvátovým formám.

Ve výhodném provedení se sloučenina vzorce (I) nebo (IA) kombinuje s některým z následujících antineoplastických prostředků, jako je gemcitabin, paclitaxel (Taxol®), 5-Fluorouracil (5-FU), cyklofosfamid (Cytosan®), temozolomid nebo Vincristin.

V jiném výhodném provedení se předkládaný vynález týká způsobu léčby rakoviny, který zahrnuje podávání, současně nebo následně, účinného množství sloučeniny vzorce (I) nebo (IA) a prostředku působícího na mikrotubuly, například paclitaxel.

Pro výrobu farmaceutických prostředků ze sloučenin popsaných v tomto vynálezu se mohou použít inertní, farmaceuticky přijatelné nosiče buď v pevné nebo kapalném stavu. Pevné formy preparátů zahrnují prášky, tablety, disperzibilní granule, kapsle, tobolky a čípky. Prášky a tablety mohou obsahovat přibližně 5 až 95 % aktivní složky. Vhodné pevné nosiče jsou známé v oboru, například uhličitan hořečnatý, stearan hořečnatý, mastek, cukr nebo laktóza. Tablety, prášky, tobolky a kapsle se mohou použít jako pevné dawkové formy vhodné pro orální podávání. Příklady farmaceuticky přijatelných nosičů a způsobů výroby různých prostředků lze nalézt v publikaci A.Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18. edice, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Kapalné formy přípravků zahrnují roztoky, suspenze a emulze. Jako příklad lze uvést vodu nebo roztok vody a propylenglykolu pro parenterální injekci nebo přidání sladidel a kalidel pro orální roztoky, suspenze a emulze. Kapalná forma přípravků může také zahrnovat roztoky pro intranazální podávání.

Aerosolové přípravky vhodné pro inhalaci mohou zahrnovat roztoky a pevné látky v práškové formě, které mohou být v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem, jako je inertní stlačený plyn, například dusík.

Součástí jsou také pevné formy přípravků, které se krátce před použitím převedou do kapalné formy přípravků, buď pro orální nebo parentarální podávání. Tyto kapalné formy zahrnují roztoky, suspenze a emulze.

Sloučeniny podle vynálezu se také mohou podávat transdermálně. Transdermální prostředek může mít formu krémů, pleťové vody, aerosolů a/nebo emulzí a může být součástí transdermální náplasti matricového nebo zásobníkového typu, které jsou obvyklé v oboru pro tento účel.

Výhodně se sloučenina podává orálně.

Výhodně je farmaceutický přípravek v jednotkové dávkové formě. V této formě se přípravek rozdělí na jednotkové dávkové formy o vhodné velikosti, obsahující vhodná množství aktivní složky, například účinné množství pro dosažení požadovaného účelu.

Množství aktivní sloučeniny v jednotkové dávce přípravku se může měnit nebo upravit v rozmezí přibližně 0,01 mg až 1000 mg, výhodně v rozmezí přibližně 0,01 mg až 750 mg, výhodněji v rozmezí přibližně 0,01 mg až 500 mg a nejvýhodněji v rozmezí přibližně 0,01 mg až 250 mg podle konkrétní aplikace.

Aktuálně používaná dávka se může měnit podle potřeby pacienta a potíží léčeného stavu. Stanovení vhodného dávkového režimu po konkrétní situaci je na odborníkovi v oboru. Výhodně se celková dávka může rozdělit a podávat po částech během dne podle potřeby.

Množství a frekvence podávání sloučenin podle vynálezu a/nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí se bude regulovat podle posouzení ošetřujícího lékaře, který posuzuje faktory jako je stáří, stav a velikost pacienta a také potíží symptomů, které se léčí. Obvykle doporučená denní dávkový režim pro orální podávání může být v rozmezí přibližně 0,04 mg/den až 4000 mg/den ve dvou až čtyřech rozdělených dávkách.

Jiným aspektem vynálezu je způsob léčby rakoviny, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství (a) sloučeniny vzorce (I) nebo (IA) a (b) antineoplastického prostředku, prostředku působícího na mikrotubuly nebo anti-angiogenního prostředku pacientovi, souběžně nebo následně, v případě potřeby této léčby.

Třídy sloučenin, které lze použít jako chemoterapeutický prostředek (antineoplastický prostředek) zahrnují alkylační činidla, antimetabolity, přírodní látky a jejich deriváty, hormony a steroidy (včetně syntetických analogů) a syntetika. Příklady sloučenin těchto tříd jsou uvedeny níže.

Alkylační prostředky (zahrnující dusíkaté yperity, ethyleniminové deriváty, alkylsulfonáty, nitrosomočoviny a triazeny): Uracil yperit, Chlormethin, Cyklofosfamid (Cytosan®), Ifosfamid, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylen-melanin, Triethylthiofosforamin, Busulfan, Carmustin, Lomustin, Streptozocin, Dakarbazin a Temozolomid.

Antimetabolity (zahrnující antagonisty kyseliny listové, analogy pyridmidinu, analogy purinu a inhibitory adenosin deaminázy): Metrotrexat, 5-Fluorouracil, Floxuridin, Cytarabin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Fludarabin fosfat, Pentostatin a Gemcitabin.

Přírodní látky a jejich deriváty (zahrnující alkaloidy vinca, antitumorová antibiotika, enzymy, lymfokiny a epipodofyllotoxiny): Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Paclitaxel (paclitaxel je průmyslově dostupná jako Taxol® a popsán podrobněji níže v podsekci označné „Prostředky působící na mikrotubuly“, Mithramycin, Deoxyco-formycin, Mitomycin-C, L-Asparagináza, Interferony (zvláště IFN- α), Etoposid a Teniposid.

Hormony a steroidy (zahrnující syntetická analoga): 17 α -Ethinyl-estradiol, Testosteron, Prednison, Fluoxymesteron, Dromostanon propionat, Testolakton, Megestrolacetat, Tamoxifen, Methylprednisolon, Methyltestosteron, Prednisolon, Triamcinolon, Chlorotrianisen, Hydroxyprogesteron, Aminoglutethimid, Estramustin, Medroxyprogesteron acetat, Leuprolid, Flutamid, Toremifen, Zoladex.

Syntetika (zahrnující anorganické komplexy, jako jsou platinové koordinační komplexy): Cisplatin, Karboplatin, Hydroxymočovina, Amsakrin, Prokarbazin, Mitotan, Mitoxantron, Levamisol a Hexamethylmelamin.

Způsoby ochrany a efektivního podávání většiny těchto chemoterapeutických prostředků jsou známy odborníkovi v oboru. Navíc jejich podávání je popsáno ve standardní literatuře. Například podávání mnoha chemoterapeutických

prostředků je popsáno v publikaci „Physicians' Desk Reference“ (PDR), například edice 2002 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA); jehož popis je začleněn do referencí.

Zde používaný prostředek působící na mikrotubuly je sloučenina, která interferuje s buněčnou mitózou, a která má například antimitotický účinek působením na tvorbu a/nebo činnost mikrotubulů. Těmito prostředky mohou například být prostředky stabilizující mikrotubuly nebo prostředky, které narušují tvorbu mikrotubulu.

Prostředky působící na mikrotubuly použitelné ve vynálezu jsou známe odborníkovi v oboru a zahrnují, aniž by tím byly omezeny, allocolchicin (NSC 406042), Halichondrin B (NSC 609395), colchicin (NSC 757), deriváty colchicinu (například NSC 33410), dolastatin 10 (NSC 376128), maytansin (NSC 153858), rhizocin (NSC 332598), paclitaxel (Taxol[®], NSC 125973), deriváty Taxol[®] (například deriváty (například NSC 608832), thiocolchicin (NSC 361792), trityl cystein (NSC 83265), vinblastin sulfát (NSC 49842), vinblastin sulfát (NSC 67574), epothilon A, epothilon a discodermolid (viz Service, (1996) *Science*, 274:2009), estramustin, nocodazol, MAP4 a podobně. Příklady těchto prostředků jsou také popsány ve vědecké a patentové literatuře, viz například Bulinski (1997) *J. Cell Sci.* 110:3055-3064; Panda (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:10560-10564; Muhlradt (1997) *Cancer Res.* 57:3344-3346; Nicolaou (1997) *Nature* 387:268-272; Vasquez (1997) *Mol. Biol. Cell.* 8:973-985; Panda (1996) *J. Biol. Chem.* 271:29807-29812.

Zvláště výhodné prostředky jsou sloučeniny s aktivitou jako paclitaxel. Zahrnují, aniž by se tím omezily, paclitaxel a deriváty paclitaxelu (sloučeniny jako paclitaxel) a analoga. Paclitaxel a jeho deriváty jsou průmyslově dostupné. Navíc způsoby zhotovení paclitaxelu a derivátů paclitaxelu a analogů jsou známe odborníkovi v oboru (viz například US Patent č. 5,569,729; 5,565,478; 5,530,020; 5,527,924; 5,508,447; 5,489,589; 5,488,116; 5,484,809; 5,478,854; 5,478,736; 5,475,120; 5,468,769; 5,461,169; 5,440,057; 5,422,364; 5,411,984; 5,405,972; a 5,296,506).

Konkrétněji používaný pojem „paclitaxel“ znamená průmyslově dostupné léčivo jako je Taxol® (číslo NSC: 125973), Taxol® inhibuje replikaci eukaryontní buňky zvýšením polymerizace tubulinových částí na stabilizované mikrotubulové svazky, které jsou neschopné reorganizace do vhodných struktur pro mitózu. Z mnoha dostupných chemoterapeutických prostředků se stal paclitaxel středem zájmu, protože je v klinických zkouškách účinný proti tumorům odolných proti léčivu, zahrnující tumory vaječníku a prsní žlázy (Hawkins (1992) *Oncology*, 6:17-23, Horwitz (1992) *Trends Pharmacol. Sci.* 13: 134-146, Rowinsky (1990) *J. Natl. Canc. Inst.* 82:1247-1259).

Další prostředky působící na mikrotubuly lze stanovit za použití některého z mnoha testů, známých v oboru, například poloautomatizovaný test, který měří aktivitu analogů paclitaxelu polymerizující tubulin v kombinaci s buněčným testem, kterým se měří potenciál těchto sloučenin blokovat buňky v mitóze (viz Lopes (1997) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 41:37-47).

Obecně se aktivita testované sloučeniny stanoví bezprostředním kontaktem buňky s touto sloučeninou a stanovením, zda se narušil anebo se nenarušil buněčný cyklus, zvláště inhibicí mitotického děje. Tato inhibice může být způsobena narušením mitotického ústrojí, například narušením normální tvorby vřetena. Buňky, u nichž se naruší mitóza, lze charakterizovat změněnou morfologií (například kompakcí mikrotubulu, zvýšeným počtem chromozomu, atd.).

Ve výhodném provedení se sloučeniny s možnou polymerizační aktivitou tubulinu sledují (screening) in vitro. Ve výhodném provedení se sloučeniny sledují na kultivovaných buňkách WR21 (odvozených z linie 69-2 myši wap-ras) pro inhibici proliferace a/nebo pro změněnou buněčnou morfologii, zvláště pro kompakci mikrotubulu. Sledování (screening) in vivo pozitivně testovaných sloučenin lze potom provést za použití holé myši nesoucí tumorové buňky WR21. Podrobné protokoly těchto způsobů sledování jsou popsány Porter (1995) *Lab. Anim. Sci.*, 45(2):145-150.

Odborník v oboru jsou známy jiné metody sledování (screening) sloučenin na požadovanou aktivitu. Obvykle tyto testy zahrnují testy inhibice seskupení a/nebo neseskupení mikrotubulu. Testy pro seskupení mikrotubulu jsou

popsány například v publikaci Gaskin et al., (1974) J. Molec. Biol., 89: 737-758. Patent US 5,569,720 se týká testů in vitro a in vivo pro sloučeniny s aktivitou jako paclitaxel.

Způsoby bezpečného a efektivního podávání výše uvedených prostředků působících na mikrotubuly jsou známy odborníkovi v oboru. Navíc jejich podávání je popsáno ve standardní literatuře. Například podávání mnoha chemoterapeutických prostředků je popsáno v publikaci „Physicians' Desk Reference“ (PDR), například edice 1996 (Madical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA); jehož popis je začleněn do reference vynálezu.

Množství a frekvence podávání sloučenin vzorce (I) nebo (IA) a chemoterapeutických prostředků a/nebo radiační terapie se bude řídit podle úsudku ošetřujícího lékaře při zohlednění faktorů, jako je věk, stav a velikost pacienta a také obtíže léčeného onemocnění. Dávkovým režimem sloučeniny vzorce (I) nebo (IA) pro blokování růstu tumoru může být orální podávání v rozmezí 10 mg až 2000 mg/den, výhodně 10 až 1000 mg /den, výhodněji 50 až 600 mg/den, ve dvou nebo čtyřech rozdělených dávkách.

Chemoterapeutický prostředek a/nebo radiační terapie se může podávat podle terapeutických protokolů, které jsou známy v oboru. Odborníkovi v oboru bude zřejmé, že se podávání chemoterapeutického prostředku a/nebo radiační terapie může měnit v závislosti na léčeném onemocnění a známém účinku chemoterapeutického prostředku a/nebo radiační terapie na toto onemocnění. Také podle znalostí odborného lékaře se mohou terapeutické protokoly (například množství dávek a doba podávání) měnit s ohledem na pozorované účinky podávaných terapeutických prostředků (například antineoplastického prostředku nebo radiace) na pacienta a s ohledem na pozorované reakce onemocnění na podávané terapeutické prostředky.

Ve způsobech podle vynálezu se sloučenina vzorce (I) nebo (IA) podává souběžně nebo následně s chemoterapeutickým prostředkem a/nebo radiací. Proto není nutné, aby se například chemoterapeutický prostředek a sloučenina vzorce (I) nebo (IA) nebo radiace a sloučenina vzorce (I) nebo (IA)

podávaly simultánně nebo v podstatě simultánně. Výhodu simultánního nebo v podstatě simultánního podávání stanoví odborný lékař.

Také obecně se sloučenina vzorce (I) nebo (IA) a chemoterapeutický prostředek nemusejí podávat ve stejném farmaceutickém prostředku a mohou se vzhledem k různým fyzikálním a chemickým charakteristikám podávat různými cestami. Například se sloučenina vzorce (I) nebo (IA) může podávat orálně, aby se vytvořily a udržely dobré hladiny v krvi, zatímco chemoterapeutický prostředek se může podávat intravenózně. Stanovení způsobu podávání a vhodnosti podáváním, když je to možné, u stejného farmaceutického prostředku, závisí na ošetřujícím lékaři. Počáteční podávání se může stanovit podle zavedených protokolů, známých v oboru, a potom se na základě pozorovaných účinků může dávka, způsob podávání a doba podávání modifikovat odborným lékařem.

Konkrétní výběr sloučeniny vzorce (I) nebo (IA) a chemoterapeutického prostředku a/nebo radiace bude záviset na diagnóze ošetřujících lékařů a jejich posouzení stavu pacienta a vhodného léčebného protokolu.

Sloučenina vzorce (I) nebo (IA) a chemoterapeutický prostředek a/nebo radiace se mohou podávat současně (například simultánně, v podstatě simultánně nebo ve stejném léčebném protokolu) nebo následně v závislosti na povaze proliferativního onemocnění, stavu pacienta a aktuálním výběru chemoterapeutického prostředku a/nebo radiaci podávaných ve spojení (například v léčebném protokolu) se sloučeninou vzorce (I) nebo (IA).

Pokud se sloučenina vzorce (I) nebo (IA) a chemoterapeutický prostředek a/nebo radiace nepodávají simultánně nebo v podstatě simultánně, potom nemůže být počáteční způsob podávání sloučeniny vzorce (I) a (IA) a chemoterapeutického prostředku a/nebo radiace důležitý. Proto se nejprve může podávat sloučenina vzorce (I) nebo (IA) a následně se chemoterapeutický prostředek a/nebo radiace; nebo se může nejprve podávat chemoterapeutický prostředek a/nebo radiace a následně sloučenina vzorce (I) nebo (IA). Toto střídavé podávání se může opakovat během jednoho léčebného protokolu. Stanovení pořadí podávání a počtu opakování každého

terapeutického prostředku během léčebného protokolu závisí na posouzení odborného lékaře po zhodnocení léčeného onemocnění a stavu pacienta.

Například se nejprve může podávat chemoterapeutický prostředek a/nebo radiace, zvláště pokud je to cytotoxický prostředek, a potom léčba pokračuje podáváním sloučeniny vzorce (I) nebo (IA) a následně, když se stanoví nevýhody, podáváním chemoterapeutického prostředku a/radiace a tak dále, dokud se neukončí léčebný protokol.

Proto se podle znalostí a zkušeností praktického lékaře může modifikovat každý protokol pro podávání složek (terapeutického prostředku, například sloučeniny vzorce (I) nebo (IA), chemoterapeutického prostředku nebo radiace) léčby podle individuální potřeby pacienta v průběhu léčby.

Ošetřující lékař při posouzení, zda je léčba účinná při podáváných dávkách, bude hodnotit obecně dobrý stav pacienta a také více definovaných příznaků, jako je zmírnění příznaků, které se týkají onemocnění, inhibici růstu tumoru, aktuální smrštění tumoru nebo inhibice metastáze. Velikost tumoru se může měřit standardními metodami, jako jsou radiologické studie, například CAT nebo MRI sken, a následná měření se mohou použít pro posouzení, zda se zastavil růst nebo dokonce zmenšil tumor nebo naopak. Zmírnění příznaků, které se týkají onemocnění, jako je bolest, a zlepšení celkového stavu se také může použít jako pomůcka pro posouzení účinnosti léčby.

Biologické příklady

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou vhodné pro léčbu stavů a onemocnění způsobených chemokiny CXCL. Použitelnost spočívá v jejich schopnosti inhibovat IL-8 a chemokín GRO- α , jak je uvedeno v následujících testech *in vitro*.

Stanovení vazby na receptor

Stanovení CXCR1 SPA

Pro každou jamku destičky o 96 jamkách se ve 100 μ l pufru stanovení CXCR1 (25 mM HEPES, pH 7,8, 2 mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2 , 125 mM NaCl, 0,1 % BSA) (Sigma) připravila reakční směs 10 μ g membrán (Biosignal) s nadměrnou expresí hCXCR1-CHO a 200 μ g/jamku perliček WGA-SPA (Amersham). V pufru stanovení CXCR1 se připravila 0,4 nM zásoba ligandu, [125]-IL-8 (NEN). V DMSO (Sigma) se připravily 20X zásobní roztoky testovaných sloučenin. V pufru stanovení CXCR2 se připravil 6X zásobní roztok IL-8 (R&D). Výše uvedené roztoky se přidaly do destiček stanovení o 96 jamkách (Perkin Elmer) následujícím způsobem: 10 μ l testované sloučeniny nebo DMSO, 40 μ l pufru stanovení CXCR1 nebo zásoba IL-8, 100 μ l reakční směsi, 50 μ l zásoby ligandu (finální [ligand] = 0,1 nM). Destičky stanovení se třepaly 5 minut na ploché třepačce, potom se inkubovaly 8 hodin před tím, než se stanovily hodnoty cpm/destičku v čítači Microbeta Trilux (Perkin Elmer). Stanovilo se % inhibice celové vazby NSB (250 nM IL-8) a hodnoty IC_{50} . Sloučeniny podle vynálezu měly hodnotu $\text{IC}_{50} < 20 \mu\text{M}$. Nejvýhodnější sloučeniny měly hodnotu K_i v rozmezí 3 nM až 1120 nM.

Stanovení CXCR2 SPA

Pro každou jamku destičky o 96 jamkách se ve 100 μ l pufru stanovení CXCR2 (25 mM HEPES, pH 7,4, 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2) připravila reakční směs 4 μ g membrán s nadměrnou expresí hCXCR2-CHO a 200 μ g/jamku perliček WGA-SPA (Amersham). V pufru stanovení CXCR2 se připravila 0,4 nM zásoba ligandu, [125]-IL-8 (NEN). V DMSO (Sigma) se připravily 20X zásobní roztoky testovaných sloučenin. V pufru stanovení CXCR2 se připravily 6X zásobní roztoky GRO- α (R&D). Výše uvedené roztoky se přidaly do destičky stanovení o 96 jamkách (Perkin Elmer nebo Corning) následujícím způsobem: 10 μ l testované sloučeniny nebo DMSO, 40 μ l pufru stanovení CXCR2 nebo zásoba GRO- α , 100 μ l reakční směsi, 50 μ l zásoby ligandu (finální [ligand] =

0,1 nM). Když se připravily 40X zásobní roztoky testovaných sloučenin v DMSO, použil se výše uvedený protokol kromě toho, že se použilo 5 μ l testované sloučeniny nebo DMSO a 45 μ l pufru stanovení CXCR2. Destičky stanovení se třepaly 5 minut na ploché třepačce, potom se inkubovaly 2-8 hodin před tím než se stanovila hodnota cpm/jamku v čítači Microbeta Trilux (Perkin Elmer). Stanovilo se % inhibice celkové vazby minus nespecifická vazba (250 nM GRO- α nebo 50 μ M antagonisty) a vypočtená hodnota IC₅₀. Sloučeniny podle vynálezu měly hodnotu IC₅₀ < 5 μ M. Nejvýhodnější sloučeniny měly hodnotu K_i v rozmezí 0,8 nM až 40 nM.

Stanovení fluorescence vápníku (FLIPR)

Buňky HEK stále transfektované s hCXCR2 a D α ₁/q se umístily v množství 10000 buněk na jamku do destičky Poly-D-Lysin Blac/Clear (Becton Dickinson) a inkubovaly 48 hodin při 5% CO₂ a teplotě 37 °C. Kultury se potom inkubovaly s 4mM fluor-4, AM (Molecular Probes) v pufru Dye Loading Buffer (1 % FBS, HBSS w. Ca&Mg, 20 mM HEPES (Cellgro), 2,5 mM Probenicid (Sigma) 1 hodinu. Kultury se promyly promývacím pufr (HBSS w Ca & Mg, 20 mM HEPES, Probenicid (2,5 mM)), třikrát, potom se přidalo 100 μ l/jamku promývacího pufru.

Sloučeniny se připravily jako 4X zásobní roztok v 0,4% DMSO (Sigma) a promývací pufr a během inkubace se přidaly každý do svých jamek v destičce prvního přidání. Koncentrace IL-8 nebo GRO- α (R&D Systems) se připravily 4X v propmývacím pufru + 0,1% BSA a přidaly se do svých jamek v destičce druhého přidání.

Destička s kulturou a obě destičky přidání se potom umístily systému zobrazení FLIPR pro stanovení změny fluorescence vápníku po přidání sloučeniny a potom ligandu. Potom se přidalo 50 μ l roztoku sloučeniny nebo DMSO do jednotlivých jamek a změna fluorescence vápníku se měřila metodu FLIPR 1 minutu. Po 3 minutách inkubace v přístroji se přidalo 50 μ l ligandu a

změna fluorescence vápníku se měřila zařízením FLIPR 1 minutu. Stanovila se oblast pod každou simulační křivkou a hodnoty se použily pro stanovení % simulace sloučeninou (agonista) % inhibice celkové reakce vápníku na ligand (0,3 nM IL-8 nebo GRO- α) pro hodnoty IC_{50} testovaných sloučenin.

Stanovení chemotaxe pro 293-CXCR2

Stanovení chemotaxe je sestava, používající vložky Fluorblok (Falcon) pro buňky 293-CXCR2 (buňky HEK-293 s nadměrnou expresí lidské CXCR2). V současné době používaný standardní protokol je následující:

1. Vložky se potahují 2 hodiny vrstvou kolagenu IV (2 μ g/ml) při teplotě 37 °C.
2. Kolagen se odstraní a vložky nechají sušit vzduchem přes noc.
3. Buňky se značí 10 μ M kalceinu AM (Molecular Probes) 2 hodiny. Značení se provede v úplném prostředí s 2 % FBS.
4. Zředění sloučeniny se provede v minimálním prostředí (0,1 % BSA) a umístí uvnitř vložky, která je umístěná uvnitř jamky destičky o 24 jamkách. V jamce v minimálním prostředí IL-8 při koncentraci 0,25 nM. Buňky se promyjí a resuspendují v minimálním prostředí a umístí uvnitř vložky při koncentraci 50,000 buněk na vložku.
5. Destička se inkubuje 2 hodiny a vložky se odstraní a umístí do nových 24 jamek. Fluorescence se detekuje při excitaci = 485 nM a emisi = 530 nM.

Stanovení cytotoxicity

Stanovení cytotoxicity pro sloučeniny CXCR2 se provede na buňkách 293-CXCR2. Koncentrace sloučenin se testují na toxicitu při vysokých koncentracích, přičemž se stanoví, zda se mohou použít pro další hodnocení vazebných a buněčných testech.

Protokol je následující:

1. Buňky 293-CXCR2 se umístí přes noc při koncentraci 5000 buněk na jamku do úplného prostředí.
2. Zředění sloučeniny se provede v minimálním prostředí hmotn./0,1 % BSA. Úplné prostředí se odlije a přidají se zředění sloučeniny. Destičky se inkubují 4, 24 a 48 hodin. Buňky se označují 10 μ M kalceinu AM 15 minut pro stanovení životaschopnosti buňky. Způsob detekce je stejný jako výše uvedený.

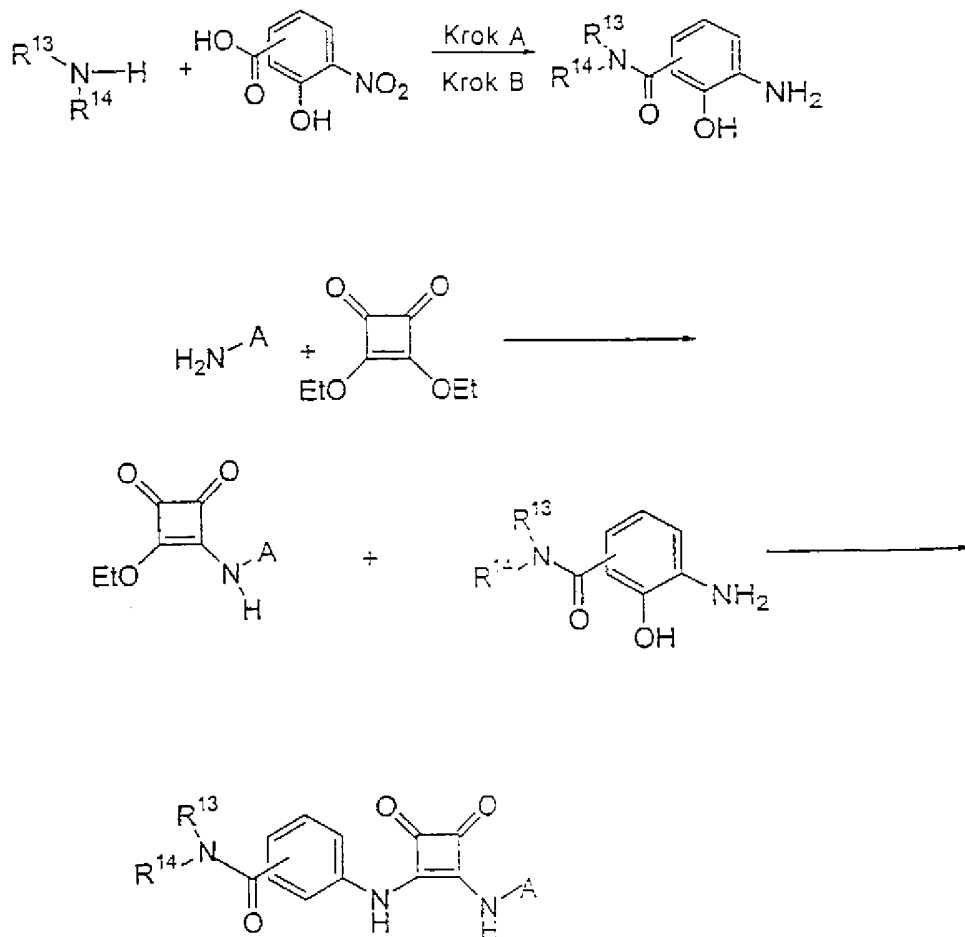
Stanovení měkkého agaru

Do směsi 1,2 % agaru a celkového prostředí s různými zředěními sloučeniny se umístí 10,000 buněk SKMEL-5/ jamku. Finální koncentrace agaru je 0,6 %. Po 21 dnech se živé buněčné kolonie zabarví roztokem MTT (1 mg/ml v PBS). Destičky se potom skenují, přičemž se stanoví počet a velikost kolonii. Hodnota IC_{50} se stanoví srovnáním celkové oblasti versus koncentrace sloučeniny.

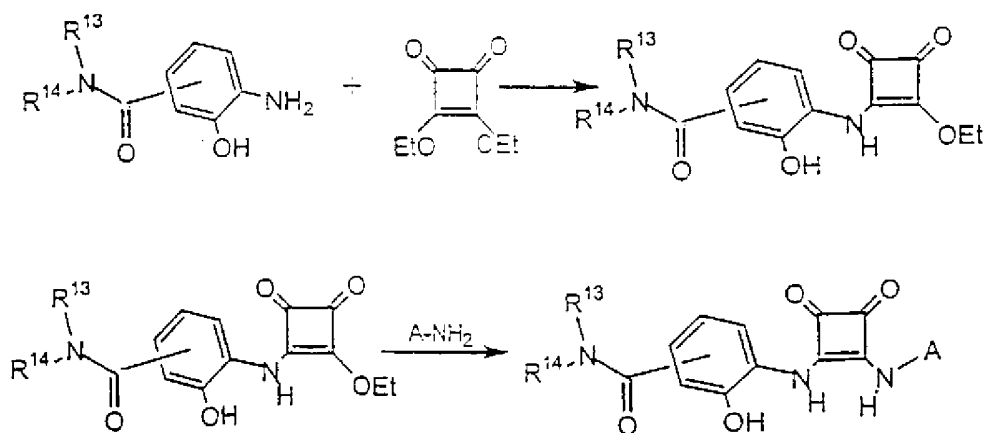
Sloučeniny vzorce (I) nebo (IA) se mohou vyrobit způsoby, které jsou známe odborníkovi v oboru, v následujících reakčních schématech a ve výrobcích a příkladech uvedených níže.

Obecný způsob výroby sloučenin vzorce (I) nebo (IA) je následující:

Schema 1



Schema 2



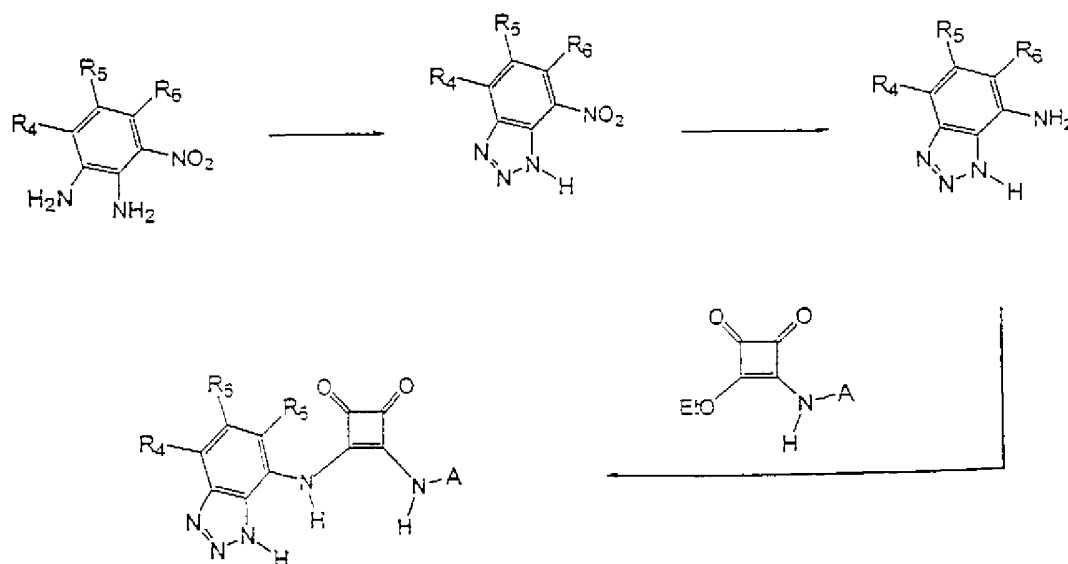
Schema 1

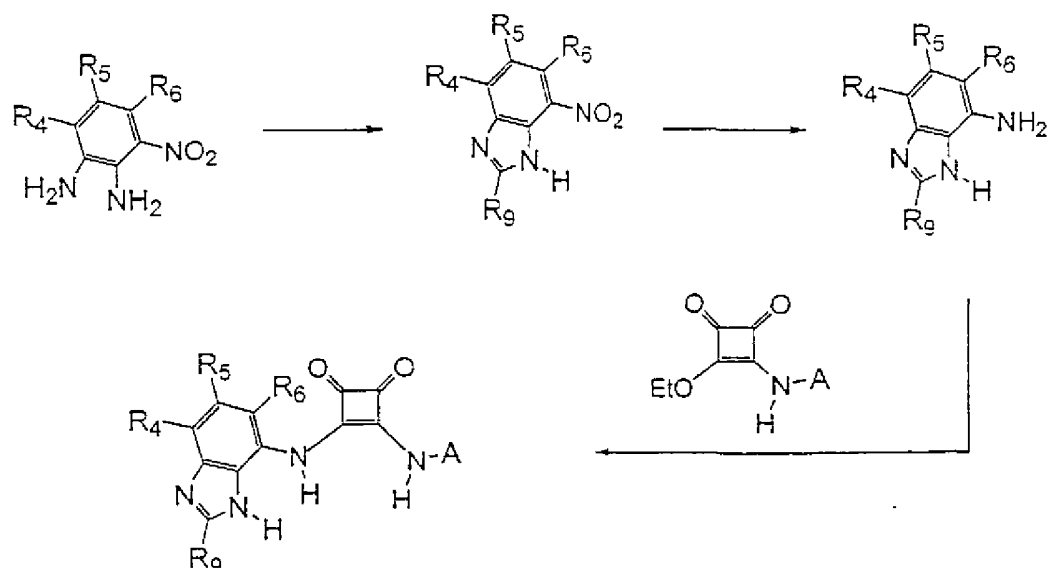
Amin se kondenzuje (krok A) s kyselinou nitrosalicylovou za standardních vazebných podmínek a výsledný nitrobenzamid se redukuje (krok B) pod atmosférou vodíku za přítomnosti vhodného katalyzátoru. Zbývající partner požadovaný pro syntézu konečného cíle se připraví kondenzací arylaminu s průmyslově dostupným diethylsquaratem za vzniku aminoethoxysquaratu jako produktu. Následnou kondenzací tohoto meziproduktu s aminobenzamidem, připraveným dříve, vzniká požadovaný antagonist chemokinu (schema 1).

Schema 2

Alternativně se aminobenzamid ze schema 1 nejprve kondenzuje s průmyslově dostupným diethylsquaratem za vzniku alternativního meziproduktu monoethoxy. Kondenzací tohoto meziproduktu s aminem vzniká požadovaný antagonist chemokinu.

Schema 3



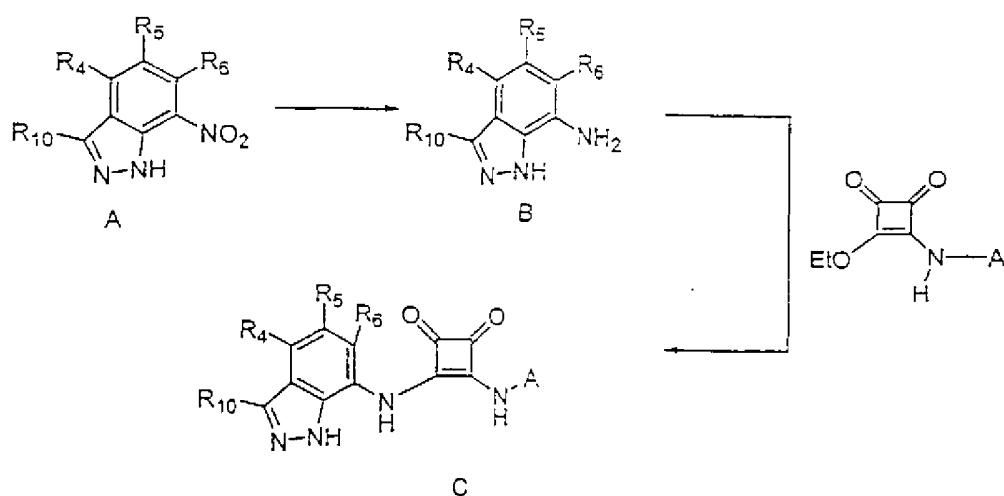
Schema 4Schema 3

Benztriazolové sloučeniny vzorce (I) nebo (IA) se připraví mícháním nitrofenylendiaminů s dusitanem sodným v kyselině octové při teplotě 60 °C za vzniku nitrobenzotriazolu jako meziprojektu (schema 3). Redukce skupiny nitro za přítomnosti katalyzátoru paládía a atmosféry vodíku vznikne aminová sloučenina. Následná kondenzace tohoto meziprojektu s aminoethoxy-squaratem, připraveného dříve (schema 1), vzniká požadovaný antagonist chemokinu.

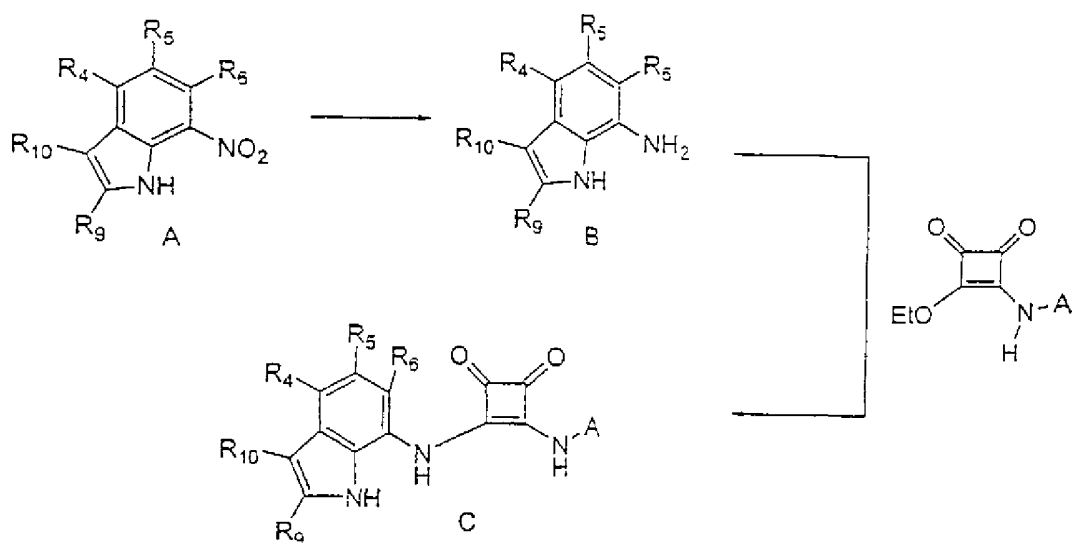
Schema 4

Kondenzací nitrofenylendiaminů s anhydridy nebo aktivovanými kyselinami při refluxu (schema 4) vznikají benzimidazolové meziprojektu, z nichž po redukci plynným vodíkem a katalyzátorem paládía a kondenzaci s aminoethoxy-squaratem, připraveným dříve (schema 1), vznikají benzimidazoloví antagonisté chemokinu.

Schema 5



Schema 6



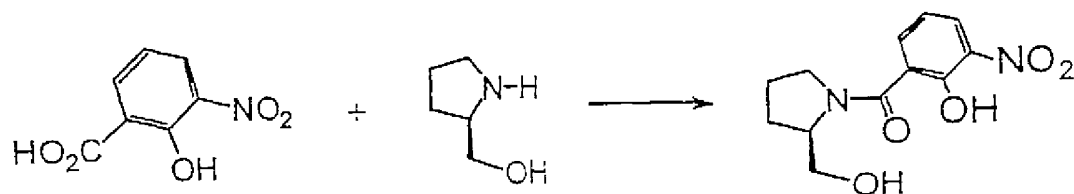
Schema 5

Imidazolové struktury vzorce (I) nebo (IA) se mohou připravit podle schema 5 redukcí nitroindazolu A (*J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 1804-1805) za vzniku aminoindazolu B a následnou kondenzací s aminoethoxysquaratem, připraveného dříve (schema 1).

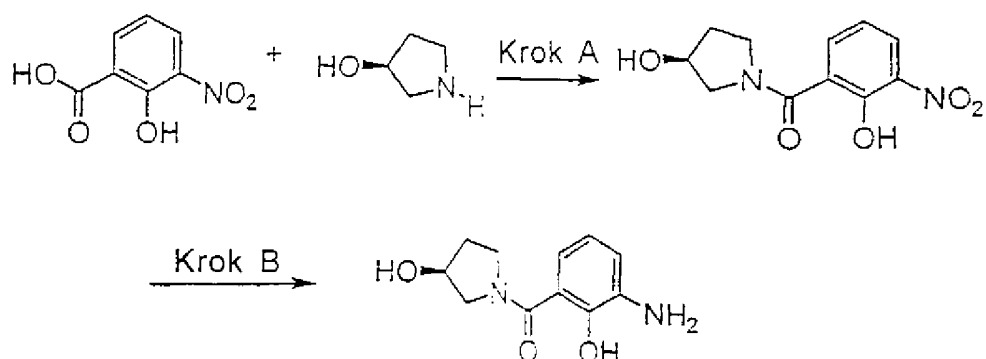
Schema 6

Indolové struktury vzorce (I) nebo (IA) se mohou připravit podle schema 6 redukcí nitroindolu A (*J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1942-1954) za vzniku aminoindolu B a následnou kondenzací s aminoethoxysquaratem, připraveného dříve (schema 1).

Popsaný vynález uvádí následující výroby a příklady, které by neměly omezit oblast vynálezu. Alternativní mechanické způsoby a analogické struktury mohou být zřejmé odborníkovi v oboru.

Příklady provedení vynálezu**Preparativní příklad 1**

Kyselina 3-nitrosalicylová (500 mg, 2,7 mmol), DCC (563 mg) a ethylacetát (10 ml) se spojily a míchaly 10 minut. Přidal se (R)-(-)-2-pyrrolidinmethanol (0,27 ml) a výsledná suspenze se míchala při pokojové teplotě přes noc. Pevná fáze se filtrovala a filtrát se promyl 1N NaOH. Vodná fáze se okyselila a extrahovala EtOAc. Výsledná organická fáze se sušila na bezvodým MgSO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu. Čištěním zbytku preparativní destičkovou chromatografií (silikagel, 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ nasycený AcOH) vznikl produkt (338 mg, $\text{NH}^+ = 267$).

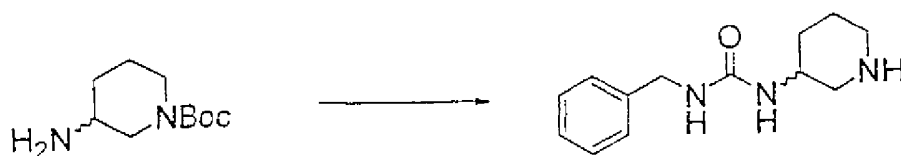
Preparativní příklad 2

Krok A

Kyselina 3-nitrosalicylová (9,2 g), bromotripyrrolidino-fosfoniumhexafluorofosfát (PyBroP, 23 g) a N,N-diisopropylethylamin (DIEA, 26 ml) v bezvodém CH_2Cl_2 (125 ml) se spojily a míchaly při teplotě 25 °C 30 minut. Přidával se (R)-(+)-3-pyrrolidinol (8,7 g) v CH_2Cl_2 (25 ml) 25 minut a výsledná suspenze se míchala při pokojové teplotě přes noc. Směs se extrahovala 1M NaOH (vodný roztok) a organická fáze se odstranila. Vodná fáze se okyselila 1M HCl (vodný roztok), extrahovala EtOAc, sušila nad bezvodým Na_2SO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku surového produktu (7 g), který se použil bez dalšího čištění.

Krok B

Surový produkt z kroku A výše se míchal s 10% Pd/C (0,7 g) v MeOH (100 ml) pod atmosférou vodíku přes noc. Reakční směs se filtrovala přes celit, filtrát se koncentroval ve vakuu a výsledný zbytek se čistil kolonovou chromatografií (silikagel, 10% MeOH/ CH_2Cl_2 nasycený NH_4OH) za vzniku produktu (2,5 g, 41 %, $\text{MH}^+ = 223$).

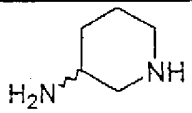
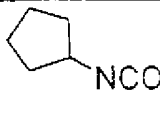
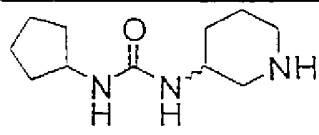
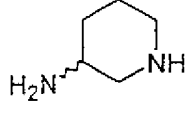
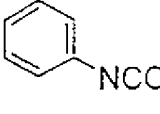
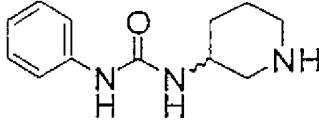
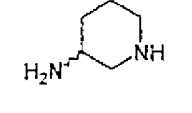
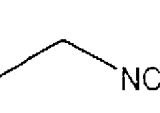
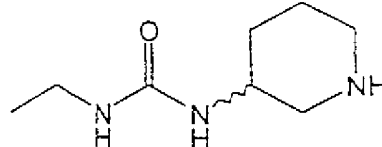
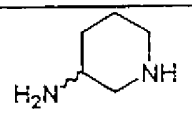
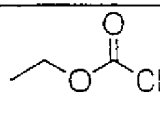
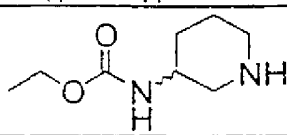
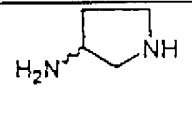
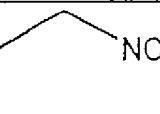
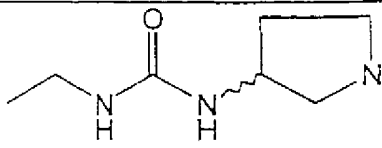
Preparativní příklad 2.1

Do N-BOC-3-(amino)piperidinu (0,5 g) rozpuštěného v CH_2Cl_2 (10 ml) se přidal benzylisokyanát (3 mmol). Po míchání 2 hodiny se přidala aminová čistící pryskyřice (1,9 mmol) a směs se míchala přes noc, filtrovala, pryskyřice se zpětně propláchla CH_2Cl_2 a methanolem a organická fáze se

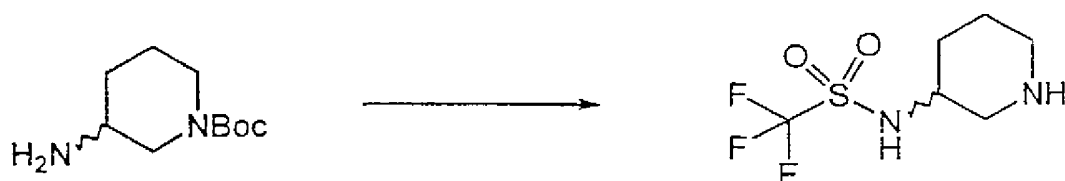
zkoncentrovala ve vakuu. Mícháním surového materiálu v 4N HCl/dioxanu (40 ml) 2,5 hodiny před zkoncentrováním ve vakuu vznikla titulní sloučenina (41%, $MH^+ = 369$).

Preparativní příklad 2.2 - 2.6

Podle postupů uvedených v preparativním příkladu 2.1, ale za použití isokyanátu (nebo chloroformátu), uvedených v tabulce níže, se získaly aminy a použily bez dalšího čištění.

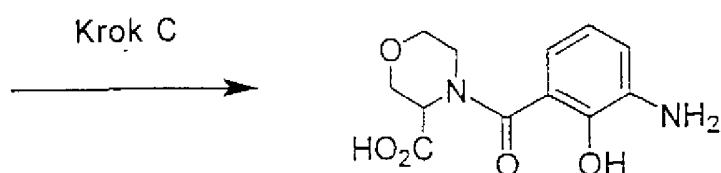
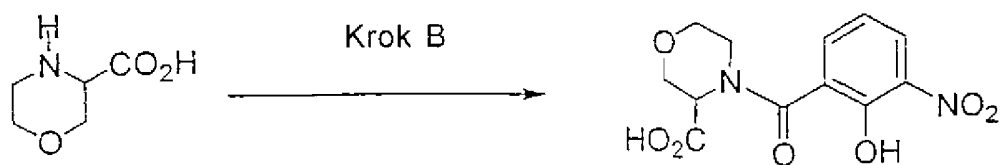
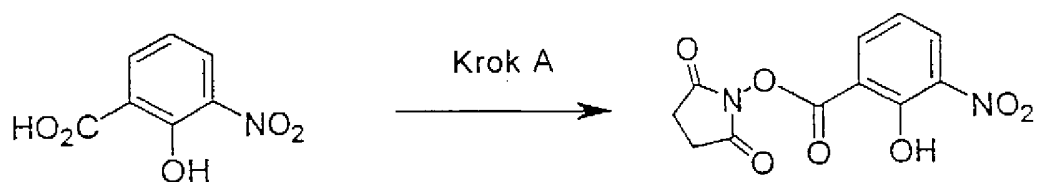
Prep. př.	Amin	Isocyanat	Amin
2.2			
2.3			
2.4			
2.5			
2.6			

Preparativní příklad 2.7



Do N-BOC-3-(amino)piperidinu (5 mmol) rozpuštěného v CH_2Cl_2 (30 ml) se přidal anhydrid kyseliny trifluoromethansulfonové (5 mmol) a směs se míchala přes noc. Směs se zkoncentrovala ve vakuu, zředila CH_2Cl_2 (10 ml) a upravila kyselinou trifluoroctovou (10 ml). Po míchání 2 hodiny se směs zkoncentrovala ve vakuu za vzniku titulní sloučeniny (43 %, $\text{MH}^+ = 233,1$).

Preparativní příklad 2.8



Krok A

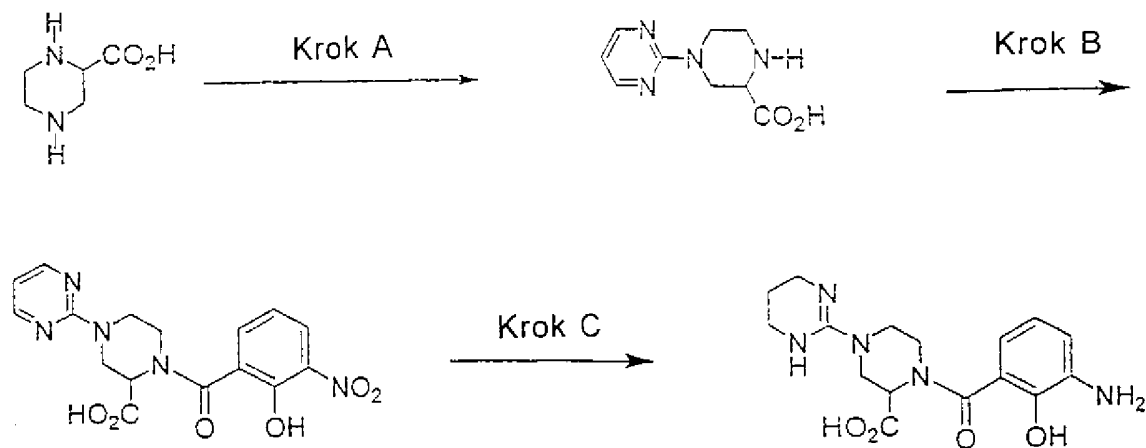
Kyselina 3-nitrosalicylová (5 mmol) a N-hydroxysukcinimid (5 mmol) se přidaly do roztoku 2% DMF/CH₂Cl₂ a následně DCC (5 mmol). Po míchání 2 hodiny se směs zfiltrovala a zkoncentrovala ve vakuu a zbytek se použil přímo v kroku B.

Krok B

Produkt z kroku A výše se suspendoval v DMF a do toho se přidal hydrochlorid kyseliny morfolino-2-karboxylové (5 mmol) v CH₂Cl₂ (10 ml)/DMF (5 ml) a diisopropylethylamin (10 mmol). Směs se míchala přes noc, filtrovala, bazifikovala 1N NaOH (50 ml), promyla CH₂Cl₂, okyselila 5N HCl a extrahovala EtOAc. Organická fáze se sušila nad Na₂SO₄, filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku požadované sloučeniny, která se použila přímo v kroku C (MH⁺ = 296).

Krok C

Podle podobného postupu, uvedeného v preparativním příkladu 2, krok B, ale za použití produktu z kroku B výše, se získala titulní sloučenina (23 %, MH⁺ = 267).

Preparativní příklad 2.9

Krok A

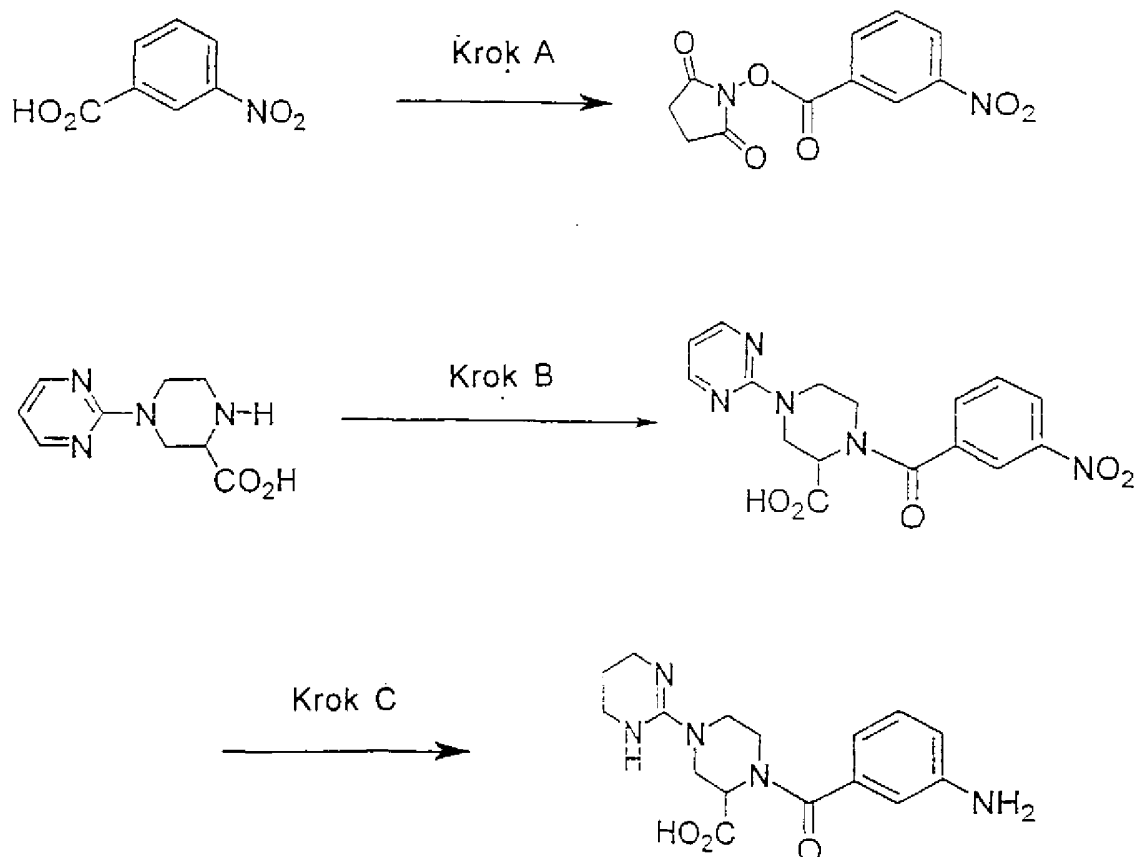
Kyselina 2-piperazinkarboxylová a 2-chloro-1,3-pyrimidin se míchaly s triethylaminem a MeOH. Po míchání přes noc při refluxu se směs zfiltrovala a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku sloučenina, která se použila přímo v kroku B ($MH^+ = 209$).

Krok B

Podle podobného postupu, uvedeného v preparativním příkladu 2.8, krok B, s výjimkou použití produktu z preparativního příkladu 2.9, krok A, výše, se získala požadovaná sloučenina (41 %, $MH^+ = 374$).

Krok C

Podle podobného postupu, uvedeného v preparativním příkladu 2, krok B, ale za použití produktu z kroku B výše, se získala požadovaná sloučenina (99 %, $MH^+ = 344$).

Preparativní příklad 2.10

Krok A

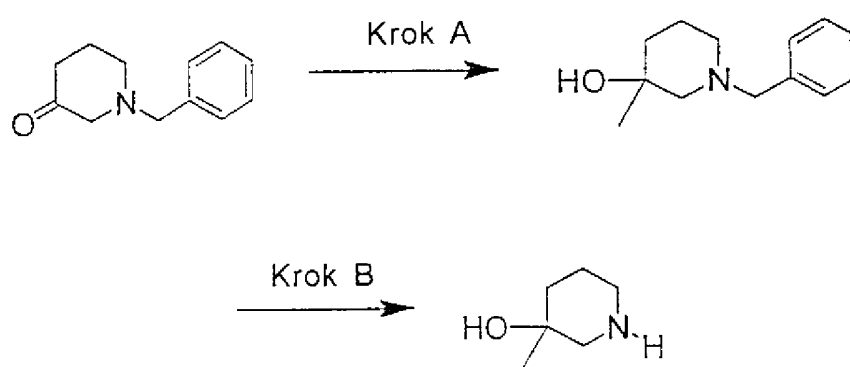
Podle podobného postupu, uvedeného v preparativním příkladu 2.8, krok A, s výjimkou použití kyseliny 3-nitrobenzoové, se získala požadovaná sloučenina a použila přímo v kroku B.

Krok B

Podle podobného postupu, uvedeného v preparativním příkladu 2.8, krok B, s výjimkou použití produktů z preparativního příkladu 2.9, krok A a preparativního příkladu 2.10, krok A, se získala požadovaná sloučenina (86 %).

Krok C

Podle podobného postupu, uvedeného v preparativním příkladu 2, krok B, ale za použití produktu z kroku B výše, se získala požadovaná sloučenina (67 %, $MH^+ = 331$).

Preparativní příklad 2.11Krok A

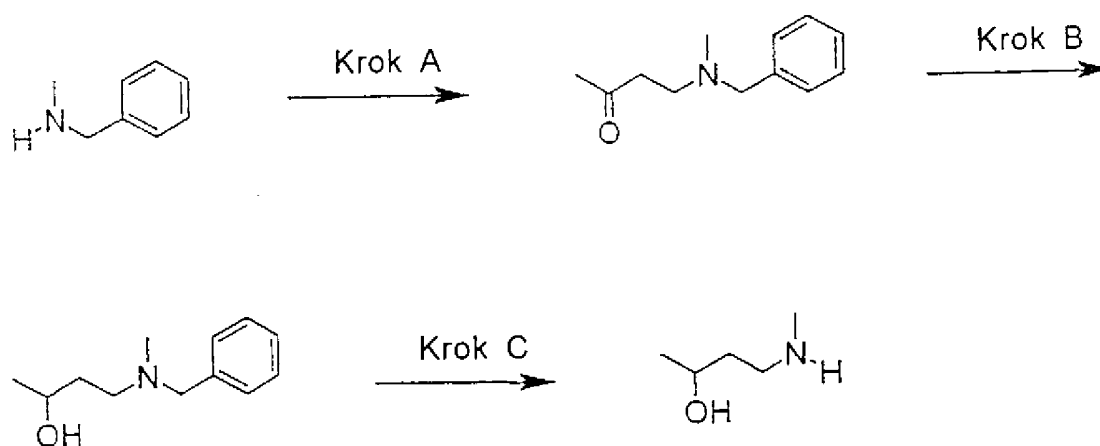
N-Benzylpiperidon (2 g, HCl sůl, hydrát) se míchal s THF (20 ml), zkoncentroval na sušinu a umístil pod vysoké vakuum. Zbytek se zředil v THF (20 ml) a injekční stříkačkou se přidal methyllithium (2,5 ekv. 1,6N v Et_2O). Po míchání 3 hodiny se směs zkoncentrovala ve vakuu, zředila vodou,

extrahovala CH_2Cl_2 a sušila nad Na_2SO_4 . Filtrací a koncentrací ve vakuu vznikl požadovaný produkt (50 %, $\text{MH}^+ = 205$).

Krok B

Podle podobného postupu, uvedeného v preparativním příkladu 2, krok B, ale za použití produktu z kroku A výše, se získala titulní sloučenina (95 %, $\text{MH}^+ = 116$).

Preparativní příklad 2.12



Krok A

Do N-benzyl-N-methylaminu (20 mmol), rozpuštěného v acetonu (50 ml) se přidala koncentrovaná HCl (20 mmol), paraformaldehyd (30 mmol) a 2-propanol (2 ml). Po míchání při refluxu přes noc se směs zkoncentrovala ve vakuu, zředila vodou, bazifikovala na pH 14 a extrahovala etherem. Organická fáze se sušila nad Na_2SO_4 , filtrovala a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku požadovaného produktu (98 %) který se použil přímo v kroku B.

Krok B

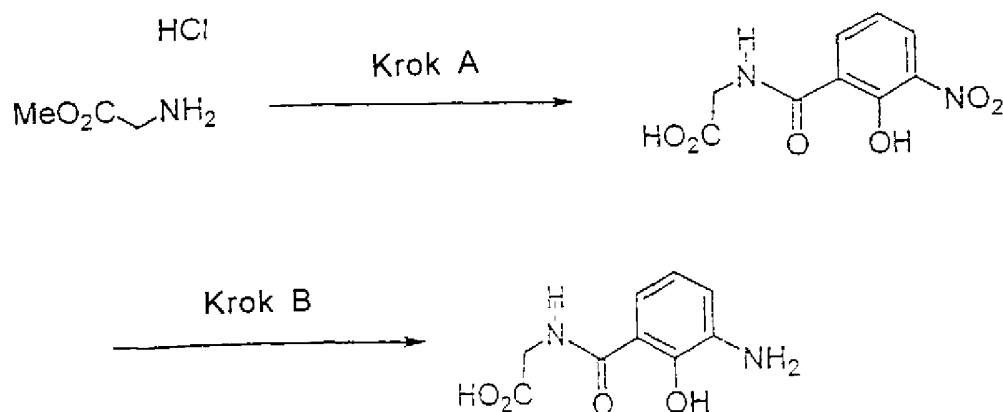
Produkt z kroku A výše (500 mg) se rozpustil v MeOH (20 ml) a do tohoto roztoku se přidal NaBH_4 (50 mg). Po míchání 10 minut se roztok zkoncentro-

val ve vakuu za vzniku požadované sloučeniny, která se použila přímo v kroku C bez čištění.

Krok C

Produkt z kroku B výše se zředil MeOH (20 ml) a do tohoto roztoku se přidal AcOH (0,1 ml), katalytické množství Pd/C (10 %) a směs se míchala pod atmosférou H_2 (balon) přes noc. Směs se zfiltrovala, přidala se 4N HCl v dioxanu (1 ml) a směs se zkoncentrovala ve vakuu za vzniku požadované sloučeniny, která se použila přímo bez dalšího čištění.

Preparativní příklad 2.13



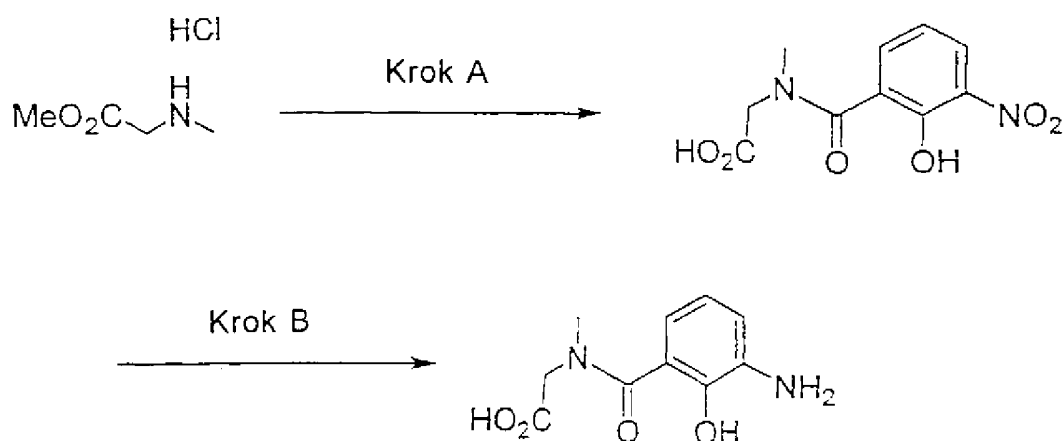
Krok A

Podle podobného postupu, uvedeného v preparativním příkladu 2, krok A, s výjimkou použití methylglycinátu se získal požadovaný ester. Směs se nalila do 200 ml 1N NaOH, potom se extrahovala dichlormethanem. Hodnota pH se nastavila na 1 a přidával se NaCl dokud se nedosáhlo nasycení. Po několika hodinách se výsledná sraženina zfiltrovala a promyla studenou vodou za vzniku požadovaného produktu (42 %).

Krok B

Podle podobného postupu, uvedeného v preparativním příkladu 2, krok B, ale za použití produktu z kroku A výše, se získala titulní sloučenina (95 %).

Preparativní příklad 2.14

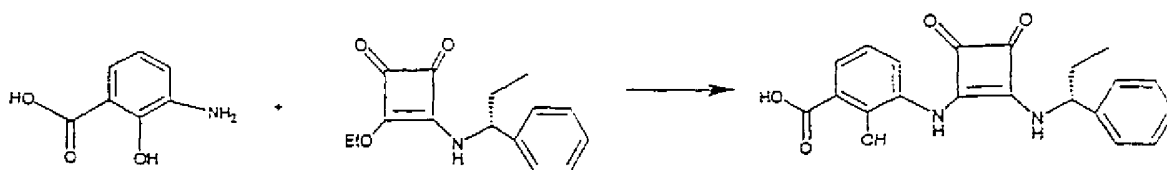


Krok A

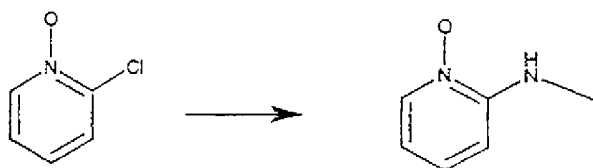
Podle podobného postupu, uvedeného v preparativním příkladu 2.13, krok A, s výjimkou použití methyl N-methylglycinátu, se získal požadovaný produkt (18 %).

Krok B

Podle podobného postupu, uvedeného v preparativním příkladu 2, krok B, ale za použití produktu z kroku A výše, se získala titulní sloučenina (95 %, $MH^+ = 225$).

Preparativní příklad 2.15

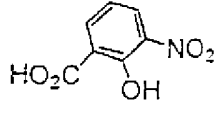
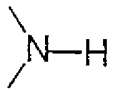
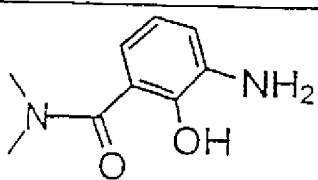
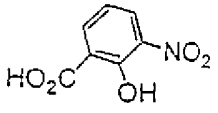
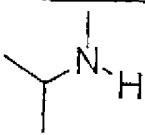
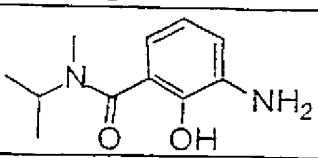
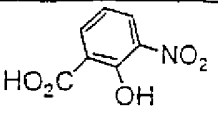
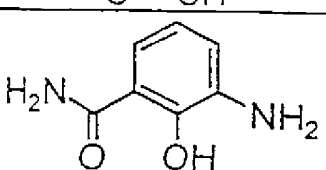
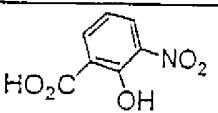
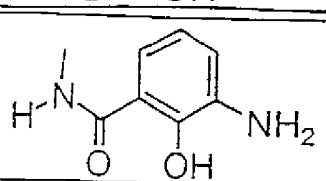
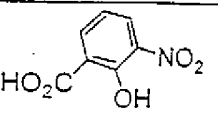
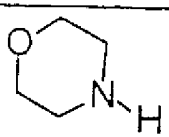
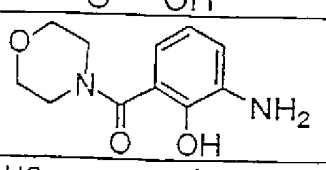
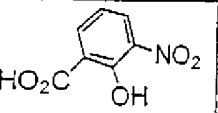
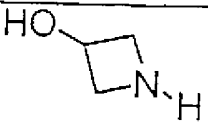
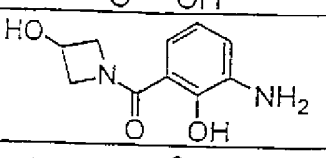
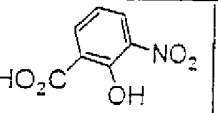
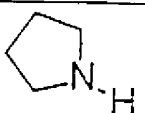
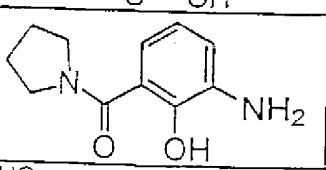
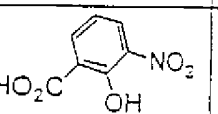
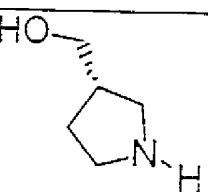
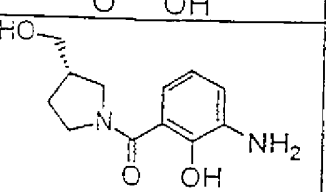
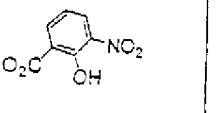
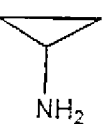
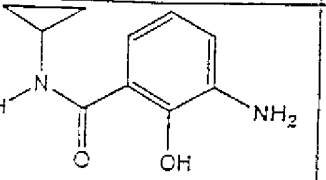
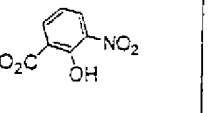
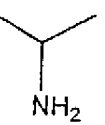
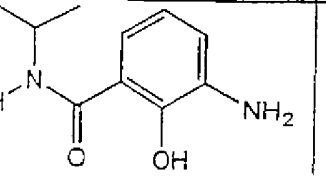
Cyklobutendionon jako meziprodukt z preparativního příkladu 87 (200 mg), DIEA (100 μ l), kyselina 3-aminosalicylové (120 mg) a EtOH (4 ml) se sloučily a zahřívaly k refluxu přes noc za vzniku titulní sloučeniny (90 %, $MH^+ = 367$).

Preparativní příklad 2.16

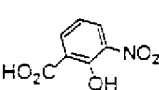
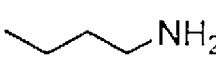
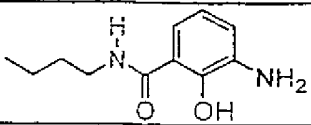
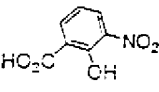
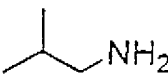
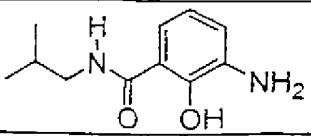
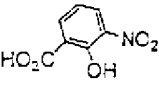
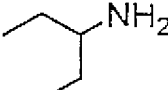
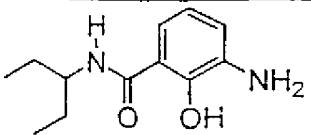
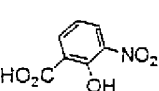
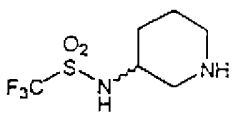
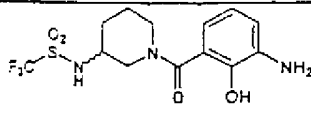
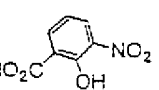
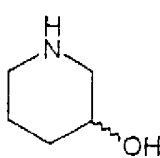
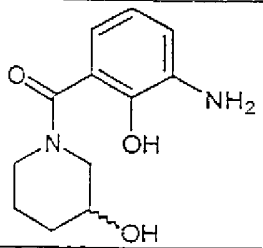
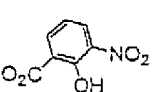
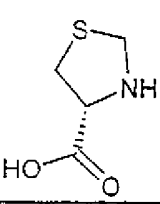
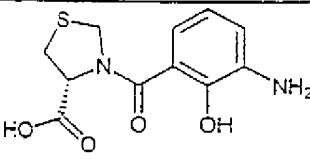
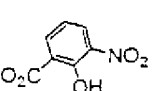
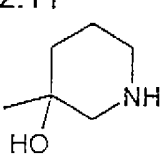
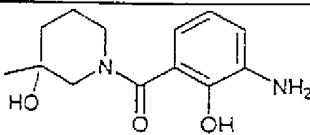
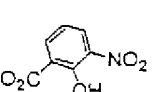
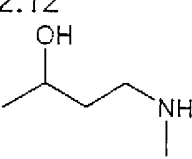
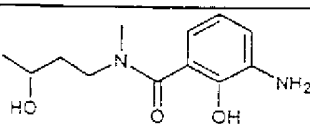
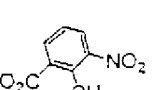
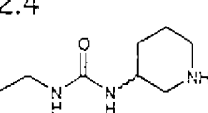
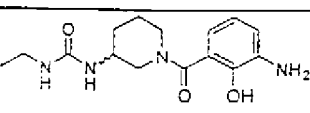
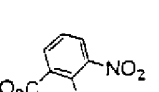
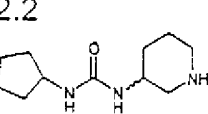
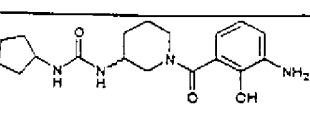
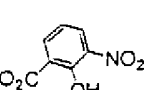
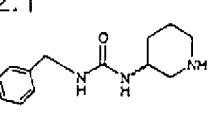
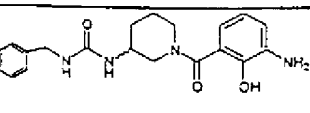
Výše uvedený n-oxid (2 g) se spojil s H_2NMe/H_2O (15 cm^3) a zahříván na teplotu 140 °C přes noc. Přidal se uhličitan draselný (1,3 g) a směs se zkoncentrovala ve vakuu. Extrakcí s EtOH a koncentrací filtrátu ve vakuu se získal surový amin ($MH^+ = 125$).

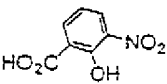
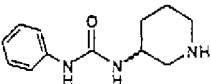
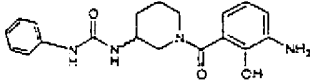
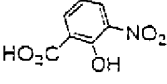
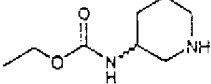
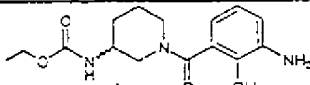
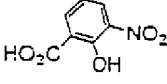
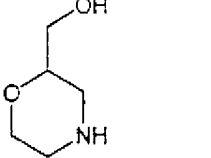
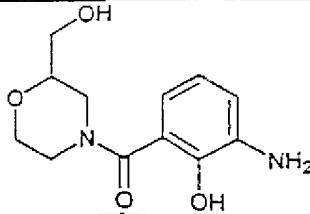
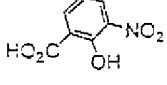
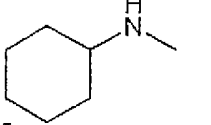
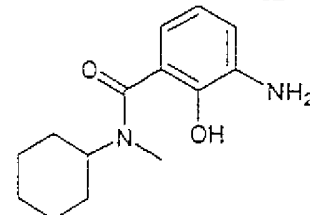
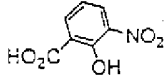
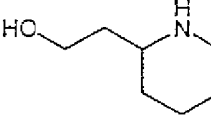
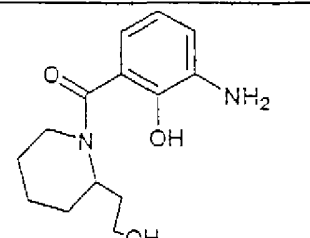
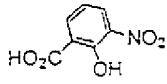
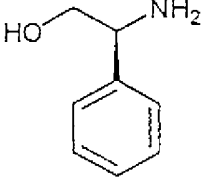
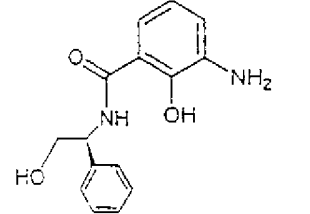
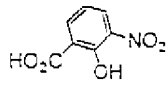
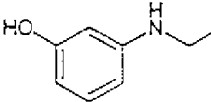
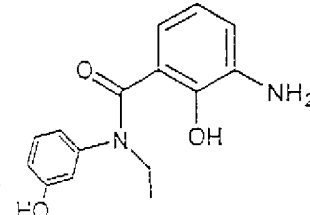
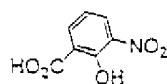
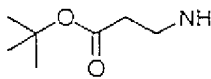
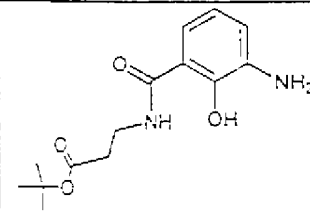
Preparativní příklad 3-10.50

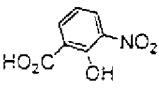
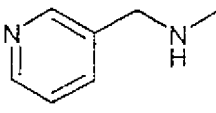
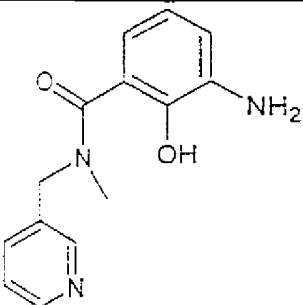
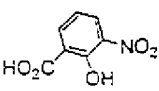
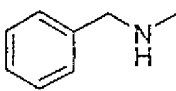
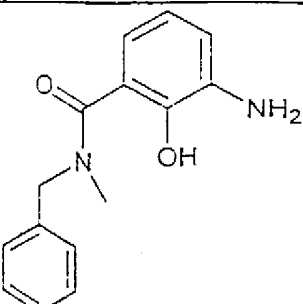
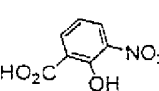
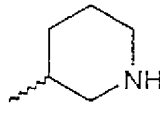
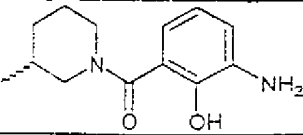
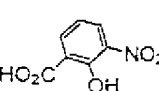
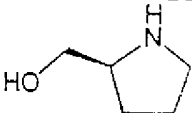
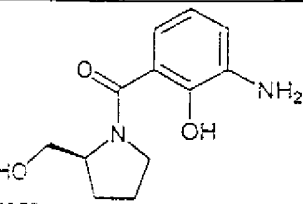
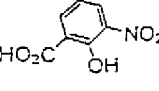
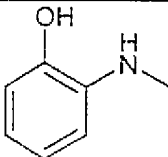
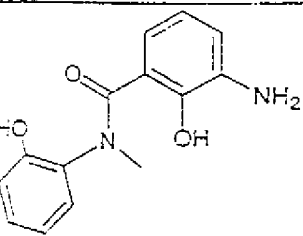
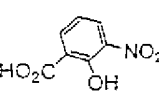
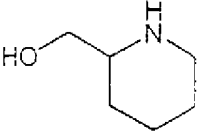
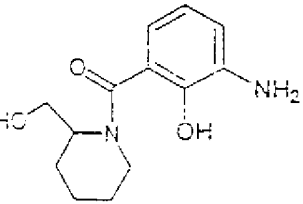
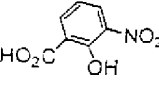
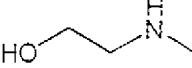
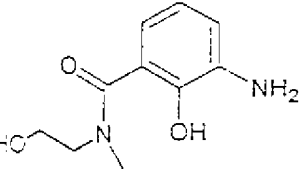
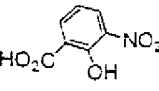
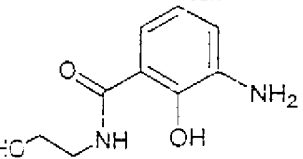
Podle postupů uvedených v preparativních příkladech 1-2, ale za použití kyseliny karboxylové, aminu a vazebného činidla [DCC (prep. př. 1) nebo PyBrop (prep. př. 2)], uvedených v tabulce níže, se získaly uvedené aminové produkty a použily bez dalšího čištění.

Prep. př.	Karboxylová kyselina	Amin	Produkt	1. Vazeb. činidlo 2. % Yield 3. MH ⁺
3				1. PyBrop 2. 87%, 86% 3. 181
4				1. PyBroP 2. 49% 3. 209
5		NH_3		1. PyBroP 2. 95% 3. 153
6		$-\text{NH}_2$		1. PyBroP 2. 83% 3. 167
7				1. PyBroP 2. 76% 3. 223
8				1. PyBroP 2. 65, 53 3. 209
9				1. PyBroP 2. 59, 69 3. 207
10				1. PyBroP 2. 49, 86 3. 237
10.1				1. PyBroP 2. 30, 88 3. 193
10.2				1. PyBroP 2. 26, 87 3. 195

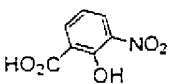
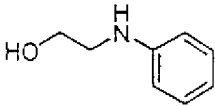
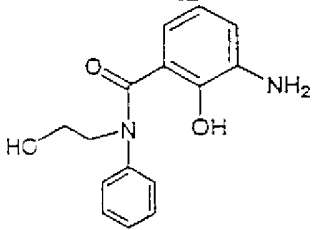
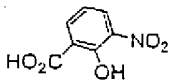
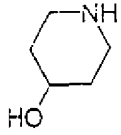
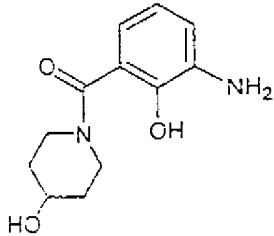
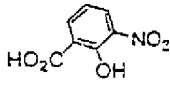
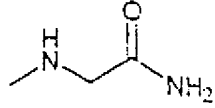
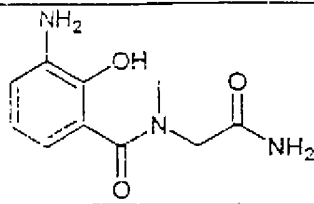
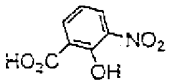
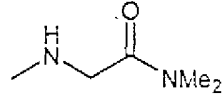
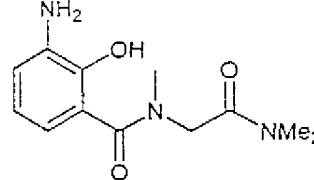
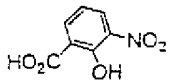
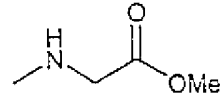
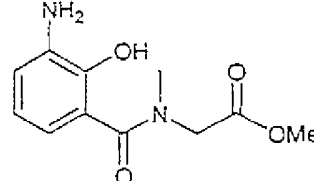
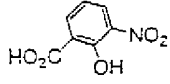
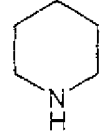
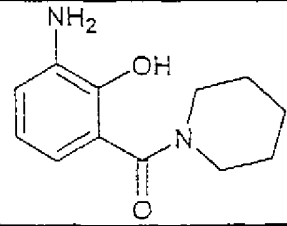
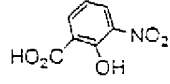
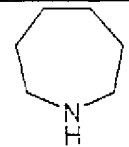
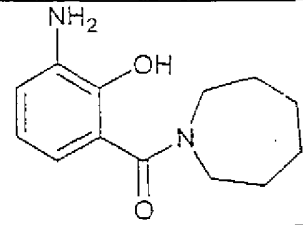
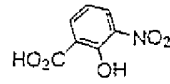
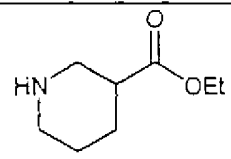
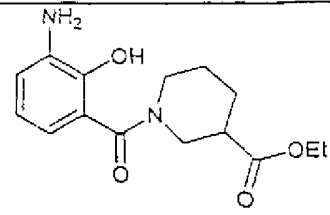
19.12.03

10.3				1. PyBroP 2. 38 3. 209
10.4				1. PyBroP 2. 29 3. 209
10.5				1. PyBroP 2. 38 3. 223
10.6		2.7 		1. PyBroP 2. 32,99 3. 367.9
10.7				1. PyBroP 2. 35,99 3. 237
10.8				1. DCC 2. 30,99 3. 269
10.9		2.11 		1. PyBroP 2. 58,95 3. 233.1
10.10		2.12 		1. PyBroP 2. 42,95 3. 238.9
10.13		2.4 		1. PyBroP 2. 51,95 3. 307
10.14		2.2 		1. PyBroP 2. 55 3. 347
10.15		2.1 		1. PyBroP 2. 41 3. 369.1

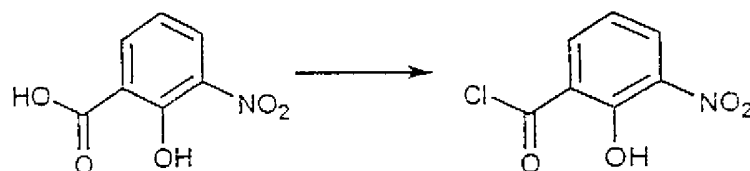
10.16		2.3 		1. PyBroP 2. 56 3. 354.9
10.17		2.5 		1. PyBroP 2. 56 3. 308
10.18		12.4 		1. PyBroP 2. 10,95 3. 252.9
10.19				1. PyBroP 2. 42,95 3. 249
10.20				1. PyBroP 2. 15,95 3. 264.9
10.21				1. PyBroP 2. 64,95 3. 273
10.22				1. PyBroP 2. 45,95 3. 273
10.23				1. PyBroP 2. 44,95 3. 281

10.24				1. PyBroP 2. 41,95 3. 281.1
10.25				1. PyBroP 2. 48,95 3. 257
10.26				1. DCC 2. 15,99 3. 235
10.28				1. PyBroP 2. 52,95 3. 237.1
10.29				1. PyBroP 2. 31,95 3. 259.1
10.30				1. PyBroP 2. 54,95 3. 250.9
10.31				1. PyBroP 2. 64,95 3. 210.9
10.32				1. PyBroP 2. 47,95 3. 197

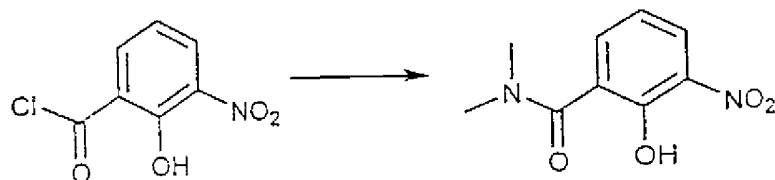
19.12.03

10.33				1. PyBroP 2. 47,95 3. 273
10.34				1. PyBroP 2. 51,95 3. 237.1
10.35				1. PyBroP 2. 60,90 3. 224
10.36				1. PyBroP 2. 65,99 3. 252
10.37				1. PyBroP 2. 58,99 3. 239
10.38				1. PyBroP 2. 35,99 3. 221.1
10.39				1. PyBroP 2. 42,99 3. 235.2
10.40				1. DCC 2. 32,99 3. 293.1

10.41				1. PyBroP 2. 45,99 3. 223.1
10.42				1. PyBroP 2. 55,81 3. 251.1
10.43				1. PyBroP 2. 68,66 3. 224.9
10.44				1. PyBroP 2. 68,66 3. 241.1
10.45		12.3 		1. PyBroP 2. 44,40 3. 295
10.46				1. DCC 2. 37,81 3. 265
10.47		2.6 		1. PyBroP 2. 71,95 3. 293.1
10.48				1. PyBroP 2. 35,99 3. 220.9
10.49				1. DCC 2. 16,99 3. 209.0
10.50				1. DCC 2. 18,99 3. 264.0

Preparativní příklad 10.55Alternativní postup pro preparativní příklad 3Krok A

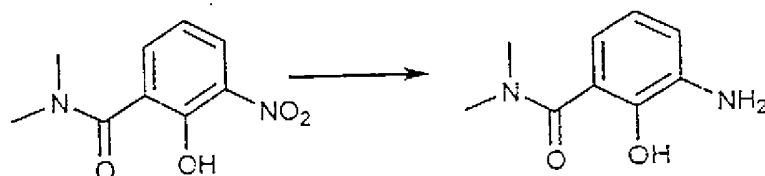
Do kyseliny nitrosalicylové (3 g), rozpuštěné v dichlormethanu (150 ml) při pokojové teplotě se přidal oxalylchlorid (4,3 ml) a DMF (0,01 ekv.). Po míchání jeden den se směs zkoncentrovala ve vakuu za vzniku polopevné látky, která se použila přímo v kroku B.

Krok B

Do materiálu z kroku A, zředěného v dichlormethanu (50 ml) a ochlazeného na teplotu 0 °C se přidal dimethylamin v THF (2N roztok, 24,6 ml) a triethylamin (4 ekv.). Po míchání 24 hodin při pokojové teplotě se směs zkoncentrovala ve vakuu, zředila 1M roztokem hydroxidu sodného (30 ml) a po půl hodině se promyla dichlormethanem. Vodná fáze se okyselila 6M HCl (vodný roztok), extrahovala dichlormethanem. Vodná fáze se okyselila 6M HCl (vodný roztok), extrahovala dichlormethanem a organická fáze se promyla

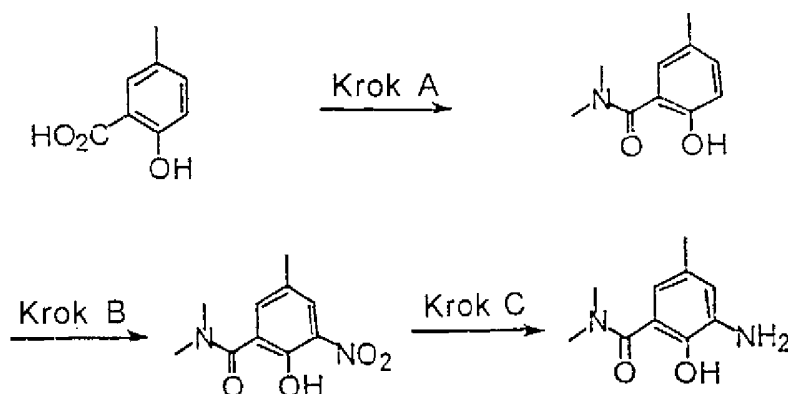
vodou, sušila nad Na_2SO_4 a zkoncentrovala za vzniku titulní sloučeniny (3,2 g, 93 %).

Krok C



Směs produktu z kroku B výše (6 g), 10% Pd/C (0,6 g) a EtOH (80 ml) se míchala v třepačce pod vodíkem ($40 \times 6,89 \text{ kPa} = 40 \text{ psi}$) při pokojové teplotě 2 dny. Filtrací přes celit a koncentrací ve vakuu se získal titulní produkt (5,1 g, 99 %, $\text{MH}^+ = 181$).

Preparativní příklad 11



Krok A

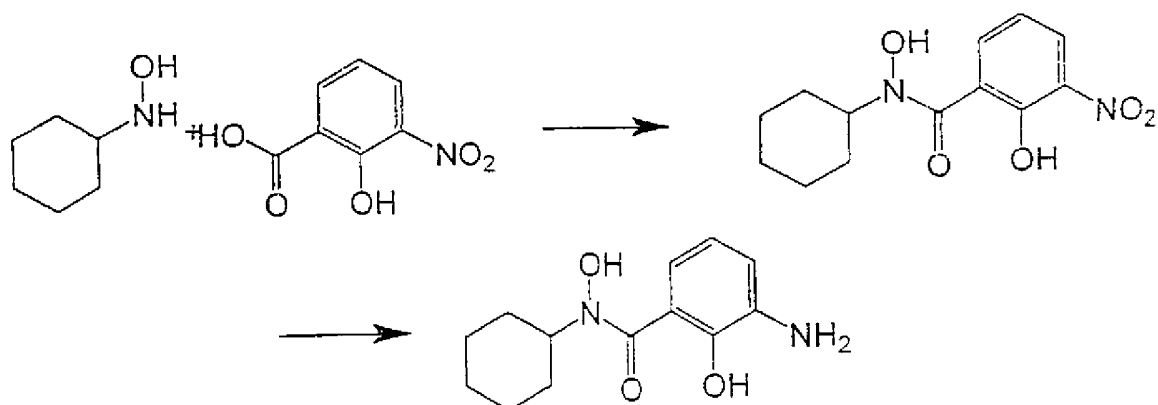
Podle podobného postupu, uvedeného v preparativním příkladu 1, s výjimkou použití dimethylaminu (2M v THF, 33 ml) a kyseliny 5-methylsalicylové (5 g) se vyrobil požadovaný produkt (6,5 g).

Krok B

Kyselina dusičná (0,8 ml) v H_2SO_4 se přidala do ochlazené ($-20\text{ }^\circ\text{C}$) suspenze produktu z kroku A výše (3 g) v H_2SO_4 (25 ml). Směs se po kapkách upravila 50 % roztokem NaOH (vodný roztok), extrahovala CH_2Cl_2 , sušila nad bezvodým MgSO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku produktu ve formě surové pevné látky (2,1 g, 44 %, $\text{MH}^+ = 225$).

Krok C

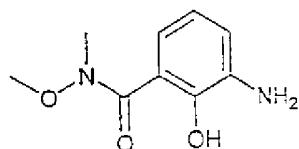
Produkt se vyrobil stejným způsobem, popsáním v kroku B preparativního příkladu 2 (0,7 g, 99 %, $\text{MH}^+ = 195$).

Preparativní příklad 11.1Krok A

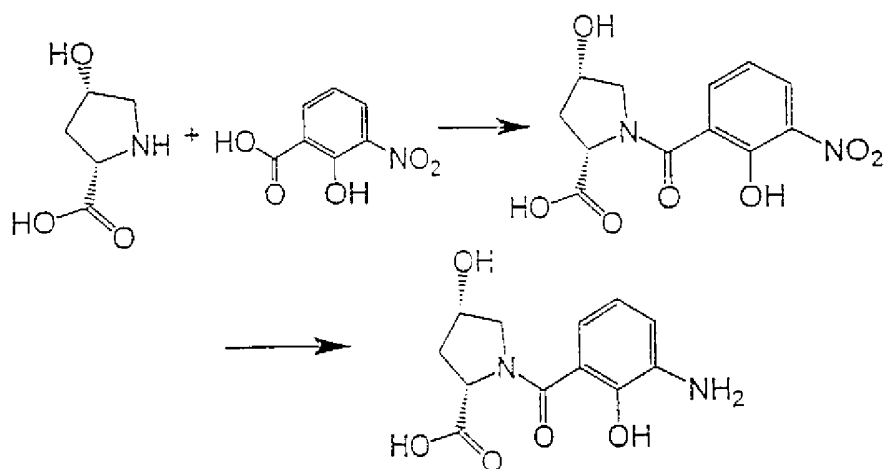
Provedla se reakce výše uvedeného aminu s kyselínou za použití postupu, uvedeného v preparativním příkladu 2, krok A, za vzniku požadovaného amidu (54 %).

Krok B

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1,22 g) se rozpustil ve vodě (4 ml) a následně se přidala směs $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (300 μl). Roztok se potom přidal k produktu z kroku A (200 mg) v dioxanu (4 ml) a míchal 30 minut. Surový materiál se čistil rychlou kolonovou chromatografií ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1) za vzniku 100 mg produktu (56 %, $\text{MH}^+ = 251$).

Preparativní příklad 11.2

Podle postupů uvedených v preparativním příkladu 11.1, kroky A a B, ale za použití N-methylmethoxylaminu, se získala titulní sloučenina (86 %, $\text{MH}^+ = 181$).

Preparativní příklad 11.10

Krok A

Podle postupu, uvedeného v preparativním příkladu 1, ale za použití N-hydroxysukcinimidu a 2% DMF v CH_2Cl_2 , se získal požadovaný amid (33%, $\text{MH}^+ = 297$).

Krok B

Podle postupu, uvedeného v preparativním příkladu 2, krok B, se vyrobil amin (990, $\text{MH}^+ = 267$).

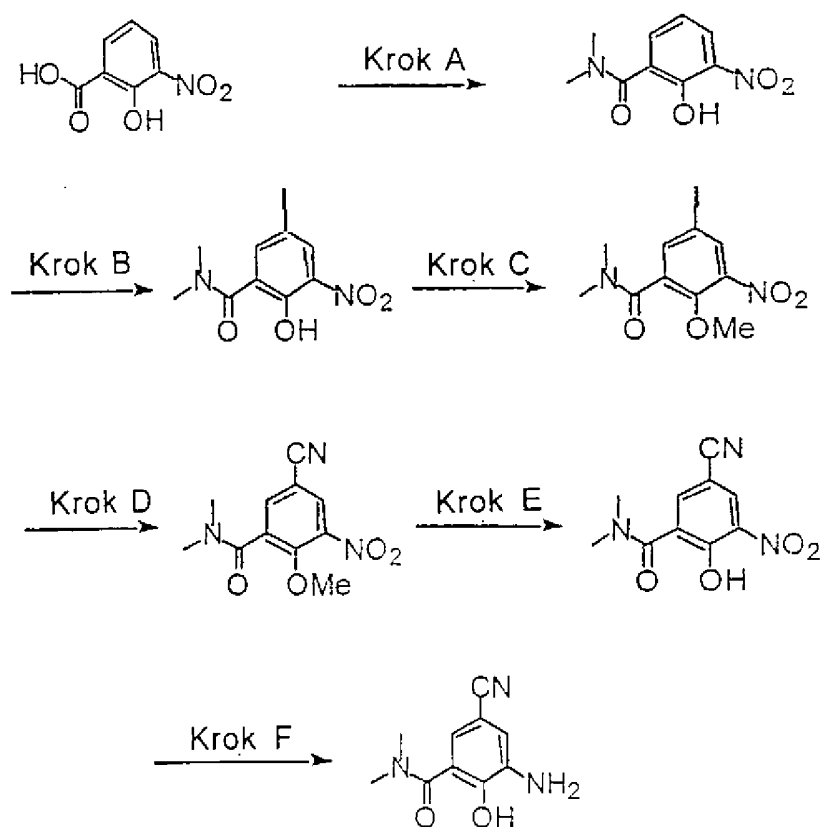
Preparativní příklad 11.11-11.18

Podle postupů, uvedených v preparativních příkladech 11.11, ale za použití karboxylové kyseliny, aminu a uvedeného vazebného činidla DDC, se získaly uvedené amidové produkty a použily bez dalšího čištění.

Prep. př.	Karboxylová kyselina	Amin	Produkt	1.% Výtěžek 2. MH^+
11.11				1. 45,92 2. 310.0
11.12				1. 45,95 2. 247.2
11.13				1. 85,85 2. 251.1
11.14				1. 99,92 2. 211.1
11.15				1. 48,84 2. 265

11.16			1. 78,91 2. 238.1
11.17			1. 67,90 2. 265.1
11.18			1. 28,99 2. 267

Preparativní příklad 12



Krok A

podle podobného postupu, uvedeného v preparativním příkladu 2, krok A, s výjimkou použití dimethylaminu místo R-(+)-3-pyrrolidinolu, se vyrobil požadovaný produkt.

Krok B

produkt z kroku A výše (8 g) se spojil s jodem (9,7 g), síranem stříbrným (11,9 g), EtOH (200 ml) a vodou (20 ml) a směs se míchala přes noc. Filtrací, koncentrací filtrátu, opětným rozpuštěním v CH_2Cl_2 a promytím 1M HCl (vodný roztok) se získal organický roztok, který se sušil nad bezvodým MgSO_4 , filtroval a koncentroval ve vakuu za vzniku produktu (7,3 g, 57 %, $\text{MH}^+ = 337$).

Krok C

Produkt z kroku B výše (3,1 g) se spojil s DMF (50 ml) a MeJ (0,6 ml). Po částech se přidával NaH (60 % v minerálním oleji, 0,4 g) a směs se míchala přes noc. Koncentrací ve vakuu se získal zbytek, který se zředil s CH_2Cl_2 , promyl 1M NaOH (vodný roztok), sušil nad bezvodým MgSO_4 , filtroval a zkoncentroval ve vakuu. Čištěním přes silikagelovou kolonu (EtOAc/Hex, 1:1) se získala požadovaná sloučenina (1,3 g, 41 %, $\text{NH}^+ = 351$).

Krok D

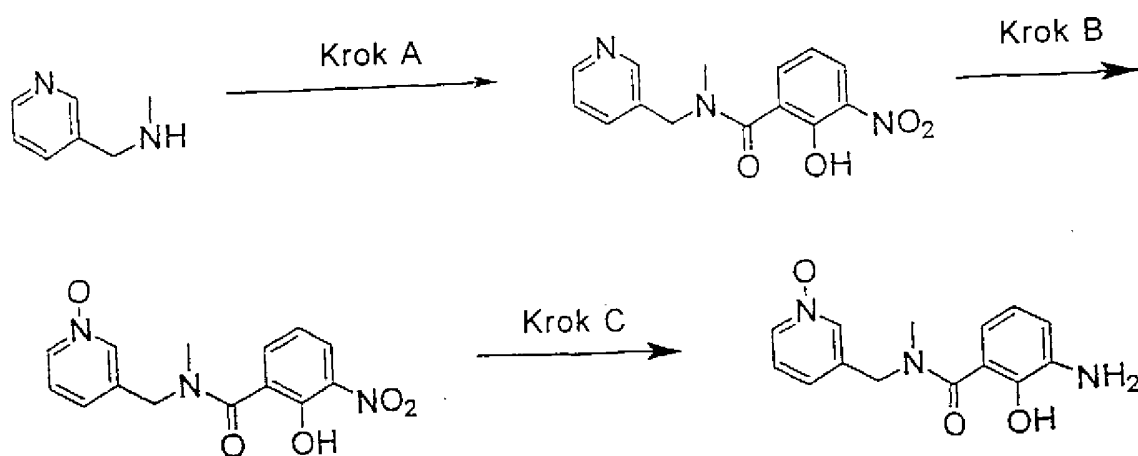
Produkt z kroku D výše (200 mg), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (132 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (130 mg) a DMF (5 ml) se zahřívaly při teplotě 80 °C 48 hodin, potom se směs ochladila na pokojovou teplotu a zředila EtOAc a 2M NH_4OH . Po třepání se organický extrakt se sušil nad bezvodým MgSO_4 , zfiltroval, zkoncentroval ve vakuu a čistil preparativní destičkovou chromatografií (silikagel, EtOAc/Hex, 1:1) za vzniku požadované sloučeniny (62 mg, 44 %, $\text{MH}^+ = 250$).

Krok E

Do roztoku CH_2Cl_2 (5 ml) produktu z kroku D výše (160 mg) se přidal BBr_3 (1,3 ml, 1M v CH_2Cl_2) a směs se míchala 30 minut. Směs se zředila vodou, extrahovala CH_2Cl_2 , sušila nad bezvodým MgSO_4 , filtrovala a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku požadovaného produktu (158 mg, $\text{NH}^+ = 236$).

Krok F

Směs produktu z kroku E výše (160 mg), oxidu platiny (83 %, 19 mg) a EtOH (20 ml) se míchala pod atmosférou vodíku ($25-40 \times 6,89 \text{ kPa} = 25-40 \text{ psi}$) 1,5 hodiny. Filtrací přes celit a koncentrací ve vakuu se získal produkt (165 mg, $\text{MH}^+ = 206$).

Preparativní příklad 12.1Krok A

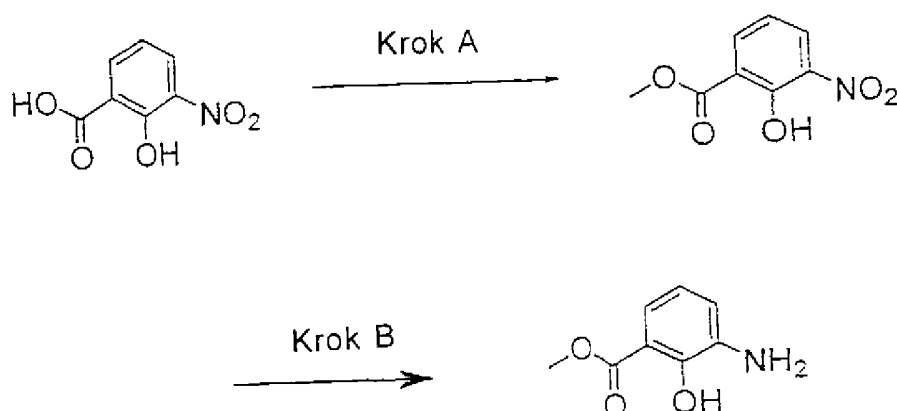
Podobným způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 2, krok A, s výjimkou použití 3-methylaminomethylpyridinu a kyseliny 3-nitrosalicylové se vyrobila požadovaná sloučenina (41 %).

Krok B

Sloučenina z výše uvedeného kroku A (0,3 g) se zředila chloroformem (15 ml) a směs se míchala s *m*CPBA (0,4 g) 2 hodiny. Čištěním kolonovou chromatografií (silikagel, 10 % MeOH/CH₂Cl₂) vznikl pyridiyl N-oxid (0,32 g, 100 %, $\text{NH}^+ = 303,9$).

Krok C

Podobným způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 11.1, krok B, ale za použití produktu z výše uvedeného kroku B se získala požadovaná sloučenina (15 %, $MH^+ = 274$).

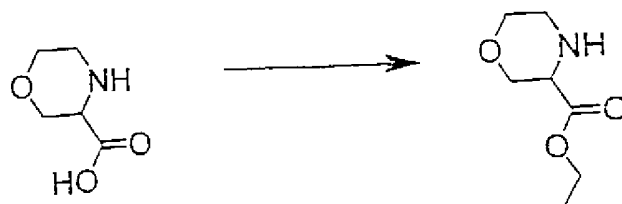
Preparativní příklad 12.2Krok A

Kyselina 3-nitrosalicylová (4 g) v MeOH (100 ml) a koncentrovaná H_2SO_4 (1 ml) se míchaly při refluxu přes noc, koncentrovaly ve vakuu, zředily CH_2Cl_2 a sušily nad Na_2SO_4 . Čištěním kolonovou chromatografií (silikagel, 5% MeOH/ CH_2Cl_2) se získal methylester (2,8 g, 65 %).

Krok B

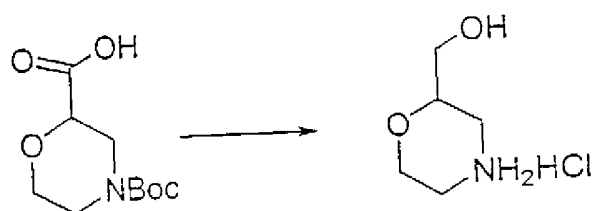
Podle podobného způsobu, uvedeného v preparativním příkladu 2, krok B, ale za použití produktu z kroku A výše, se získala požadovaná sloučenina (95 %, $MH^+ = 167,9$).

Preparativní příklad 12.3

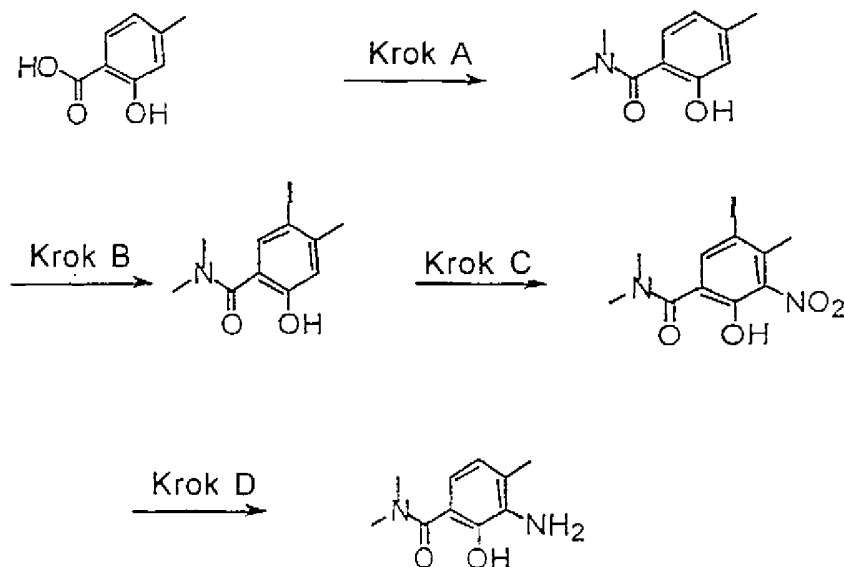


Do kyseliny morfolin-2-karboxylové (200 mg) v EtOH (40 ml) se při teplotě 0 °C přidal acetylchlorid (3 ml) a směs se míchala při refluxu přes noc. Koncentrací ve vakuu, zředěním CH₂Cl₂ a promytím NaHCO₃ (vodný roztok) se získala titulní sloučenina (99 %, MH⁺ = 160,1).

Preparativní příklad 12.4



Do kyseliny N-Boc morfolin-2-karboxylové (2 g) v THF (5 ml) se při teplotě 0 °C přidal roztok boranu. Komplex THF (1N, 10,38 ml) a směs se míchaly 30 minut při teplotě 0 °C a 2 hodiny při pokojové teplotě. Do reakční směsi se přidala voda (200 ml) a směs se extrahovala CH₂Cl₂, sušila Na₂SO₄ a koncentrovala ve vakuu za vzniku 490 mg produktu (26 %). Produkt se potom míchal v 2N směsi HCl/dioxan za vzniku aminové soli.

Preparativní příklad 13**Krok A**

Podle podobného postupu, uvedeného v preparativním příkladu 1, s výjimkou použití dimethylaminu (2M v THF, 50 ml) a kyseliny 4-methylsalicylové (15 g), se vyrobila požadovaná sloučenina (6,3 g, 35 %).

Krok B

Produkt z kroku A výše (1,5 g) se sloučil s jodem (2,1 g), NaHCO_3 (1,1 g), EtOH (40 ml) a vodou (10 ml) a směs se míchala přes noc. Filtrací, koncentrací filtrátu, opětným rozpuštěním v CH_2Cl_2 a promytím 1M HCl (vodný roztok) se získal organický roztok, který se sušil nad bezvodým MgSO_4 , filtroval a koncentroval ve vakuu. Čištěním rychlou kolonovou chromatografií (silikagel, 0,5-0,7 % směs MeOH/ CH_2Cl_2) se získal produkt (0,5 g, 20 % $\text{MH}^+ = 306$).

Krok C

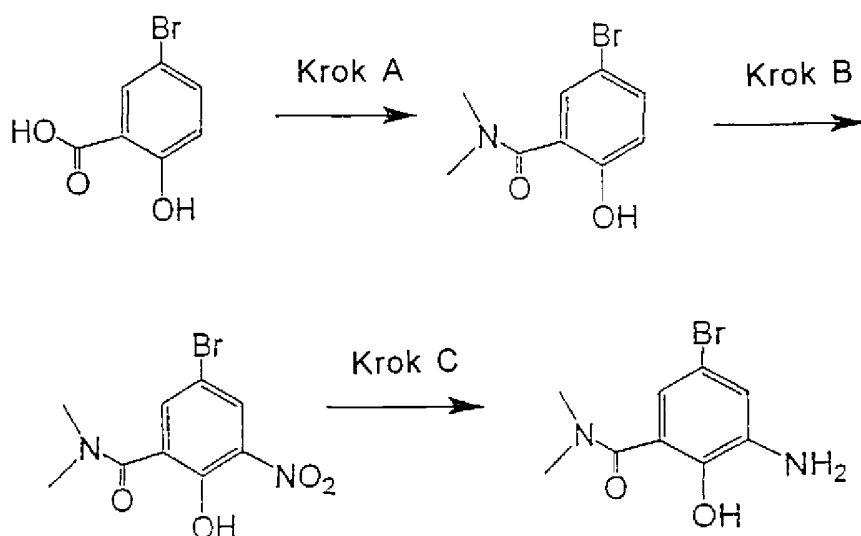
K produktu z kroku B výše (0,8 g) se přidala kyselina dusičná (3,8 ml) v AcOH (10 ml) a směs se míchala 40 minut. Směs se zředila vodou a extrahovala

CH_2Cl_2 , sušila nad bezvodým MgSO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku produktu ve formě oranžové pevné látky (0,8 g, 92 %, $\text{MH}^+ = 351$).

Krok D

Směs produktu z kroku C výše (800 mg), 10 % Pd/C (100 mg) a směs EtOH/MeOH (40 ml) se míchala v třepačce pod atmosférou vodíku (45x6,89 kPa = 45 psi) 1,5 hodiny. Filtrací vrstvou celitu a koncentrací ve vakuu se získal titulní produkt a po čištění preparativní destičkovou chromatografií (silikagel, 10% MeOH/ CH_2Cl_2 , nasycený NH_4OH) vznikl produkt (92 mg, 22 %, $\text{MH}^+ = 195$).

Preparativní příklad 13.1



Krok A

Podle podobného postupu, uvedeného v preparativním příkladu 2, krok A, s výjimkou použití dimethylaminu (2M v THF, 23 ml) a kyseliny 5-bromo-salicylové (5 g) se vyrobila požadovaná sloučenina (4,2 g, 75 %, $\text{MH}^+ = 244$).

Krok B

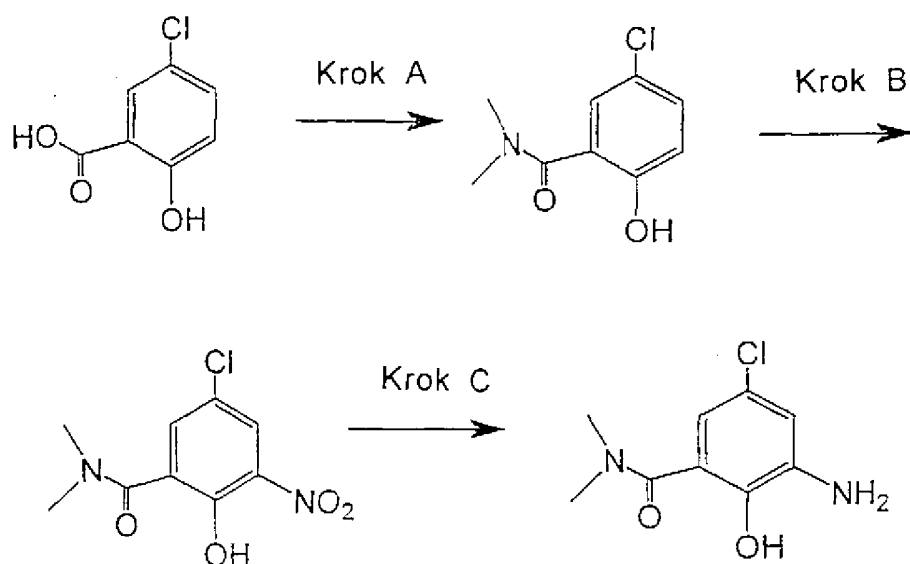
Do produktu z kroku A výše (2 g) se přidala kyselina dusičná (10 ml) v AcOH (100 ml) a směs se míchala 20 minut. Směs se zředila vodou a extrahovala

CH_2Cl_2 , sušila nad bezvodým MgSO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku produktu ve formě žluté pevné látky (1,9 g, 80 %, $\text{MH}^+ = 289$).

Krok C

Produkt z kroku B výše (1,9 g) se částečně rozpustil v EtOH (50 ml). Přidala se konc. HCl v EtOH (5 ml ve 40 ml) a následně $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5,74 g) a směs se míchala při pokojové teplotě přes noc. Surová reakční směs se zkoncentrovala ve vakuu, zředila CH_2Cl_2 a promyla NaHCO_3 , sušila nad bezvodým MgSO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku produktu ve formě pevné látky (185 mg, 9%, $\text{MH}^+ = 259$).

Preparativní příklad 13.2



Krok A

Podle podobného postupu, uvedeného v preparativním příkladu 2, krok A, s výjimkou použití dimethylaminu (2M v THF, 29 ml) a kyseliny 5-chlorosalicylové (5 g), se vyrobila sloučenina (4,5 g, 78 %, $\text{MH}^+ = 200$).

Krok B

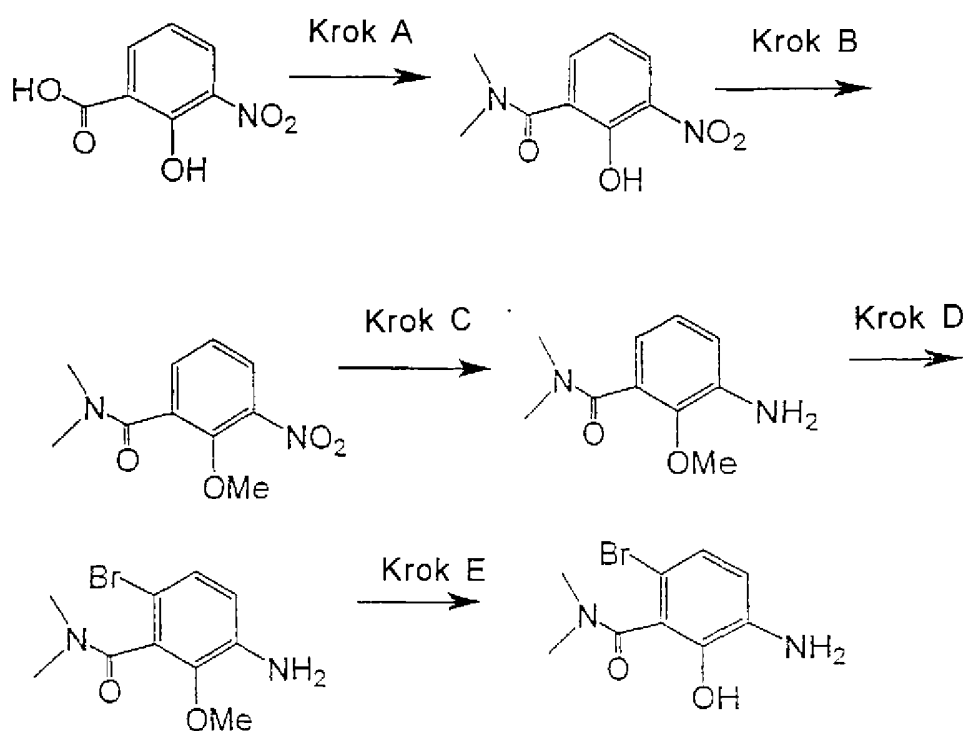
Do produktu z kroku A výše (2 g) se přidala kyselina dusičná (10 ml) v AcOH (100 ml) a směs se míchala 20 minut. Směs se zředila vodou a extrahovala

CH_2Cl_2 , sušila nad bezvodým MgSO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku produktu ve formě pevné látky (2,2 g, 88 %, $\text{MH}^+ = 245$).

Krok C

Produkt z kroku B výše (2,2 g) se částečně rozpustil v EtOH (50 ml). Přidala se konc. HCl v EtOH (5 ml ve 40 ml) a následně $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (7,01 g) a směs se míchala při pokojové teplotě přes noc. Surová reakční směs se zkoncentrovala ve vakuu, zředila CH_2Cl_2 a neutralizovala NaOH. Celá emulze se zfiltrovala vrstvou celitu, vrstvy se oddělily a organická vrstva se sušila nad bezvodým MgSO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku pevné látky (540 mg, 22%. $\text{MH}^+ = 215$).

Preparativní příklad 13.3



Krok A

Kyselina nitrosalicylová (10 g), PyBrop (20,52 g) a DIEA (28 ml) v bezvodém CH_2Cl_2 (200 ml) se spojily a směs se míchala při pokojové teplotě 10 minut. Přidal se dimethylamin (2M v THF, 55 ml) a reakční směs se nechala míchat

přes víkend. Směs se extrahovala 1N NaOH (vodný roztok) a organická fáze se odstranila. Vodná fáze se okyselila 1N HCl (vodný roztok), extrahovala CH_2Cl_2 , sušila nad bezvodým MgSO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu. Olej se pohltil v etheru a pevná látka se vysrážela, rozetřela v etheru za vzniku 4,45 g pevné látky (39 % , $\text{MH}^+ = 211$).

Krok B

Produkt z kroku A (2,99 g), K_2CO_3 (9,82 g) a jodomethan (8,84 ml) se sloučily v acetonu a směs se zahřívala k refluxu přes noc. Reakční směs se zfiltrovala a zkoncentrovala ve vakuu. Olej se pohltil v CH_2Cl_2 a promyl 1N roztokem NaOH, sušil nad bezvodým MgSO_4 , filtroval a koncentroval ve vakuu za vzniku 3,3 g oleje (99 % , $\text{MH}^+ = 225$).

Krok C

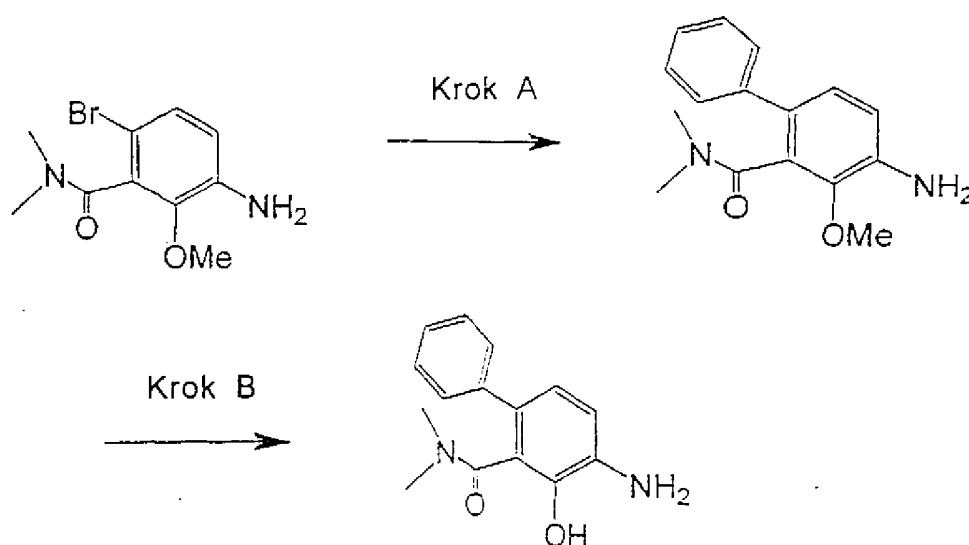
Surový produkt z kroku B (3,3 g) se míchal s 10% Pd/C (350 mg) v EtOH (50 ml) pod atmosférou plynného vodíku při tlaku 20 x 6,89 kPa (20 psi) přes noc. Reakční směs se zfiltrovala vrstvou celitu a filtrát se zkoncentroval ve vakuu za vzniku 2,34 g pevné látky (85 % , $\text{MH}^+ = 195$).

Krok

Produkt z kroku C (469 mg) se rozpustil v AcOH (6 ml). Do reakční směsi se po kapkách přidával roztok 1,95 M Br_2 v AcOH (1,23 ml) a směs se míchala při pokojové teplotě 1 hodinu. Do reakční směsi se při teplotě 0 °C přidával 50% roztok NaOH a směs se extrahovala CH_2Cl_2 , sušila nad bezvodým MgSO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu. Surová směs se čistila preparativní destičkovou chromatografií (silikagel, 5% směs MeOH/ CH_2Cl_2) za vzniku požadovaného produktu (298 mg, 23 % $\text{MH}^+ = 273$).

Krok E

Do roztoku CH_2Cl_2 (8 ml) produktu z kroku B výše (290 mg) se přidal BBr_3 (2,14 ml, 1M v CH_2Cl_2) a směs se míchala přes noc. Vytvořila se pevná fáze a zfiltrovala, rozplavila ve směsi $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a čistila preparativní destičkovou chromatografií (silikagel, 5% směs $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) za vzniku požadovaného produktu (137 mg, 49 %, $\text{MH}^+ = 259$).

Preparativní příklad 13.4Krok A

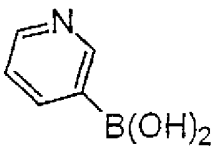
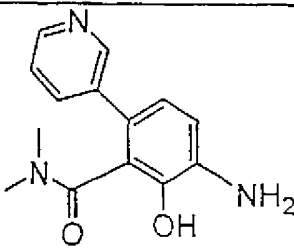
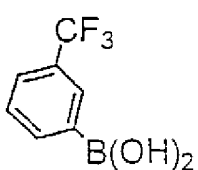
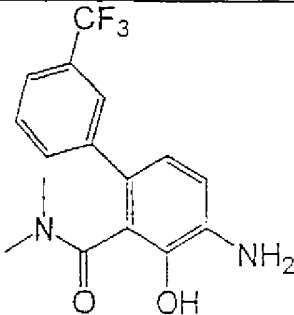
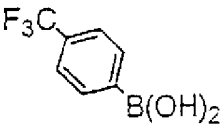
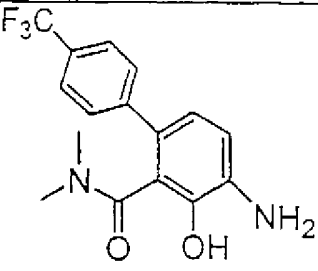
K produktu z preparativního příkladu 13.3, krok D, (200 mg) se přidala kyselina fenyloboritá (98 mg), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (51 mg) a Na_2CO_3 (155 mg) v $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (4 ml/1 ml). Roztok se zahřival na teplotu $80\text{ }^\circ\text{C}$ přes noc. Do reakční směsi se přidal EtOAc a promylá 1N NaOH . Organická vrstva se sušila nad bezvodým MgSO_4 , filtrovala a zkoncentrovala ve vakuu. Surová směs se čistila preparativní destičkovou chromatografií (5% směs $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) za vzniku 128 mg oleje (65 %, $\text{MH}^+ = 271$).

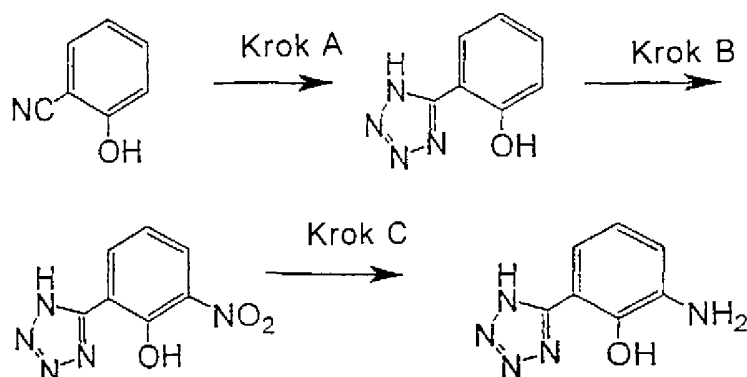
Krok B

Podle podobného způsobu, uvedeného v preparativním příkladu 13.3, krok E, a za použití produktu z kroku A výše se vyrobila požadovaná sloučenina (0,1 g, 69 %, $MH^+ = 257,1$).

Preparativní příklad 13.5-13.7

Podle postupu, uvedeného v preparativním příkladu 13.4, ale za použití kyseliny borité preparativního příkladu, uvedeného v tabulce níže, se získaly aminové produkty.

Prep.př.	Kyselina boritá	Produkt	1. Výtěžek (%) 2. MH^+
13.5			1. 15% 2. 258
13.6			1. 32% 2. 325
13.7			1. 18% 2. 325

Preparativní příklad 13.8Krok A

V bezvodém toluenu se sloučily 2-kyanofenyl (500 mg), azid sodný (819 mg) a triethylamin hydrochlorid (1,73 g) a směs se zahřívala na teplotu 99 °C přes noc. Po chlazení reakční směsi se produkt extrahoval H₂O. Vodná vrstva se po kapkách okyselila konc. HCl, přičemž se vytvořila sraženina, která se zfiltrovala za vzniku produktu (597 mg, 87 %, MH⁺ = 163).

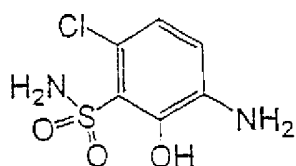
Krok B

Do produktu z kroku A výše (100 mg) v AcOH se přidala kyselina dusičná (0,034 ml) v AcOH (5 ml) a směs se nechala míchat 1 hodinu. Do reakční směsi se přidaly CH₂Cl₂ a H₂O. Organická vrstva se sušila nad bezvodým MgSO₄, filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku oleje. Roztíráním v etheru vznikl produkt ve formě pevné látky (12 mg, 9 %, MH⁺ = 208).

Krok C

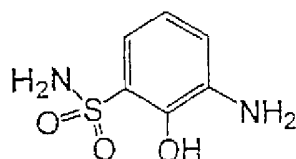
Produkt z kroku C (56 mg) se míchal s 10% Pd/C (20 mg) ve směsi EtOH/MeOH (15 ml) pod atmosférou plynného vodíku přes noc. Reakční směs se zfiltrovala vrstvou celitu, filtrát se zkoncentroval ve vakuu za vzniku 29 mg pevné látky (62 %, MH⁺ = 178).

Preparativní příklad 13.9



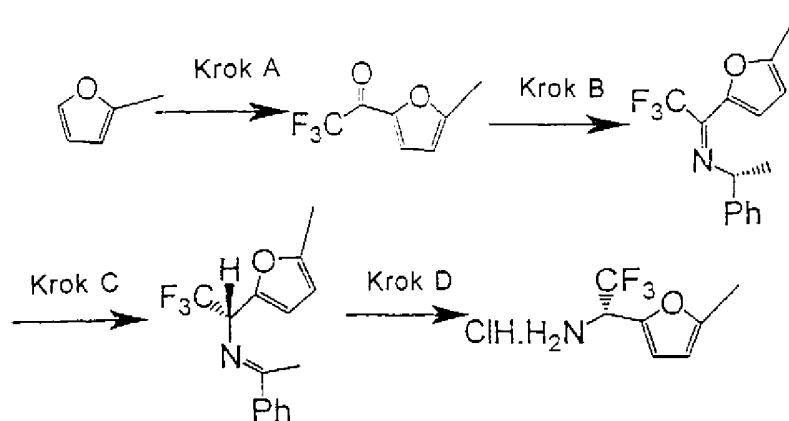
Amin se vyrobil podle postupu, uvedeného v patentové přihlášce WO 01/68570.

Preparativní příklad 13.10



Amin se vyrobil podle postupu, uvedeného v patentové přihlášce WO 01/68570

Preparativní příklad 13.11



Krok A

Podle postupu, uvedeného v preparativním příkladu 88.2, krok A, se vyrobil keton (6,4 g, 36 %).

Krok B

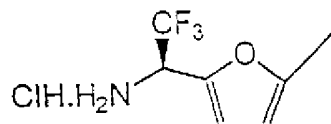
Do roztoku ketonu (1 g) a 2-R-methylbenzylaminu (0,73 ml) v bezvodém toluenu (20 ml) se při pokojové teplotě 1,5 hodiny přidával 1N TiCl_4 v toluenu (3 ml). Sraženina se zfiltrovala a filtrát se zkoncentroval ve vakuu a čistil rychlou kolonovou chromatografií (Hex/EtOAc, 18/1) za vzniku 800 mg produktu (71 %).

Krok C

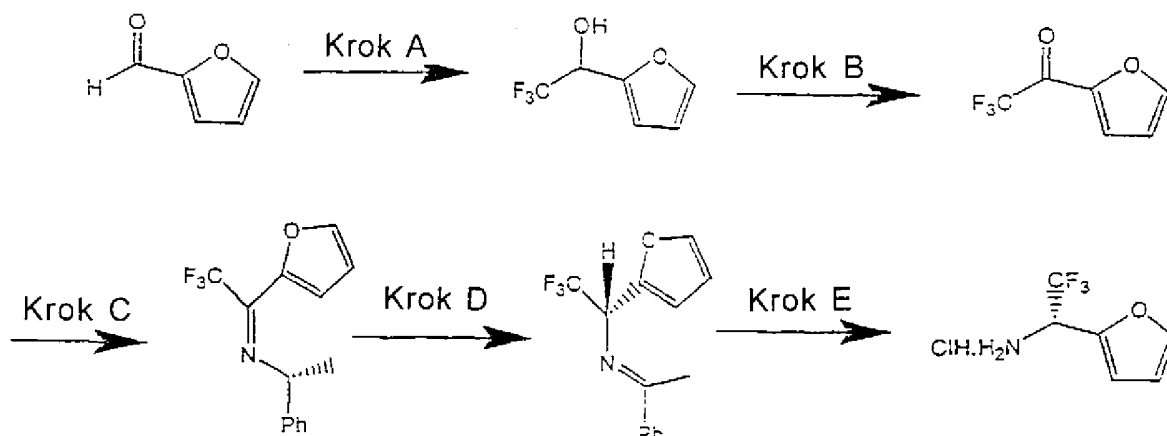
Výše uvedený imin (760 mg) a DBU (800 μl) se míchaly s rozpouštědlem 4 hodiny. Surová reakční směs se zkoncentrovala ve vakuu a čistila rychlou kolonovou chromatografií (Hex/EtOAc, 8/1) za vzniku 600 mg produktu (79 %).

Krok D

Imin z kroku C (560 mg) se rozpustil v etheru (8 ml). Přidala se 3N HCl (5 ml) a směs se nechala míchat při pokojové teplotě přes noc. Etherová vrstva se oddělila a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku 400 mg aminu hydrochloridu jako produktu (93 %).

Preparativní příklad 13.12

Titulní sloučenina se vyrobila podobně jako v preparativním příkladu 13.11, ale za použití 2-S-methylbenzylaminu místo 2-R-methylbenzylaminu (69 %).

Preparativní příklad 13.13Krok A

Při pokojové teplotě se do směsi furfuraldehydu (1,3 ml) a TMS- CF_3 (2,5 g) přidal CsF (60 mg) a směs se míchala při pokojové teplotě 24 hodin a refluxovala dalších 12 hodin. Přidala 3N HCl (40 ml) a po 4 hodinách se směs extrahovala etherem, promyla solným roztokem, sušila nad MgSO_4 a koncentrovala ve vakuu za vzniku produktu (2,6 g, 100 %).

Krok B

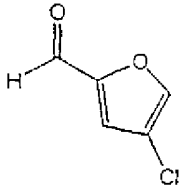
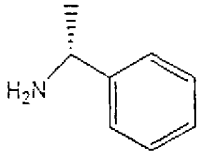
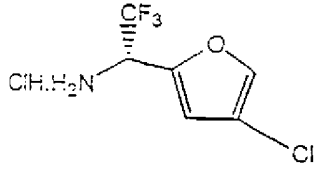
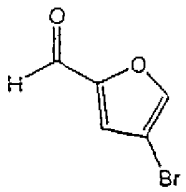
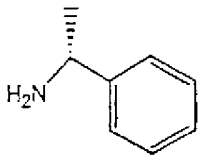
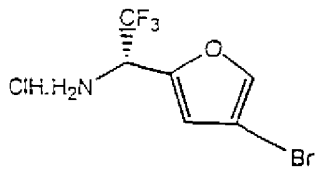
Do roztoku výše uvedeného alkoholu (2,6 g) v CH_2Cl_2 se při pokojové teplotě po částech přidalo Dress-Martinovo činidlo (10 g) a 1 kapka vody. Po míchání 3 hodiny při pokojové teplotě se přidal 10% roztok $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (60 ml) a po míchání přes noc se pevná látka zfiltrovala a filtrát se extrahoval CH_2Cl_2 . Organická vrstva se promyla nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, sušila MgSO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu. Do zbytku se přidala směs ether/hexan (1:2; 30 ml), směs se zfiltrovala a filtrát se zkoncentroval ve vakuu za vzniku produktu (2g, 78 %).

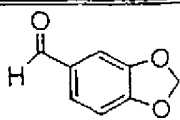
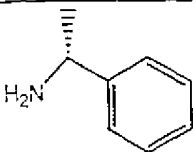
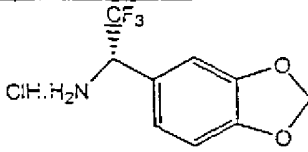
Krok C

Podle postupů, popsaných v preparativním příkladu 13.11, kroky B, C a D, se vyrobila aminová sůl.

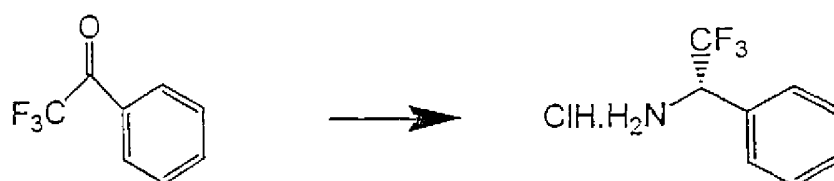
Preparativní příklady 13.15-13.17

Podle postupu, uvedeného v preparativním příkladu 13.13, ale za použití vyrobených nebo průmyslově dostupných aldehydů, se získaly opticky čisté aminové produkty, uvedené v tabulce níže.

Prep. př.	Aldehyd	Amin	Produkt	Výtěžek (%)
13.15	34.12 			20%
13.16				31%

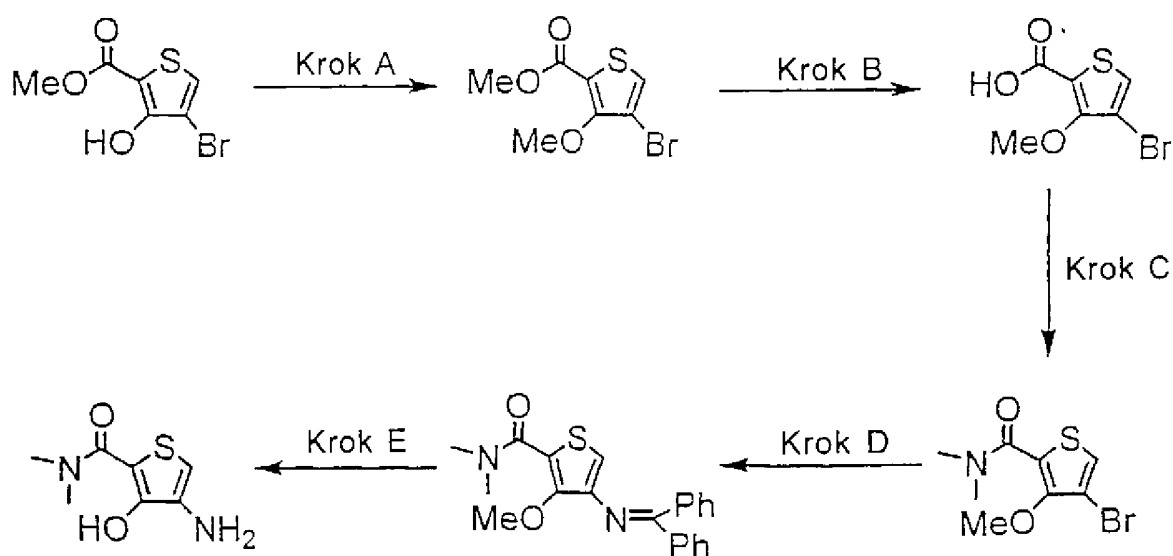
13.17				66%
-------	---	---	--	-----

Preparativní příklad 13.18



Titulní sloučenina se vyrobila z trifluorofenylketonu podle postupů, popsanych v preparativním příkladu 13.11, kroky B, C a D (68 %).

Preparativní příklad 13.19



Krok A

Methyl-3-hydroxy-4-bromo-2-thiofenkarboxylát (10,0 g, 42,2 mmol) se rozpustil ve 250 ml acetonu. Přidal se uhličitan draselný (30,0 g, 217,4 mmol) a následně roztok jodomethanu (14,5 ml, 233,0 mmol). Směs se zahřála k refluxu a zahřívání pokračovalo 6 hodin. Po ochlazení na pokojovou teplotu se směs zfiltrovala, pevný materiál se propláchl acetonem (~200 ml). Filtrát a proplach se zkoncentrovaly za sníženého tlaku na pevnou látku, dále se sušil ve vysokém vakuu za vzniku 13,7 g methyl-3-methoxy-4-bromo-2-thiofenkarboxylátu ($MH^+ = 251,0$).

Krok B

Methyl-3-methoxy-4-bromo-2-thiofenkarboxylát (13,7 g), dostupný z kroku A, se rozpustil v 75 ml THF a přidal se 1,0 M vodný roztok hydroxidu sodného (65 ml, 65,0 mmol). Směs se míchala při pokojové teplotě 24 hodin. Do směsi se po kapkách přidával vodný roztok 1,0 M chlorovodíku, dokud hodnota pH nebyla přibližně 2. Kyselá směs se extrahovala CH_2Cl_2 (100 ml x 2,50 ml). Spojené organické extrakty se promyly solným roztokem (40 ml), sušily Na_2SO_4 a zkoncentrovala za sníženého tlaku na pevnou látku, 10,0 g (100 % přes dva kroky) 3-methoxy-4-bromo-2-thiofenkarboxylové kyseliny ($MH^+ = 237,0$).

Krok C

Do míchaného roztoku 3-methoxy-4-bromo-2-thiofenkarboxylové kyseliny (6,5 g, 27,4 mmol) ve 140 ml CH_2Cl_2 , získaného z kroku B, se přidal bromotripyrrolidinofosfonium hexafluorofosfát (PyBrop, 12,8 g, 27,5 mmol), 2,0 M roztok dimethylaminu v THF (34,5 ml, 69,0 ml) a diisopropylethylamin (12,0 ml, 68,7 mmol). Po 3 dnech se směs zředila 100 ml CH_2Cl_2 a promyla 1,0 M vodným roztokem hydroxidu sodného (30 ml x 3) a solným roztokem (30 ml). Organický roztok se sušil Na_2SO_4 , zfiltroval a zkoncentroval na olej. Surový olejový produkt se čistil rychlou kolonovou chromatografií, elucí směsí

CH_2Cl_2 -hexany (1:1, obj./obj.). Odstraněním rozpouštědel se získala pevná látka, která se dále sušila ve vysokém vakuu za vzniku 6,76 g (93 %) N,N'-dimethyl-3-methoxy-4-bromo-2-thiofenkarboxamidu ($\text{MH}^+ = 265,0$, $\text{M}+2 = 266,1$).

Krok D

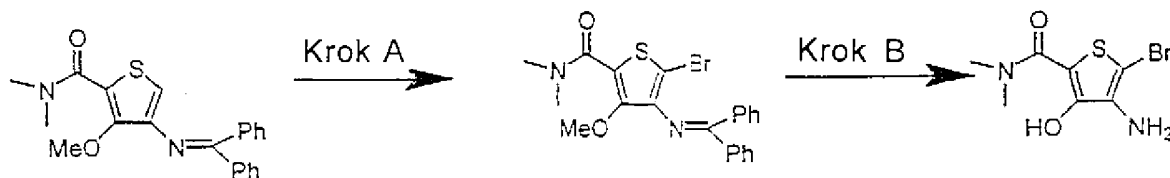
Baňka s kulatým dnem se třemi hrdly vysušená v peci se vybavila zpětným chladičem, následně se vložil octanem paladnatým (95 mg, 0,42 mmol), (R)-BINAP (353 mg, 0,57 mmol), uhličitan cesný (9,2 g, 28,33 mmol) a N,N'-dimethyl-3-methoxy-4-bromo-2-thiofenkarboxamid (3,74 g, 14,2 mmol, z kroku C). Pevná směs se propláchla dusíkem. Do pevné směsi se přidal toluen (95 ml) a následně benzofenonimin (3,6 ml, 21,5 mmol). Směs se zahřála k refluxu a zahřívání pokračovalo 10 hodin. Přidala se druhá dávka octanu paladnatého (95 mg, 0,42 mmol) a (R)-BINAP (353 mg, 0,57 mmol) v 5 ml toluenu. Refluxování pokračovalo 14 hodin. Přidala se třetí dávka octanu paladnatého (30 mg, 0,13 mmol) a (R)-BINAP (88 mg, 0,14 mmol) a reakce pokračovala při teplotě 110 °C 24 hodin. Směs se ochladila na pokojovou teplotu, zředila etherem (50 ml), zfiltrovala přes vrstvu celitu a promyla etherem. Filtrát a proplach se zkoncentrovaly za sníženého tlaku na olej, který se čistil dvakrát rychlou kolonovou chromatografií za použití CH_2Cl_2 a směsi CH_2Cl_2 -MeOH (200:1) jako eluentů. Odstraněním rozpouštědla se získalo 4,1 g (79 %) amido-thiofen difenyliminového produktu ve formě pevné látky ($\text{MH}^+ = 365,1$).

Krok E

Do míchaného roztoku thiofeniminu (5,09 g, 13,97 mmol), získaného z kroku D, ve 140 ml CH_2Cl_2 při teplotě -78 °C se po kapkách přidával 1,0M roztok bromidu boritého v CH_2Cl_2 . Směs se míchala 3 hodiny, zatímco se teplota chladicí lázně pomalu zvyšovala z -78 °C na -15 °C. Přidalo se 100 ml H_2O , směs se míchala při pokojové teplotě 30 minut, potom se oddělily dvě vrstvy. Organická vrstva (jako A) se extrahovala H_2O (30 ml x 2). Vodná vrstva a vodné extrakty se spojily, promyly CH_2Cl_2 (30 ml) a upravily na hodnotu pH ~

8 za použití nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 . Neutralizovaný vodný roztok se extrahoval CH_2Cl_2 (100 ml x 3), extrakty se promyly solným roztokem, sušily Na_2SO_4 a zkoncentrovaly za sníženého tlaku na světle žlutou pevnou látku, 1,49 g N,N'-dimethyl-3-hydroxy-4-amino-2-thiofenkarboxamid (první sběr). Dříve oddělená organická vrstva A a organický proplach se spojily a 1 hodinu míchaly s 30 ml 1,0M vodným roztokem HCl . Dvě vrstvy se oddělily, vodná vrstva se promyla CH_2Cl_2 (30 ml) a upravila na hodnotu pH ~ 8 za použití nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 a oddělená organická vrstva a organický proplach se spojily jako organická vrstva B. Neutralizovaný vodný roztok se extrahoval CH_2Cl_2 (30 ml x 4), extrakty se promyl solným roztokem, sušil Na_2SO_4 a zkoncentroval za sníženého tlaku za vzniku 0,48 g pevné látky jako druhý sběr titulní sloučeniny. Organická vrstva B, uvedená výše, se promyla solným roztokem a zkoncentrovala na olej, který se oddělil preparativní TLC (CH_2Cl_2 -MeOH = 50:1) za vzniku 0,45 g pevné látky jako třetí sběr titulního produktu. Celkový výtěžek produktu, N,N'-dimethyl-3-hydroxy-4-amino-2-thiofenkarboxamidu, je 2,32 g (89 %) ($\text{NH}^+ = 187,0$).

Preparativní příklad 13.20



Krok A

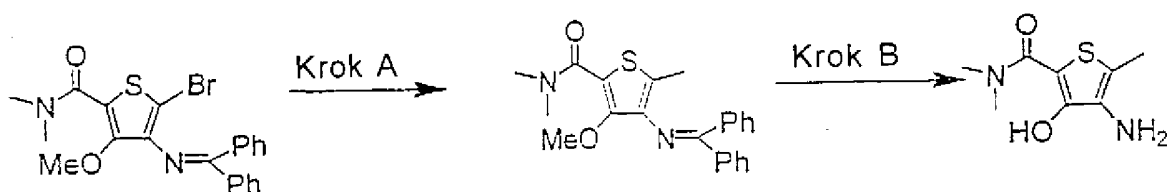
Do produktu z preparativního příkladu 13.19, krok D, (1,56 g) v CH_2Cl_2 (55 ml) se přidal uhlíčitán draselný (1,8 g) a následně se po kapkách přidával brom (0,45 ml). Po 5 hodinách míchání se do reakční směsi přidala voda (100 ml) a oddělily se vrstvy. Vodná vrstva se extrahovala CH_2Cl_2 , která se potom promyla solným roztokem, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a opět solným roztokem. Organická vrstva se sušila Na_2SO_4 a zkoncentrovala

ve vakuu. Zbytek se čistil rychlou kolonovou chromatografií (CH_2Cl_2) za vzniku 1,6 g produktu (83 %).

Krok B

Výše uvedený produkt reagoval způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 13.19, krok C, za vzniku aminu.

Preparativní příklad 13.21

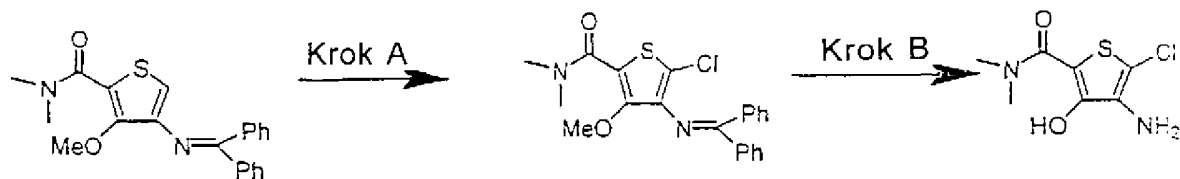


Krok A

Do produktu z preparativního příkladu 13.20, krok A, (300 mg) v THF (7 ml) při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se přidal roztok $n\text{-BuLi}$ (1,6M v hexanech, 0,54 ml). Po 1 hodině se po kapkách přidával jodomethan (0,42 ml). Po třech hodinách míchání při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se reakční směs přes noc zahřívala na pokojovou teplotu. Do reakční směsi se přidal nasycený roztok chloridu amonného a voda a směs se extrahovala CH_2Cl_2 . Organická vrstva se promyla nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solným roztokem, sušila na Na_2SO_4 a zkoncentrovala ve vakuu. Surový produkt se čistil preparativní destičkovou chromatografií ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH} = 70:1$ až $50:1$) za vzniku produktu (111 mg, 43 %).

Krok B

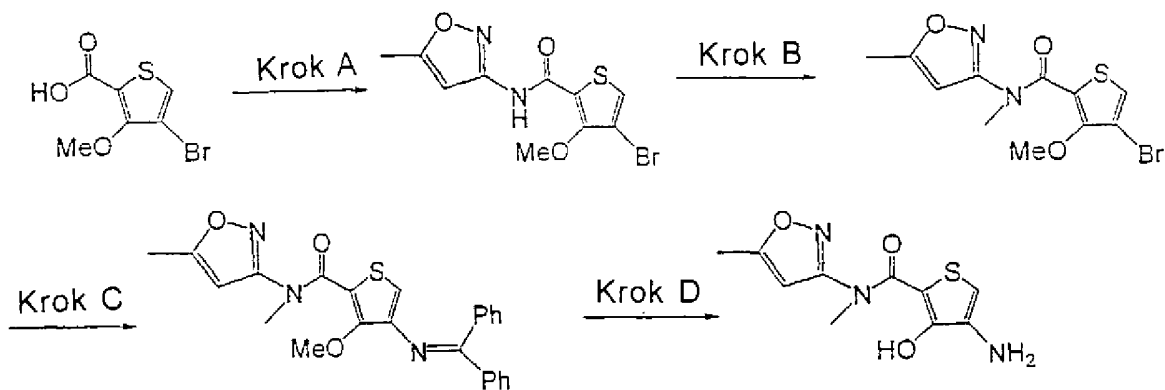
Výše uvedený produkt reagoval způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 13.19, krok E, za vzniku aminu.

Preparativní příklad 13.22**Krok A**

Do produktu z preparativního příkladu 13.19 (400 mg), krok D v CH_2Cl_2 -pyridinu (14 ml) se přidal N-chlorosukcinimid (220 mg). Směs se míchala 5 hodin a potom zředila CH_2Cl_2 a promyla vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solným roztokem a zkoncentrovala ve vakuu. Surový produkt se čistil preparativní destičkovou chromatografií (CH_2Cl_2 -MeOH = 50:1) za vzniku 180 mg produktu (64 %).

Krok B

Výše uvedený produkt (274 mg) reagoval způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 13.19, krok E, za vzniku aminu (89 mg, 58 %).

Preparativní příklad 13.23

Krok A

Do míchaného roztoku kyseliny (630 mg) z preparativního příkladu 13.19, krok B, v CH_2Cl_2 (25 ml) se přidal oxalylchlorid (235 μl) a následně katalytické množství DMF (10 μl). Směs se míchala 1 hodinu, potom se přidal uhličitán draselný (1,8 g) a následně 3-amino-5-methylisoxazol (443 mg). Reakční směs se míchala přes noc a potom se prudce schladila vodou (25 ml). Vrstvy se oddělily a organická vrstva se promyla solným roztokem, sušila nad Na_2SO_4 a zkoncentrovala ve vakuu. Surový produkt se čistil preparativní destičkovou chromatografií (CH_2Cl_2) za vzniku produktu (580 mg, 78 %, $\text{MH}^+ = 317, 319$).

Krok B

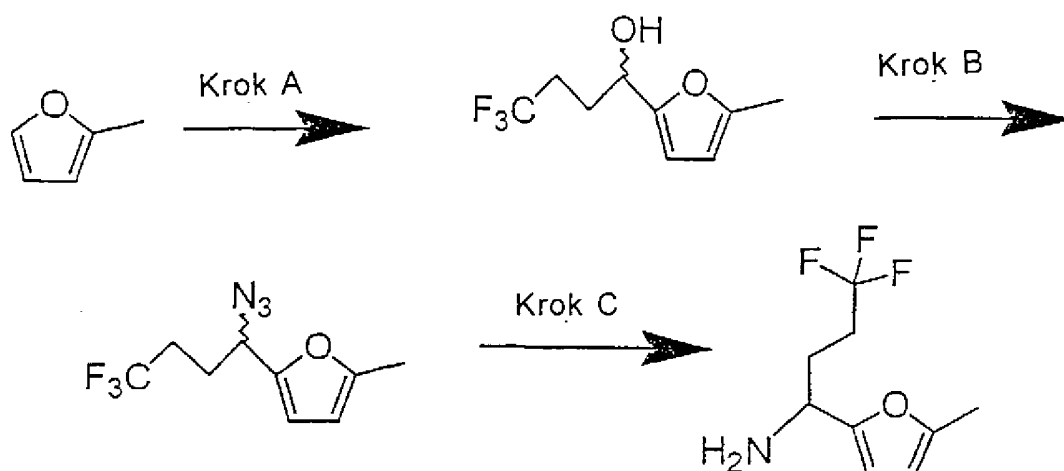
Kyselina (750 mg) z výše uvedeného kroku reagovala způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 13.3, krok B, za vzniku 625 mg produktu (80 %, $\text{MH}^+ = 331$).

Krok C

Výše uvedený produkt reagoval způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 13.19, krok D, za vzniku 365 mg produktu (53 %).

Krok D

Výše uvedený produkt reagoval způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 13.19, krok E, za vzniku aminového produktu ($\text{MH}^+ = 254$).

Preparativní příklad 13.25Krok A

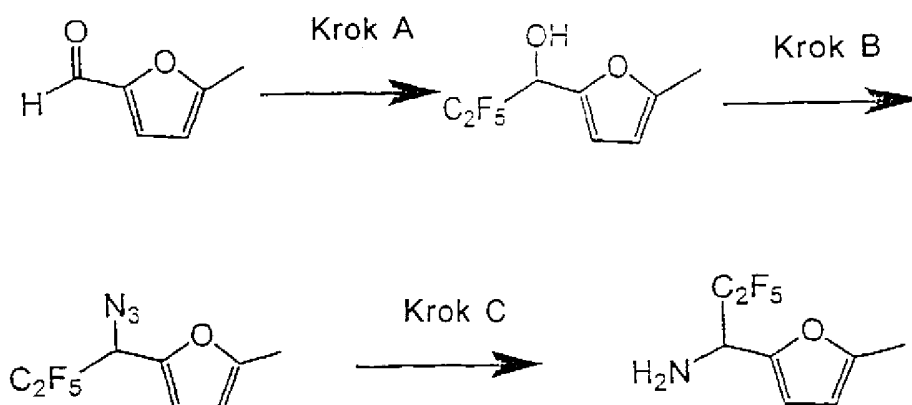
Do roztoku 2-methylfuran (1 g) v etheru (30 ml) se přidal n-BuLi (5,32 ml) při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs se zahřála na pokojovou teplotu a potom refluxovala při teplotě $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 hodinu. Reakční směs se opět ochladila na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, přičemž se furyllithium prudce schladil trifluorbutyraldehydem a roztok se nechal míchat při pokojové teplotě přes noc. Přidal se nasycený roztok chloridu amonného a roztok se extrahoval etherem. Čištěním rychlou kolonovou chromatografií se získal čistý produkt (2 g, 80 %).

Krok B

Azid se vyrobil za použití postupu z preparativního příkladu 75.75, krok B, a alkoholu (1 g), uvedeného výše, a surový se přivedl do kroku C níže.

Krok C

Anim se vyrobil za použití postupu z preparativního příkladu 75.75, krok C, za vzniku 400 mg oleje (53 %).

Preparativní příklad 13.26Krok A

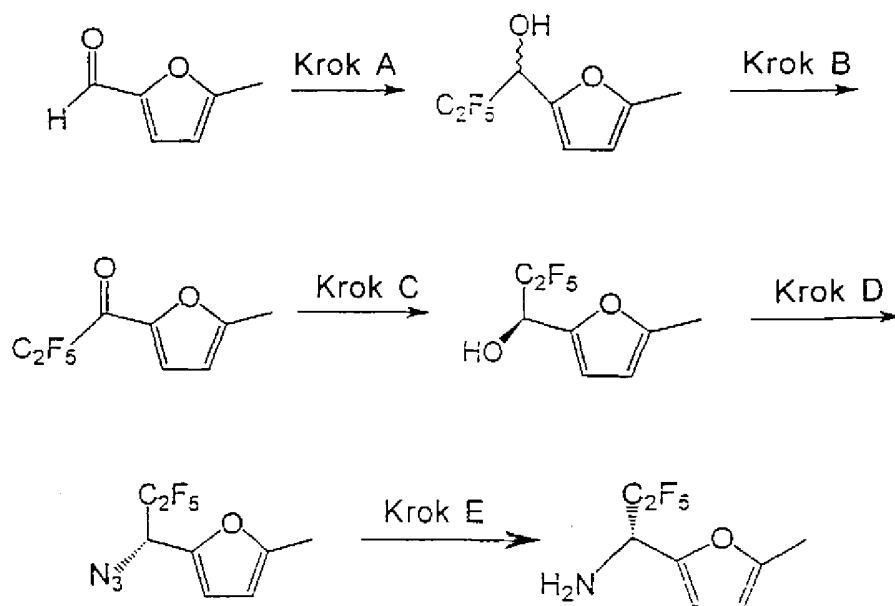
Perfluorojodin (3,6 ml) se kondenzoval při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidal se ether (125 ml) a následně komplex methyllithium-lithiumbromid (1,5M v etheru, 18,4 ml). Po 15 minutách se po kapkách 2 hodiny přidával roztok 5-methylfuraldehydu (2,5 ml) v etheru. Reakční směs se zahřála na teplotu $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ a nechala míchat 2 hodiny. Přidal se nasycený roztok chloridu amonného (30 ml) a voda (30 ml) a směs se nechala míchat při pokojové teplotě 1 hodinu. Vrstvy se oddělily a vodná vrstva se extrahovala CH_2Cl_2 . Organická vrstva se promyla solným roztokem, sušila Na_2SO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku 5,86 g produktu (100 %).

Krok B

Výše uvedený alkohol reagoval za vzniku azidu za použití postupu, uvedeného v preparativním příkladu 75.75, krok B.

Krok C

Výše uvedený azid reagoval za vzniku racemického aminu za použití postupu, uvedeného v preparativním příkladu 75.75, krok C.

Preparavní příklad 13.27**Krok A**

Podle postupu, uvedeného v preparativním příkladu 13,26, krok A, se vyrobil alkohol (100 %).

Krok B

Do roztoku alkoholu (500 mg) z kroku A výše v CH_2Cl_2 (20 ml) se přidal N-methyl-morfolin monohydrát (575 mg) a katalytické množství tetrapropylamonium perruthenatu (76 mg). Po 3 hodinách se směs zředila hexanem (10 ml) a zfiltrovala vrstvou silikagelu, propláchla směsí hexan: CH_2Cl_2 (200 ml). Filtrát se zkoncentroval ve vakuu za vzniku 350 mg produktu (70,7 %).

Krok C

Keton (1,19 g) z kroku B se rozpustil v THF (9,5 ml) a roztok se ochladil na teplotu 0 °C. Do roztoku se přidal roztok S-methyl oxaborolidinu (1M v toluenu, 1 ml) a následně roztok boritého komplexu s dimethylsulfidem (9,5 ml, 2M v THF). Směs se míchala při teplotě 0 °C 30 minut a míchání pokračovalo při pokojové teplotě 5 hodin. Směs se ochladila zpět na teplotu 0 °C a do směsi se po kapkách přidával methanol (15 ml). Po 30 minutách se

směs zkoncentrovala ve vakuu za vzniku olejového zbytku. Zbytek se rozpustil v CH_2Cl_2 a promyl 1N HCl, vodou a solným roztokem. Potom se zbytek sušil Na_2SO_4 , filtroval a koncentroval ve vakuu. Surový materiál se čistil rychlou kolonovou chromatografií (Hex/ CH_2Cl_2 , 1:1) za vzniku 1,14 g oleje (67 %).

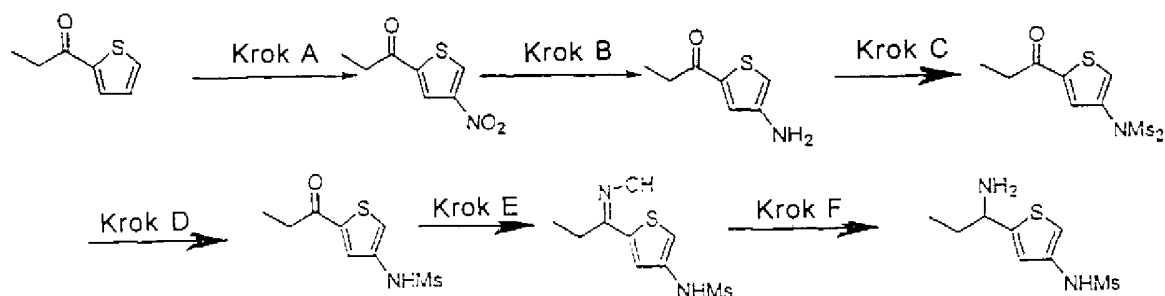
Krok D

Výše uvedený alkohol (1,14 g) reagoval za vzniku azidu za použití postupu, uvedeného v preparativním příkladu 75.75, krok B.

Krok E

Výše uvedený azid (1,11 g) se míchal s 10% Pd/C (280 mg) v EtOH (40 ml) pod atmosférou plynného vodíku přes noc. Reakční směs se zfiltrovala vrstvou celitu, filtrát se zkoncentroval ve vakuu za vzniku 700 mg produktu (70 %).

Preparativní příklad 13.28



Krok A

Do míchaného roztoku 1-(2-thienyl)-1-propanonu (3 g) v anhydridu kyseliny octové (6 ml) se při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ po kapkách přidával roztok dýmavé kyseliny dusičné v kyselině octové (2 ml v 10 ml). Po 30 minutách se reakční směs zahřála na pokojovou teplotu a nechala míchat 5 hodin, přičemž se vysrážela pevná látka. Do reakční směsi se přidal led a pevná látka se zfiltrovala. Pevná

látku se čistila rychlou kolonovou chromatografií (Hex/CH₂Cl₂, 3:1 a 2:1) za vzniku 800 mg požadovaného produktu (20 %).

Krok B

Výše uvedená nitro-thiofenová sloučenina (278 mg) se redukovala za použití postupu, uvedeného v preparativním příkladu 2, krok B, za vzniku 54 mg produktu (23 %).

Krok C

Výše uvedený amin (395 mg), TEA (1 ml) a methansulfonylchlorid (0,5 ml) se sloučily v CH₂Cl₂ (35 ml) a míchaly při pokojové teplotě 1 hodinu. Reakční směs se prudce schladila nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (15 ml). Organická vrstva se promyla solným roztokem, sušila nad Na₂SO₄, filtrovala a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku produktu (854 mg, 100 %).

Krok D

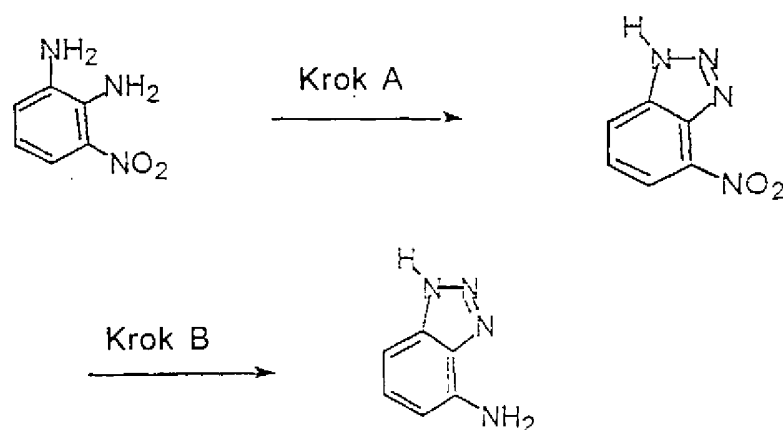
Výše uvedený produkt (854 mg) v THF (25 ml) se po kapkách přidával roztok tetrabutylamoniumfluoridu (1M v THF, 2,8 ml). Směs se míchala přes noc, potom se zředila CH₂Cl₂ (30 ml), promyla chloridem amonným a solným roztokem, sušila nad Na₂SO₄, filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku produktu (2,36 g, >100 %).

Krok E

Výše uvedený keton (2,36 g) reagoval způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 88.2, krok B, za vzniku 547 mg produktu (86,6 %).

Krok F

Do produktu z kroku E (310 mg) v dimethoxyethanu (12 ml) se po kapkách přidával roztok LAH (1M v etheru, 3,8 ml). Směs se zahřívala k refluxu přes noc. Reakční směs se ochladila na pokojovou teplotu, přidal se SiO_2 a také voda (1 ml) po kapkách a směs se nechala míchat 15 minut. Směs se filtrovala a filtrát se zkoncentroval ve vakuu. Surový produkt se čistil preparativní destičkovou chromatografií ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 15:1) za vzniku aminového produktu (40 mg, 14 %).

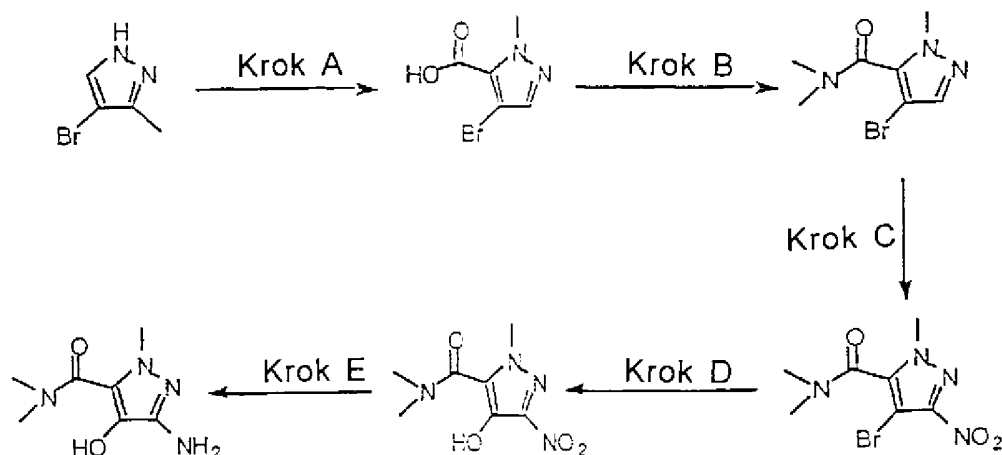
Preparativní příklad 14Krok A

3-Nitro-1,2-fenylendiamin (10 g), dusitan sodný (5,4 g) a kyselina octová (20 ml) se zahřívaly při teplotě $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ přes noc, potom se směs zkoncentrovala ve vakuu, zředila vodou a extrahovala EtOAc . Produkt se vysrážel z organické fáze (5,7 g) ve formě pevné fáze a použil přímo v kroku B.

Krok B

Produkt z kroku A výše (2,8 g) se míchal s 10% Pd/C (0,3 g) v MeOH (75 ml) pod atmosférou plynného vodíku přes noc. Reakční směs se zfiltrovala vrstvou celitu a filtrát se zkoncentroval ve vakuu za vzniku produktu (2,2 g, $\text{MH}^+ = 135$).

Preparativní příklad 15

Krok A

N-Methyl-4-bromopyrazol-3-karboxylová kyselina se vyrobila podle známých metod, viz Yu. A. M.; Andreeva, M. A.; Perevalov, V. P.; Stepanov, V. I.; Dubrovskaya, V. A.; a Seraya, V. I. v *Zh. Obs. Khim.* (Journal of General Chemistry of the USSR) 1982, 52, 2592 a zde citované reference.

Krok B

Do roztoku N-methyl-4-bromopyrazol-3-karboxylové kyseliny (2,0 g), dostupné z kroku A, v 65 ml bezvodého DMF se přidal bromotropyrrolidinofosfonoium-hexafluorofosfát (PyBrop, 4,60 g), dimethylamin (10 ml, 2,0 M v THF) a diisopropylethylamin (5,2 ml) při teplotě 25 °C. Směs se míchala 26 hodin a zkoncentrovala za sníženého tlaku na olejový zbytek. Tento zbytek se upravil 1,0M vodným roztokem NaOH a extrahoval ethylacetátem (50 ml x 4). Organické extrakty se spojily, promyly solným roztokem a sušily bezvodým Na₂SO₄. Odstraněním rozpouštědla se získal olej, který se čistil preparativní tenkovrstvou chromatografií, elucí směsí CH₂Cl₂-MeOH (20:1) za vzniku 1,09 g amidového produktu (48 %, MH⁺ = 232,0).

Krok C

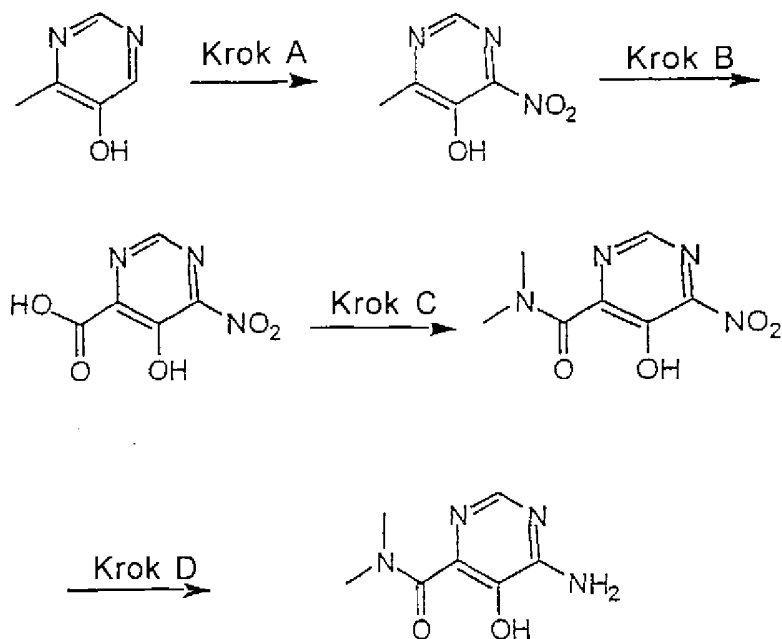
Do roztoku aminu (0,67 g), získaného z kroku B, v 8 ml koncentrované kyseliny sírové při teplotě 0 °C se po malých částech přidával dusičnan draselný (1,16 g). Chladicí lázeň se odstranila a směs se zahřívala na teplotu 110 °C 6 hodin. Po ochlazení na teplotu 25 °C se směs nalila do 80 ml H₂O a dalších 20 ml H₂O se použilo jako proplach. Vodná směs se extrahovala CH₂Cl₂ (100 ml x 4). Spojené extrakty se promyly solným roztokem (50 ml), nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (50 ml), solným roztokem (50 ml) a sušily Na₂SO₄. Odpařením rozpouštědla se získal olej, který se stáním přeměnil na pevnou látku. Surový produkt se čistil rychlou kolonovou chromatografií, elucí směsí CH₂Cl₂-MeOH (1:0, 50:1 a 40:1). Odstraněním rozpouštědla vzniklo 0,521 g (65 %) produktu ve formě pevné látky (MH⁺ = 277,1).

Krok D

Produkt (61 mg), získaný z kroku C, se rozpustil ve 3 ml THF. Do roztoku se při teplotě -78 °C po vnitřní stěně baňky po kapkách přidával 1,6 M roztok n-butyllithia v hexanu. Po 45 minutách se přidal roztok methylborátu (0,1 ml) v THF (1,0 ml). Po 1,5 hodině se do studené směsi přidal roztok kyseliny octové v THF (0,25 ml, 1:10 obj./obj.). Míchání pokračovalo 10 minut a potom se přidalo 30 % hmotnostních vodného roztoku peroxidu vodíku (0,1 ml). Další část vodného roztoku peroxidu vodíku (0,05 ml) se přidala o 20 minut později. Chladicí lázeň se odstranila a směs se míchala při teplotě 25 °C 36 hodin. Směs se nalila do 30 ml H₂O a vodná směs se extrahoval ethylacetátem (30 ml x 4). Extrakty se spojily, promyly solným roztokem (10 ml), 5% vodným roztokem NaHCO₃ (10 ml) a solným roztokem (10 ml). Organická vrstva se sušila Na₂SO₄ a zkoncentrovala za sníženého tlaku na zbytek, který se potom čistil preparativní tenkovrstvou chromatografií, elucí směsí CH₂Cl₂-MeOH (20:1) za vzniku hydroxylovaného produktu (5 mg, 10 %, MH⁺ = 215,3).

Krok E

Působením H_2 na hydroxylovaný produkt z kroku E za podmínek 10% paládia na aktivním uhlí v ethanolu by se získala požadovaná hydroxylaminová sloučenina.

Preparativní příklad 16Krok A

Podle podobného postupu, používaného v preparativním příkladu 13, krok C, v výjimkou použití zmávané sloučeniny, 4-methyl-pyrimidin-5-ol, se může vyrobit produkt.

Krok B

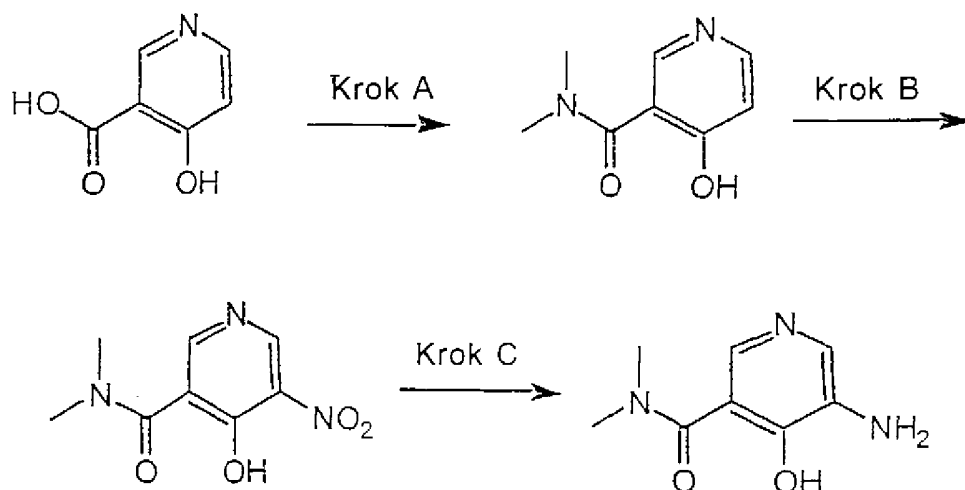
Podle podobného postupu oxidace, používaného v preparativním příkladu 15, krok A, s výjimkou použití sloučeniny z kroku A výše, se může vyrobit produkt.

Krok C

Podle podobného postupu, používaného v preparativním příkladu 11, krok A, s výjimkou použití sloučeniny z kroku B výše, se může vyrobit produkt.

Krok D

Podle podobného postupu, používaného v preparativním příkladu 12, krok F, s výjimkou použití sloučeniny z kroku C výše, se může vyrobit produkt.

Preparativní příklad 17Krok A

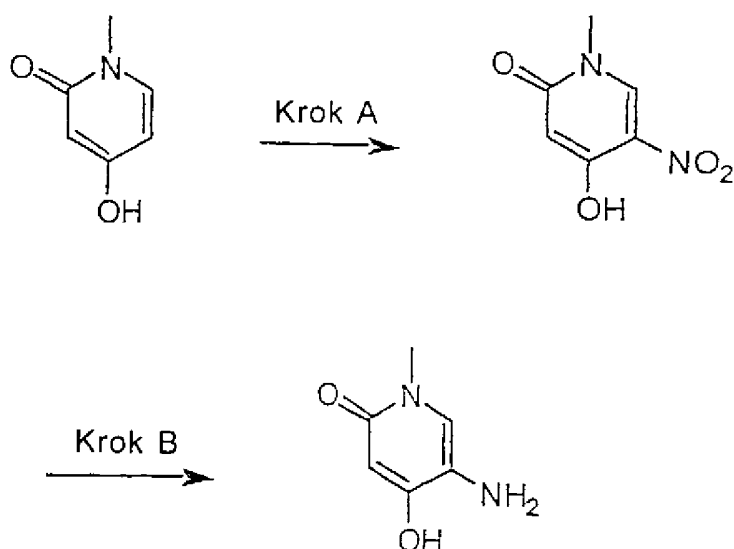
Podle podobného postupu, používaného v preparativním příkladu 11, krok A, s výjimkou použití známé kyseliny 4-hydroxynikotinové, se může vyrobit produkt.

Krok B

Podle podobného postupu, používaného v preparativním příkladu 13, krok C, s výjimkou použití sloučeniny z kroku A výše, se může vyrobit produkt.

Krok C

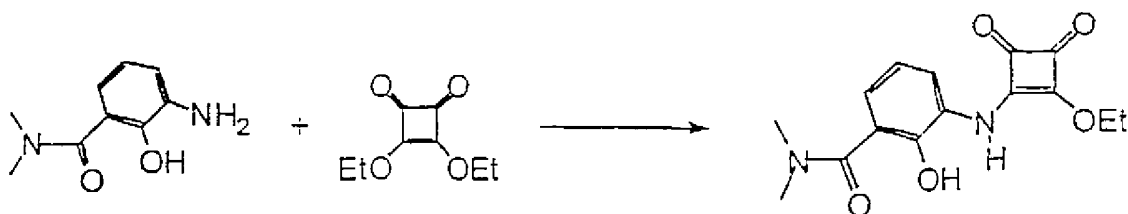
Podle podobného postupu, používaného v preparativním příkladu 12, krok F, s výjimkou použití sloučeniny z kroku C výše, se může vyrobit produkt.

Preparativní příklad 18Krok A

Podle podobného postupu, používaného v preparativním příkladu 13, krok C, s výjimkou použití sloučeniny z kroku A výše, se může vyrobit produkt.

Krok B

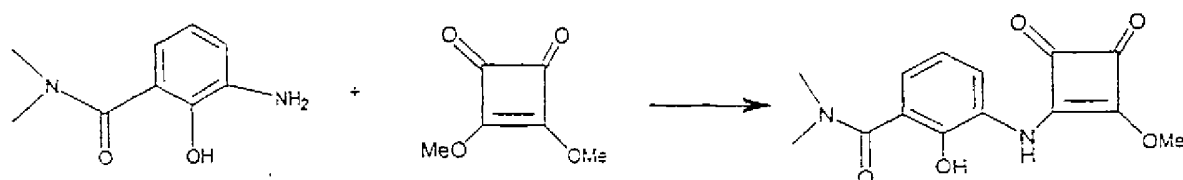
Mícháním sloučeniny z kroku A výše, vhodného katalyzátoru Pt nebo Pd a EtOH pod atmosférou vodíku (0,1 až 0,4 MPa (1-4 atm.)) se může vyrobit produkt.

Preparativní příklad 19

Produkt z preparativního příkladu 3 (14,6 g), rozpuštěný v absolutním EtOH (100 ml) se po kapkách více než 4 hodiny přidával do míchaného etholového (100 ml) roztoku diethylsquaratu (19 ml, 128 mmol). Po 5 dnech se reakční

směs zkoncentrovala ve vakuu a výsledný zbytek se čistil kolonovou chromatografií (silikagel, 0-5 % MeOH/CH₂Cl₂) za vzniku produktu (65 %, MH⁺ = 305, teplota tání = 178,6 °C)

Preparativní příklad 19.1

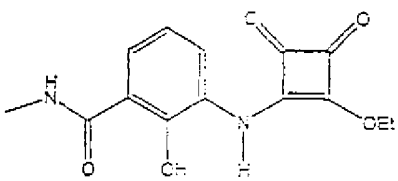
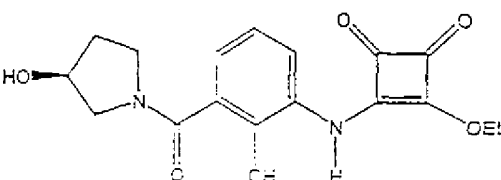
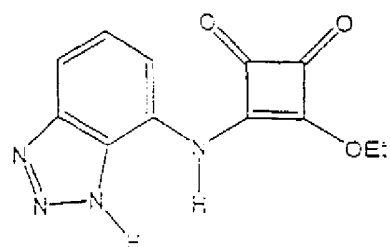
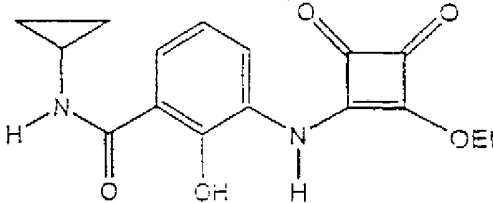
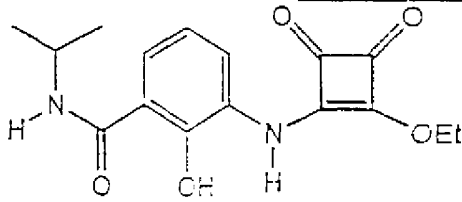
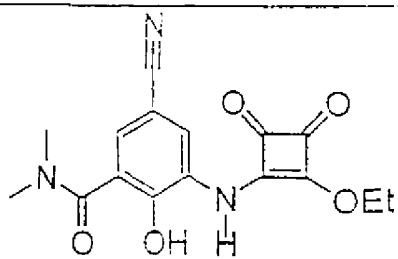
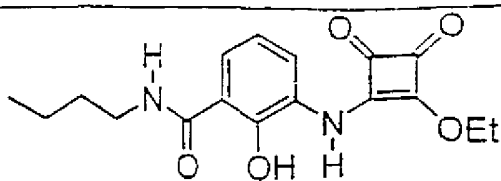


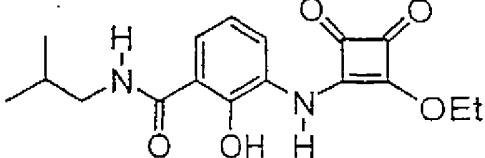
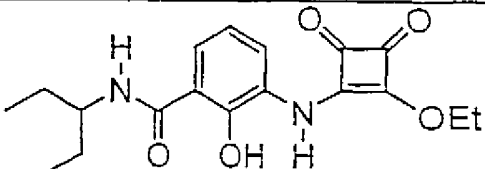
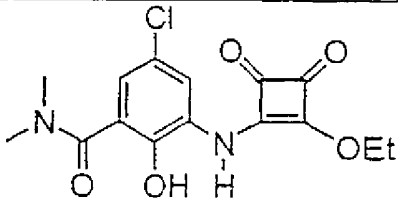
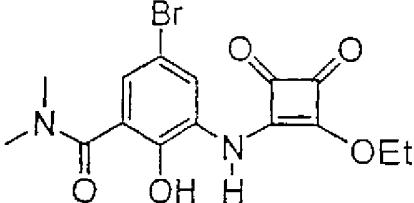
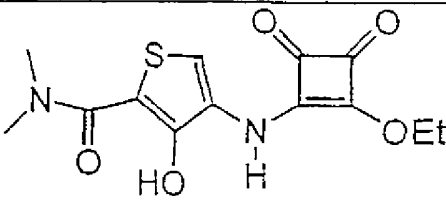
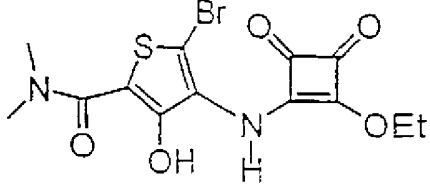
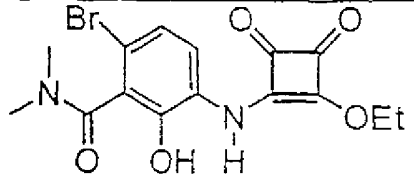
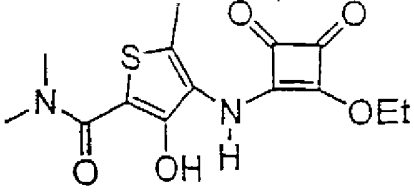
Amin z preparativního příkladu 3 (5 g) a dimethylsquarat (3,95 g) v MeOH se míchaly přes noc. Vysrážený produkt se zfiltrovala za vzniku 6,32 g pevné látky (78 %, MH⁺ = 291,1)

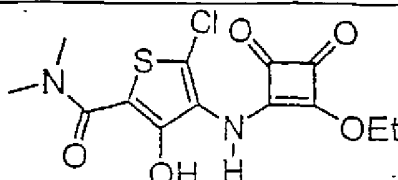
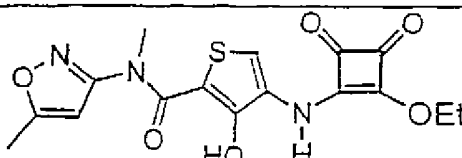
Preparativní příklad 20-23.14

Podle postupů, uvedených v preparativním příkladu 19, ale za použití aminu z preparativního příkladu, uvedeného v tabulce níže, se získají cyklobuten-dionové meziprodukty.

Prep.př.	Amin z prep.př.	Produkt	1. Výtěžek (%) 2. MH ⁺
20	4		1. 85% 2. 333
21	11		1. 44% 2. 319

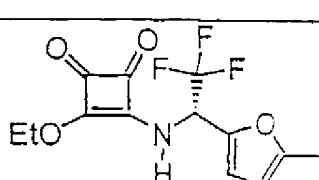
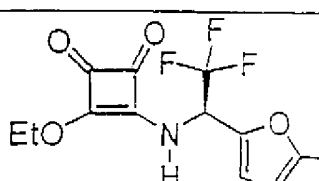
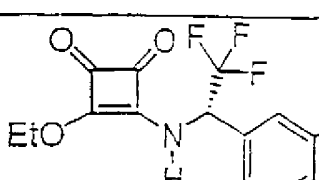
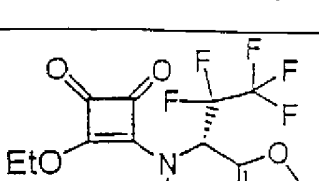
21.1	6		1. 9% 2. 291
22	2		1. 38% 2. 347
23	14		1. 51% 2. 259
23.1	10.1		1. 62% 2. 317
23.2	10.2		1. 61% 2. 319
23.3	12		1. 40% 2. 330
23.4	10.3		1. 42% 2. 333

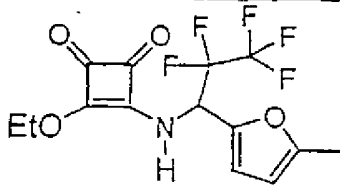
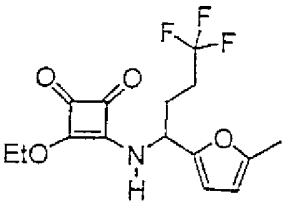
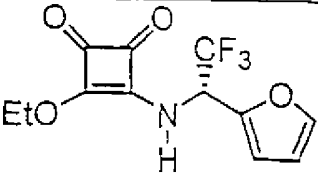
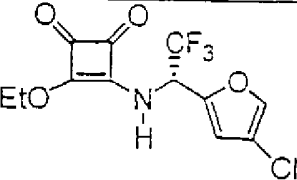
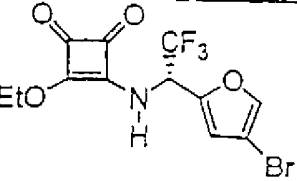
23.5	10.4		1. 40% 2. 333
23.6	10.5		1. 37% 2. 347
23.7	13.2		1. 39% 2. 339
23.8	13.1		1. 42% 2. 383/385
23.9	13.19		1. 51% 2. 311
23.10	13.20		1. 67% 2. 389.1,390
23.11	13.3		1. 52% 2. 383/385
23.12	13.21		1. 76% 2. 325.1

23.13	13.22		1. 54%
23.14	13.23		1. 62% 2. 378

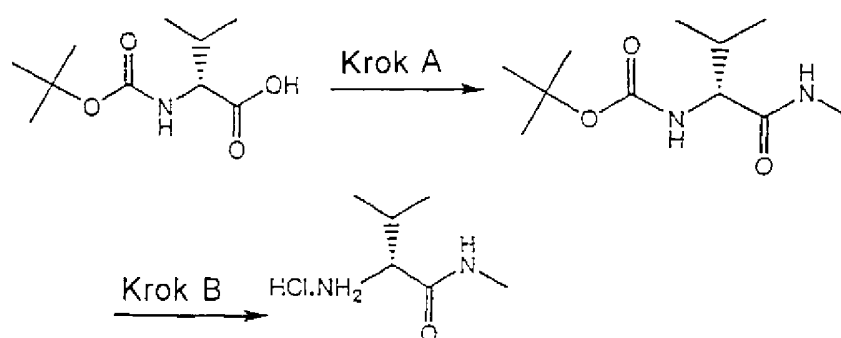
Preparativní příklad 23.16-23.24

Podle postupů, uvedených v preparativním příkladu 19, ale za použití aminu z preparativního příkladu, uvedeného v tabulce níže, se získají cyclobuten-dionové meziprodukty.

Prep.př.	Amin z prep.př.	Produkt	Výtěžek (%)
23.16	13.11		91%
23.17	13.12		81%
23.18	13.17		47%
23.19	13.27		21%

23.20	13.26		10%
23.21	13.25		49%
23.22	13.13		80%
23.23	13.15		63%
23.24	13.16		64%

Preparativní příklad 24



Krok A

Do roztoku N-chráněné aminokyseliny (1,5 g, 6,9 mmol) v CH_2Cl_2 (25 ml) se při pokojové teplotě přidal DIPEA (3,6 ml, 20,7 mmol) a PyBrop (3,4 g, 6,9 mmol) a následně MeNH_2 (6,9 ml, 13,8 mmol, 2,0 M v CH_2Cl_2). Výsledný roztok se míchal 18 hodin při pokojové teplotě (dokud analýza TLC nestanoví

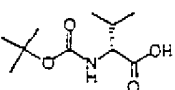
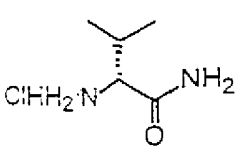
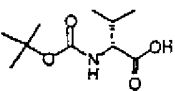
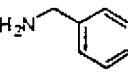
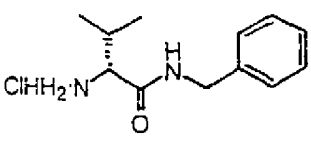
reakci za ukončenou). Výsledná směs se promyla následně 10% kyselinou citronovou (3 x 20 ml), nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 (3 x 20 ml) a solným roztokem (3 x 20 ml). Organická vrstva se suší (Na_2SO_4), filtruje a koncentruje za sníženého tlaku. Surový produkt se čistil rychlou chromatografií, elucí směsí $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (40:1) za vzniku 1,0 g (63% výtěžek) pevné látky.

Krok B

Do baňky s kulatým dnem, obsahující N-chráněný amid (1,0 g, 4,35 mmol) (z kroku A) se přidala 4N HCl/dioxan (10 ml) a směs se míchala při pokojové teplotě 2 hodiny. Směs se zředila Et_2O (20 ml) a zkoncentrovala za sníženého tlaku. Surový produkt se upravil Et_2O (2 x 20 ml) a zkoncentroval za sníženého tlaku za vzniku 0,72 g (~100% výtěžek) surového produktu ve formě soli HCl. Tento materiál se použil bez dalšího čištění nebo charakterizace.

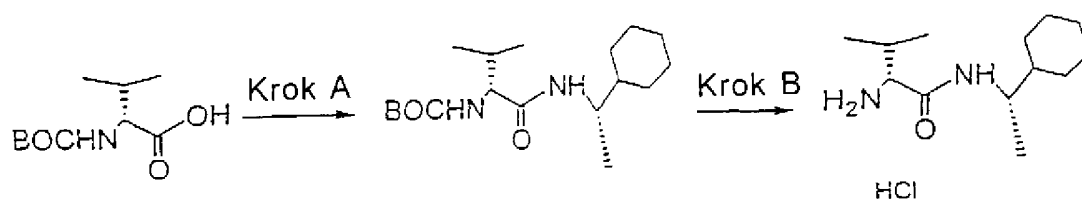
Preparativní příklady 25-33.1

Podle postupu, uvedeného v preparativním příkladu 24, ale za použití průmyslově dostupných N-chráněných aminokyselin a aminů, uvedených v tabulce níže, se získají aminohydrochloridové produkty.

Prep. př.	Amino kyselina	Amin	Produkt	1. Výtěžek (%)
25		NH_3		1. 70%
26				1. 71%

19.12.03

27				1. 66%
28				1. 65%
29				1. 90%
30				1. 68%
31				1. 68%
32				1. 97%
33				1. 97%
33.1				1. 20%

Preparativní příklad 33.2Krok A

BOC-valin (45 mg) a PS-karbodiimid (200 mg) se suspendovaly v CH_2Cl_2 (4 ml). Po přidání roztoku CH_2Cl_2 - amin (0,138Nm 1 ml) se směs třepala přes noc. Roztok se zfiltraval a pryskyřice se promyla větším množstvím CH_2Cl_2 a filtrát se zkoncentroval ve vakuu za vzniku produktu, který se použil přímo v kroku B.

Krok B

Surový materiál z kroku A se rozpustil v 4N HCl/dioxan (2,5 ml) a roztok se míchal 2 hodiny. Reakční směs se zkoncentrovala ve vakuu za vzniku požadovaného aminu-hydrochloridu, který použil přímo v následujícím kroku.

Preparativní příklad 33.3-33.47

Podle postupu, uvedeného v příkladu 33.2, ale za použití průmyslové dostupných N-chráněných aminokyselin, uvedených v tabulce níže, se získají aminy-hydrochloridy.

Prep. př.	Amino kyselina	Amin	Produkt
33.3			HCl

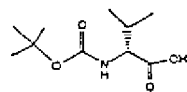
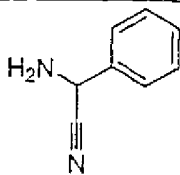
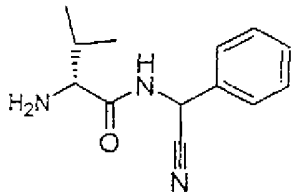
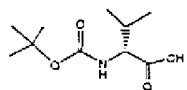
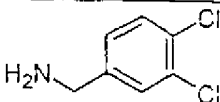
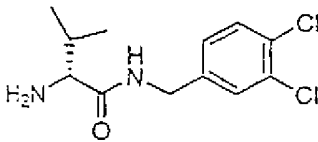
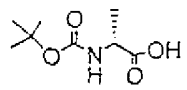
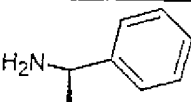
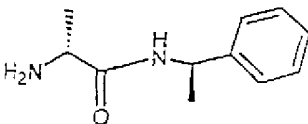
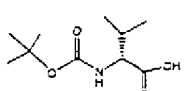
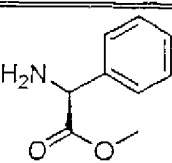
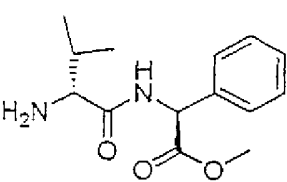
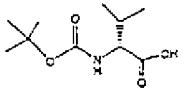
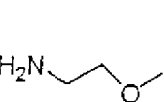
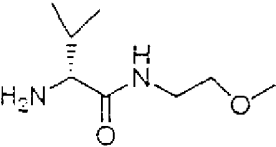
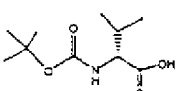
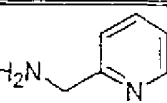
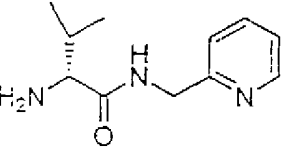
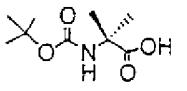
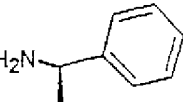
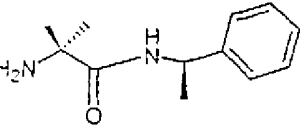
19.12.03

33.6			HCl
33.7			HCl
33.8			HCl
33.9			HCl
33.10			HCl
33.11			HCl
33.12			HCl

19.12.03

33.13			HCl
33.14			HCl
33.15			HCl
33.16			HCl
33.17			HCl
33.18			HCl
19			HCl

19.12.03

33.20			HCl	
33.21			HCl	
33.22			HCl	
33.23			HCl	
33.24			HCl	
33.25			HCl	
33.26			HCl	

19.12.03

33.27			HCl
33.28			HCl
33.29			HCl
33.30			HCl
33.31			HCl
33.32			HCl
33.33			HCl
33.34			HCl

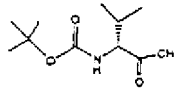
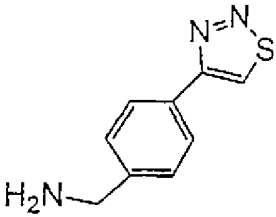
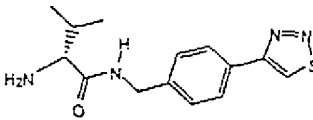
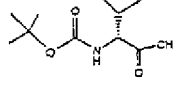
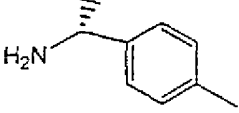
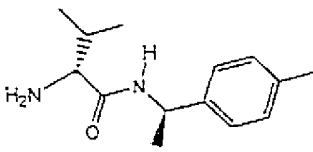
19.12.03

33.35					
33.36					
33.37					
33.38					
33.39					
33.40					
33.41					

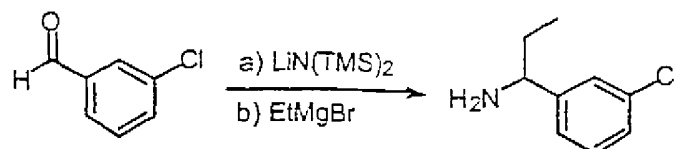
19.12.03

33.42			
33.43			
33.44			
33.45			
33.46			
33.47			

19.12.03

33.4			HCl 
33.5			HCl 

Preparativní příklad 34



Do roztoku 3-chlorobenzaldehydu (2,0 g, 14,2 mmol) v THF (5 ml) se při teplotě 0 °C po kapkách přidával LiN(TMS)₂ (17,0 ml, 1,0M v THF) a výsledný roztok se míchal 20 minut. Po kapkách se přidával EtMgBr (6,0 ml, 3,0M v Et₂O) a směs se refluxovala 24 hodin. Směs se ochladila na pokojovou teplotu, nalila do nasyceného vodného roztoku NH₄Cl (50 ml) a potom extrahovala CH₂Cl₂ (3 x 50 objemů). Organické vrstvy se spojily, zkoncentrovaly za sníženého tlaku.

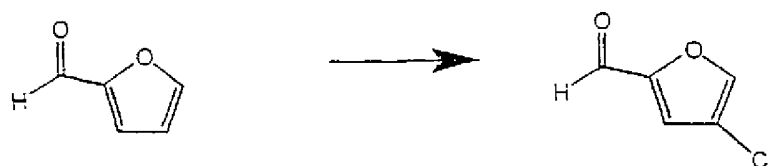
Surový zbytek se míchal s 3M HCl (25 ml) 30 minut a vodná vrstva se extrahovala CH₂Cl₂ (3 x 15 ml) a organické vrstvy se odstranily. Vodná vrstva se ochladila na teplotu 0 °C a upravila pecičkami NaOH, dokud hodnota pH nedosahovala 10. Vodná vrstva se extrahovala CH₂Cl₂ (3 x 15 ml) a organické vrstvy se spojily. Organická vrstva se promyla solným roztokem (1 x 25 ml), sušila (Na₂SO₄) a zkoncentrovala za sníženého tlaku za vzniku 1,6 g (66% výtěžek) surového aminu ve formě oleje (MH⁺ 170). Tento materiál se na čistotu >90 % a použil se bez dalšího čištění.

Preparativní příklad 34.1



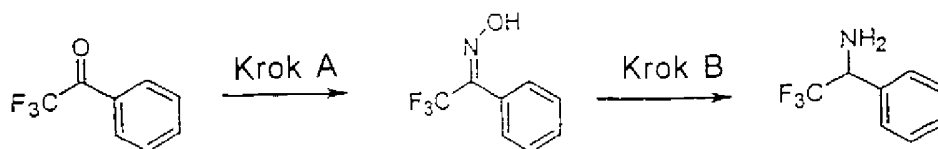
Aldehyd a konc. HCl (20 ml) se sloučily a míchaly přes noc při teplotě 40 °C. Reakční směs se nalila do studené vody a extrahovala etherem, promyla nasyceným roztokem NaHCO₃ a solným roztokem, sušila nad bezvodým MgSO₄, zfiltrovala a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku 1,76 g produktu (55 %).

Preparativní příklad 34.2



Chlor se probublával 100 ml CH₂Cl₂ při teplotě 10 °C. Aldehyd (3,73 ml) se doplnil 50 ml CHCl₃ a potom se ochladil na teplotu 0 °C. Po částech se přidal AlCl₃ a následně roztok chloru a směs se nechala míchat při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs se nalila do směsi 150 ml ledu a 50 ml 3N HCl a míchala 30 minut. Organická vrstva se promyla solným roztokem, sušila Na₂SO₄ a zkoncentrovala ve vakuu. Surový produkt se čistil rychlou kolonovou chromatografií (Hex/EtOAc 40/1) za vzniku 1,5 g čistého produktu.

Preparativní příklad 34.3

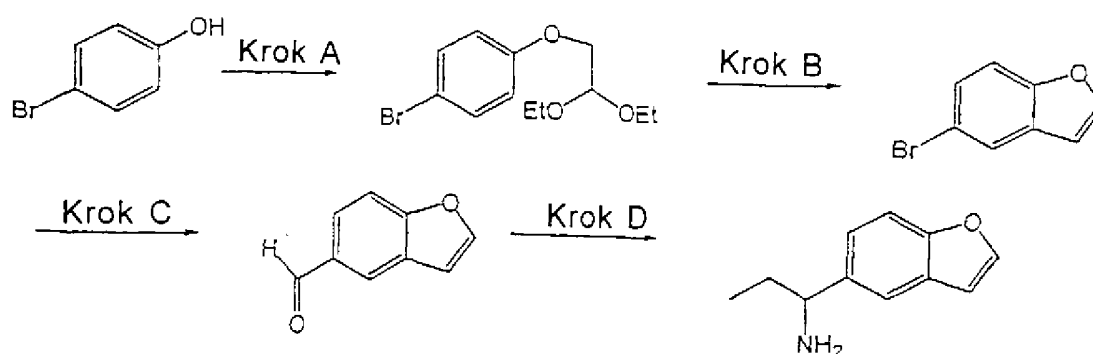


Krok A

Keton (3,25 g) reagoval způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 88.2, krok B, za vzniku oximu (3,5 g, 99%).

Krok B

Produkt z kroku A (1,2 g) se míchal s AcOH (3 ml) a Pd/C (10%, 300 mg) v EtOH (40 ml) pod atmosférou vodíku přes noc. Reakční směs se zfiltrovala vrstvou celitu a filtrát se zkoncentroval ve vakuu. Surový materiál se rozpustil v etheru a promyl 2N NaOH, organická fáze se promyla solným roztokem, sušila Na₂SO₄ a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku produktu (960 mg, 86 %).

Preparativní příklad 34.4Krok A

Do suspenze NaH (1,45 g) v DMF (25 ml) se pod atmosférou dusíku při teplotě 0 °C přidal p-bromofenol (5 g). Po míchání 20 minut se přidal BrCH₂CH(OEt)₂ (5,3 ml) a reakční směs se zahřívala přes noc k refluxu. Roztok se ochladil nalil do ledové vody (80 ml) a extrahoval etherem. Etherová vrstva se promyla 1N NaOH a solným roztokem, sušila MgSO₄, filtrovala a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku 8,4 g surového produktu (100%).

Krok B

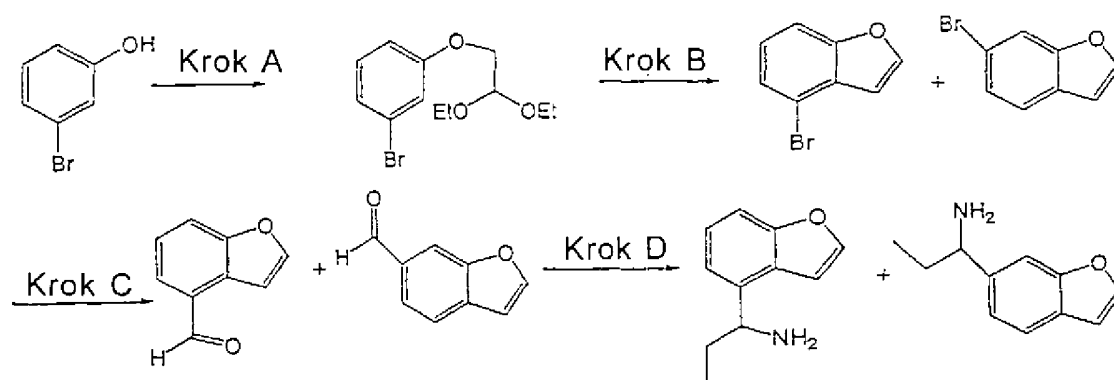
Do roztoku produktu z kroku A (8,4 g) v benzenu (50 ml) se přidala kyselina polyfosforečná (10 g). Směs se zahřívala k refluxu 4 hodiny. Reakční směs se ochladila na teplotu 0 °C a nalila do ledové vody (80 ml) a extrahovala etherem. Etherová vrstva se promyla nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solným roztokem, sušila MgSO_4 , zfiltrovala a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku 4,9 g surového produktu (85 %).

Krok C

Do roztoku produktu z kroku B (2 g) v etheru (20 ml) se při teplotě -78 °C po kapkách přidal t-BuLi. Po míchání 20 minut se po kapkách přidal DMF (950 mg) a směs se míchala při teplotě -25 °C 3 hodiny a potom se přes noc zahřála na pokojovou teplotu. Přidal se nasycený roztok chloridu amonného a roztok se extrahoval etherem. Etherová vrstva se promyla solným roztokem, sušila MgSO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku 980 mg surového produktu (67 %).

Krok D

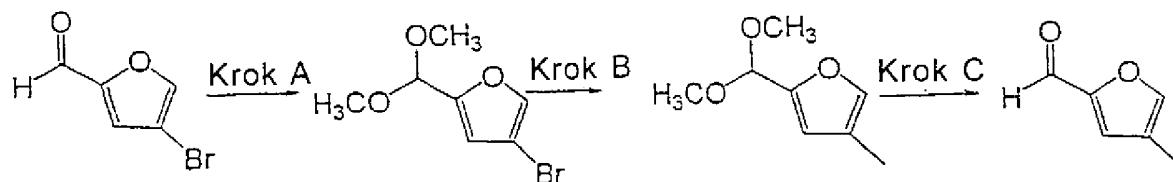
Do roztoku aldehydu (400 g) v etheru (10 ml) se po kapkách při teplotě 0 °C přidal $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1M v THF, 3,3 ml). Roztok se míchal při teplotě 0 °C 30 minut a po kapkách se přidal EtMgBr (3M v THF, 1,83 ml). Reakční směs se refluxovala přes noc, ochladila na teplotu 0 °C, prudce ochladila nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahovala etherem. Ether se smíchal s 3N HCl (20 ml), potom se vodná fáze bazifikovala pecičkami NaOH a extrahovala etherem. Etherová vrstva se promyla solným roztokem, sušila MgSO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku 220 mg produktu (46 %).

Preparativní příklad 34.5

Způsobem uvedeným v preparativním příkladu 34.4, krok A až D, ale za použití m-bromofenolu (8 g), se vytvořily oba aminy a oddělily preparativní destičkovou chromatografií (63-65 %, $MH^+ = 175$).

Preparativní příklad 34.6

Do roztoku 3-methyl-thiofenu (5 g) v etheru (50 ml) se po kapkách přidal roztok n-BuLi (1,6 M v hexanu, 32 ml). Směs se míchala 1,5 hodiny při pokojové teplotě. Potom se přidal DMF (5,1 ml) a směs se míchala přes noc. Směs se nalila do nasyceného roztoku chloridu amonného a extrahovala etherem. Etherová vrstva se promyla solným roztokem, sušila Na_2SO_4 a zkoncentrovala ve vakuu. Surový produkt se čistil rychlou kolonovou chromatografií (EtOAc/Hex 20:1) za vzniku 5,27 g oleje (84 %).

Preparativní příklad 34.7Krok A

Do roztoku 4-bromo-2-furaldehydu (4 g) v MeOH (75 ml) se přidal trimethyl-ortoformát (3,8 ml). Přidalo se katalytické množství kyseliny p-toluensulfonové (195 mg) a směs se zahřívala k refluxu 3,5 hodiny. Reakční směs se ochladila, přidal se uhličitán draselný. Směs se zfiltrovala vrstvou silikagelu. Filtrát se zkoncentroval ve vakuu, rozpustil v CH_2Cl_2 a zfiltroval. Filtrát se opět zkoncentroval ve vakuu za vzniku 4,03 g produktu (80 %).

Krok B

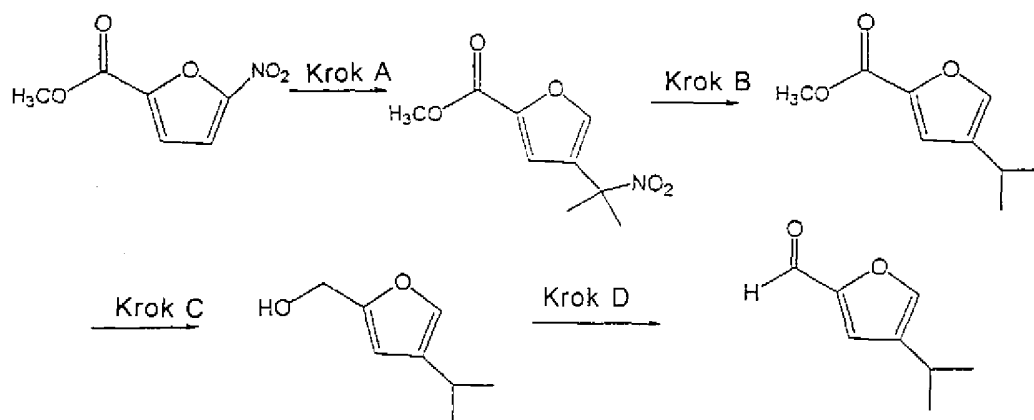
Do roztoku produktu z kroku A (2,02 g) v THF (80 ml) se při teplotě $-78\text{ }^\circ\text{C}$ po kapkách přidal roztok n-BuLi (2,5M v hexanech, 4,4 ml) a míchal 1,5 hodiny. Přidal se roztok jodomethanu (1,7 ml) a směs se nechala míchat 2,5 hodiny při teplotě $-60\text{ }^\circ\text{C}$. Chladicí lázeň se odstranila a přidal se chlorid amonný a směs se nechala míchat 10 minut. Vrstvy se oddělily a organická vrstva se promyla solným roztokem, sušila Na_2SO_4 a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku 1,34 g surového produktu.

Krok C

Produkt z kroku B (1,43 g) se rozpustil v acetonu (50 ml) a upravil katalytickým množstvím kyseliny p-toluensulfonové (80 mg). Směs se zahřívala k refluxu 2 hodiny. Reakční směs se ochladila a přidal se pevný

uhličitan draselný. Směs se zfiltravala vrstvou silikagelu a filtrát se zkoncentroval ve vakuu za vzniku 1,246 g surového produktu.

Preparativní příklad 34.8



Krok A

Do míchaného roztoku t-butoxidu (2,5 g) v HMPA (20 ml) se po kapkách přidal 2-nitropropan (2 ml). Po 5 minutách se do směsi přidal roztok methyl-5-nitro-2-fluorátu (3,2 g) v HMPA (8 ml) a směs se míchala 16 hodin. Přidala se voda a vodná směs se extrahovala EtOAc. Vrstva EtOAc se promyla vodou, sušila MgSO_4 , zfiltravala a zkoncentrovala ve vakuu. Surový materiál se čistil rychlou kolonovou chromatografií (Hex/EtOAc, 6:1) za vzniku 3,6 g produktu (90 %).

Krok B

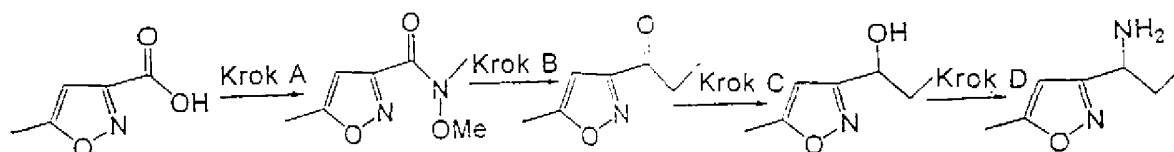
Do roztoku produktu z kroku A (3,6 g) v toluenu (16 ml) se přidal tributylcínhydrid (5,4 ml) a následně AIBN (555 mg). Směs se zahřívala na teplotu 85 °C 2,5 hodiny. Po ochlazení se směs rozdělila rychlou kolonovou chromatografií (Hex/EtOAc, 7:1) za vzniku 2,06 g produktu (73 %).

Krok C

Do roztoku produktu z kroku B (2,05 g) v THF (60 ml) se při teplotě 0 °C přidá roztok LAH (1M v etheru, 12,8 ml). Reakční směs se míchala při pokojové teplotě 30 minut. Přidávala se voda a 1M NaOH, dokud se nevytvořila sraženina, která se zředila EtOAc, míchala 30 minut a potom zfiltrovala vrstvou celitu. Organický filtrát se zkoncentroval ve vakuu za vzniku 1,56 g produktu (93 %).

Krok D

Do roztoku produktu z kroku C (2,15 g) v CH₂Cl₂ (100 ml) se přidalo Dess-Martinovo oxidační činidlo (7,26 g) v CH₂Cl₂ (45 ml) a směs se míchala 30 minut. Směs se zředila etherem (200 ml). Organická vrstva se promyla 1N NaOH, vodou a solným roztokem, sušila MgSO₄, filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku oleje a pevné látky. Materiál se extrahoval etherem a filtroval. Nějaké množství pevné látky krystalizovalo z filtrátu, který se opět zfiltroval a filtrát se zkoncentroval ve vakuu za vzniku 2,19 g produktu.

Preparativní příklad 34.9Krok A

Do roztoku karboxylové kyseliny (5 g) v CH₂Cl₂ (400 ml) při teplotě 0 °C se přidal N(OCH₃)CH₃.HCl (11,5 g), DEC (15,1 g), HOBt (5,3 g) a NMM (43 ml) a směs se míchala 14 hodin. Směs se zředila CH₂Cl₂ (100 ml) a organická vrstva se promyla 10% HCl, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného

a solným roztokem, sušila Na_2SO_4 a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku 5,74 g surového produktu (85 %).

Krok B

Do roztoku jodoethanu (0,56 ml) v etheru (5 ml) se při teplotě $-78\text{ }^\circ\text{C}$ po kapkách přidal roztok $t\text{-BuLi}$ (1,7 M v pentanu, 8,3 ml). Směs se zahřívala na pokojovou teplotu 1 hodinu a převedla do 100 ml baňky s kulatým dnem s obsahem produktu z kroku A (1 g) v THF (12 ml při teplotě $-78\text{ }^\circ\text{C}$). Směs se míchala při teplotě $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 1 hodinu a při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ další 2 hodiny. Po kapkách se přidala 1M HCl a následně CH_2Cl_2 . Vrstvy se oddělily a organická vrstva se promyla solným roztokem, sušila Na_2SO_4 a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku 620 mg produktu (76 %).

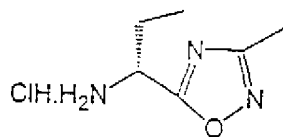
Krok C

Do roztoku produktu z kroku B (620 mg) v THF/MeOH (10:1) se při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ přidal NaBH_4 (250 mg) v jedné dávce. Směs se míchala při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ přes noc, zkoncentrovala ve vakuu a surový materiál se rozpustil v CH_2Cl_2 a promyl 1N NaOH a solným roztokem a směs se zkoncentrovala ve vakuu za vzniku 510 mg produktu.

Krok D

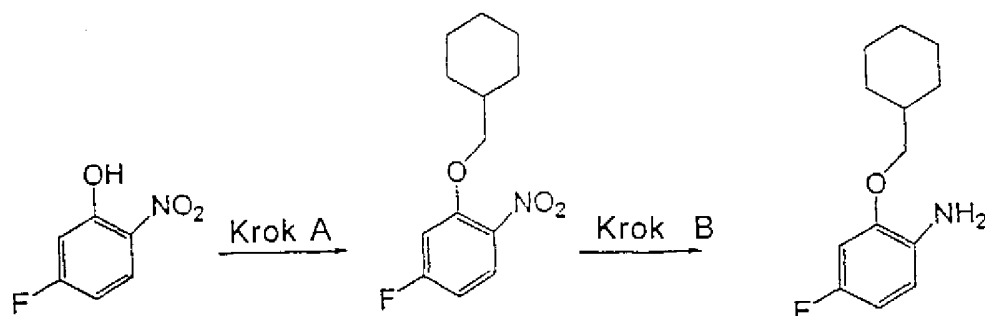
Výše uvedený materiál reagoval způsobem, uvedenými v preparativním příkladu 75.75, kroky B a C za vzniku 170 mg aminu jako produktu (28 %).

Preparativní příklad 34.10



Výše uvedený amin se vyrobil analogickými způsoby, uvedenými v patentu WO96/22997, str. 56, ale za použití ethylglycinu místo benzyglycinu ve vazbě DCC.

Preparativní příklad 34.11

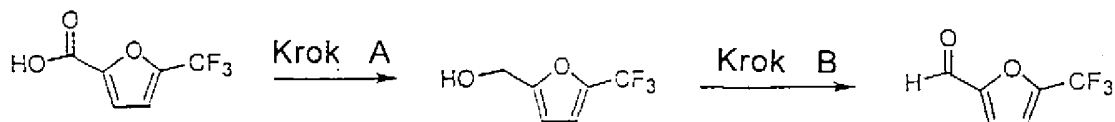


Krok A

Do nitrosloučeniny (3,14 g) a cyklohexylmethanolu (1,14 g) v THF (50 ml) se přidal PPH₃ (4,72 g) a směs se ochladila na teplotu 0 °C. Po kapkách se přidal diisopropylazakaboxylát (3,15 ml) a směs se míchala přes noc. Reakční směs se zkoncentrovala ve vakuu a čistila rychlou kolonovou chromatografií (Hex/EtOAc, 30:1) za vzniku produktu (3,3 g), který se převedl přímo do následujícího kroku.

Krok B

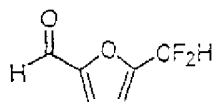
Do produktu z kroku A (3,3 g) v EtOH (50 ml) se přidal 10% Pd/C (1,7 g) pod atmosférou vodíku při tlaku 55 x 6,89 kPa (55 psi) směs se míchala přes noc. Reakční směs se zfiltrovala vrstvou celitu a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku 3,2 g produktu.

Preparativní příklad 34.12Krok A

Roztok kyseliny (2 g) v etheru (20 ml) se po kapkách přidával do suspenze LiAlH_4 (350 mg) v etheru (15 ml) při teplotě 0°C . Roztok se refluxoval 3 hodiny a míchal při pokojové teplotě přes noc. Přidal se 5% KOH a reakční směs se zfiltrovala, extrahovala etherem, sušila MgSO_4 , zfiltrovala a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku produktu (1,46 g, 79 %, $\text{MH}^+ = 166$).

Krok B

Do roztoku alkoholu (1,46 g), uvedeného výše, v CH_2Cl_2 se při pokojové teplotě po částech přidalo Dess-Martinovo činidlo (5,6 g) a jedna kapka vody a směs se míchala přes víkend při pokojové teplotě. Přidal se 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ a směs se míchala 20 minut, extrahovala CH_2Cl_2 , promyla nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, sušila Na_2SO_4 a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku 1,1 g produktu (76 %).

Preparativní příklad 34.13

Výše uvedená sloučenina se vyrobila způsobem, uvedeným v patentu EP 0 555 153 A1.

Preparativní příklad 34.14



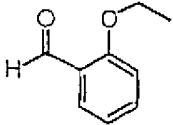
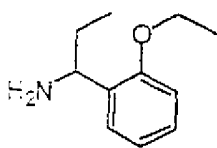
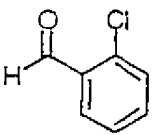
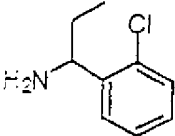
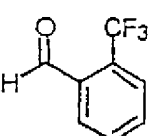
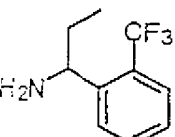
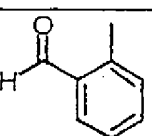
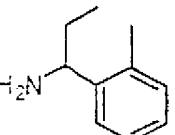
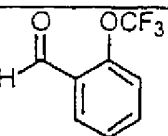
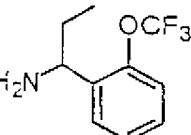
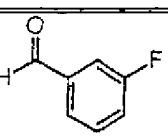
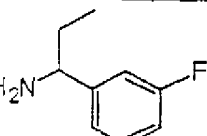
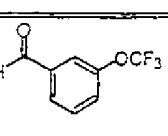
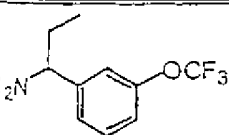
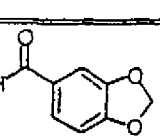
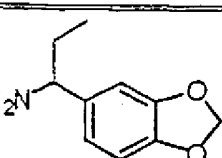
Aldehyd (500 mg), uvedený výše, reagoval způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 13.4, krok A, za vzniku 372 mg produktu (76 %).

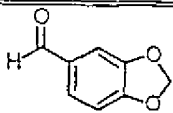
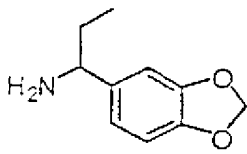
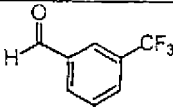
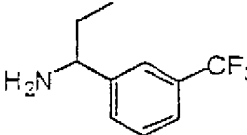
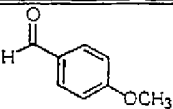
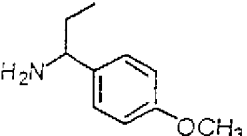
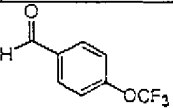
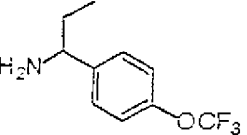
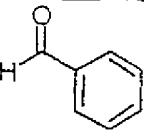
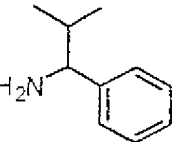
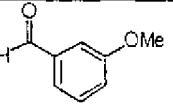
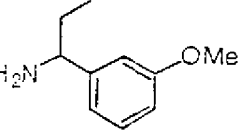
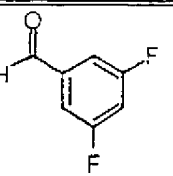
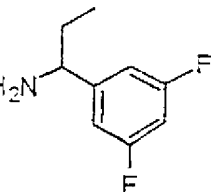
Preparativní příklady 35-51.20

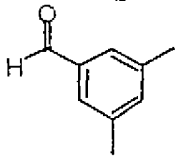
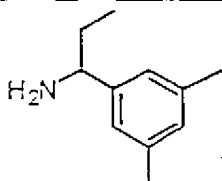
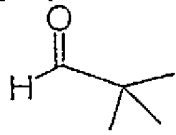
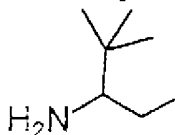
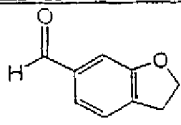
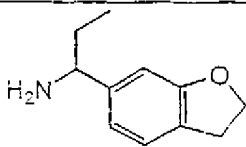
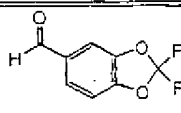
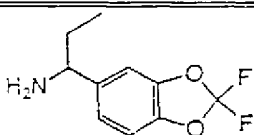
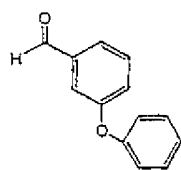
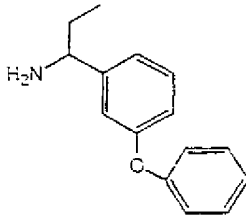
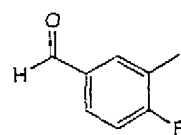
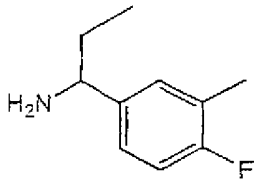
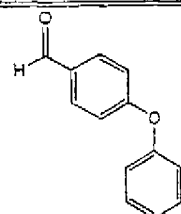
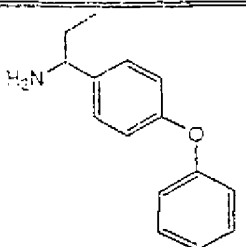
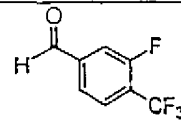
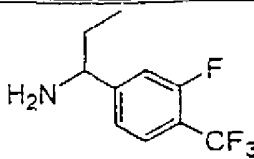
Způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 34, ale za použití průmyslově dostupných aldehydů a Grignardovy činidla, uvedených v tabulce níže, se získají níže uvedené aminové produkty.

Prep. př.	Aldehyd	Gignardovo činidlo	Amin	1. Výtěžek(%) 2. MH ⁺
35		EtMgBr		1. 65% 2. 154

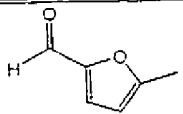
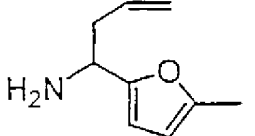
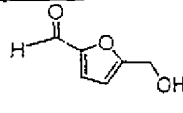
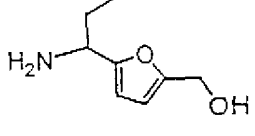
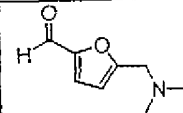
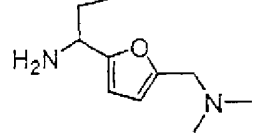
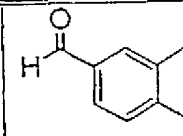
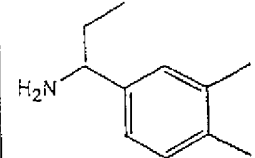
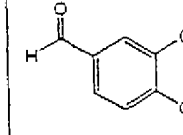
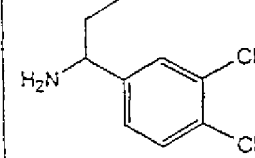
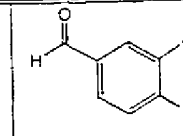
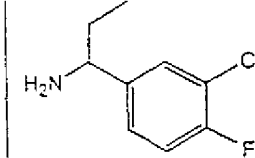
19.12.03

36		EtMgBr		1. 75% 2. 180
37		EtMgBr		1. 78% 2. 170
38		EtMgBr		1. 34% 2. 204
39		EtMgBr		1. 68% 2. 150
40		EtMgBr		1. 40% 2. 220
41		EtMgBr		1. 73% 2. 154
42		EtMgBr		1. 52% 2. 220
43		EtMgBr		1. 55% 2. 180

43		EtMgBr		1. 55% 2. 180
44		EtMgBr		1. 20% 2. 204
45		EtMgBr		1. 80% 2. 166
46		EtMgBr		1. 35% 2. 220
47		<i>i</i> -PrMgBr		1. 20% 2. 150
48		EtMgBr		1. 77% 2. [M-NH ₂] ⁺ = 149
49		EtMgBr		1. 77% 2. 172

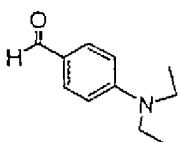
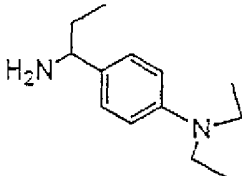
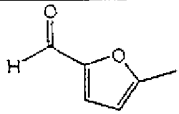
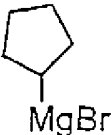
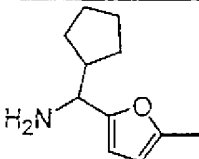
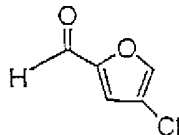
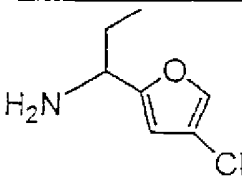
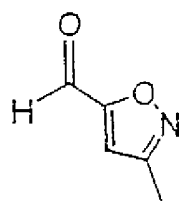
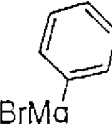
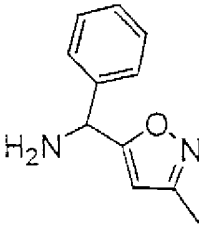
50		EtMgBr		1. 78% 2. [M-NH ₂] ⁺ = 147
51		EtLi		1. 10% 2. 116
51.2		EtMgBr		1. 37% 2. 161
51.3		EtMgBr		1. 63% 2. 216
51.4		EtMgBr		1. 71% 2. 228
51.5		EtMgBr		1. 89% 2. 168
51.6		EtMgBr		1. 20% 2. 228
51.8		EtMgBr		1. 36% 2. 222

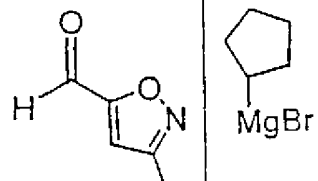
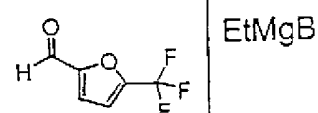
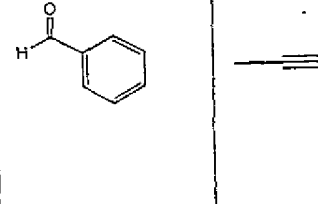
19.12.03

51.10		 MgBr		1. 95% 2. 152.1
51.11		EtMgBr		1. 61% 2. 138.1 MH ⁺ - H ₂ O
51.12		EtMgBr		1. 70% 2. 184.1
51.18		EtMgBr		1. 42% 2. 147 [M-NH ₂] ⁺
51.19		EtMgBr		1. 67% 2. 204
51.20		EtMgBr		1. 33% 2. 188

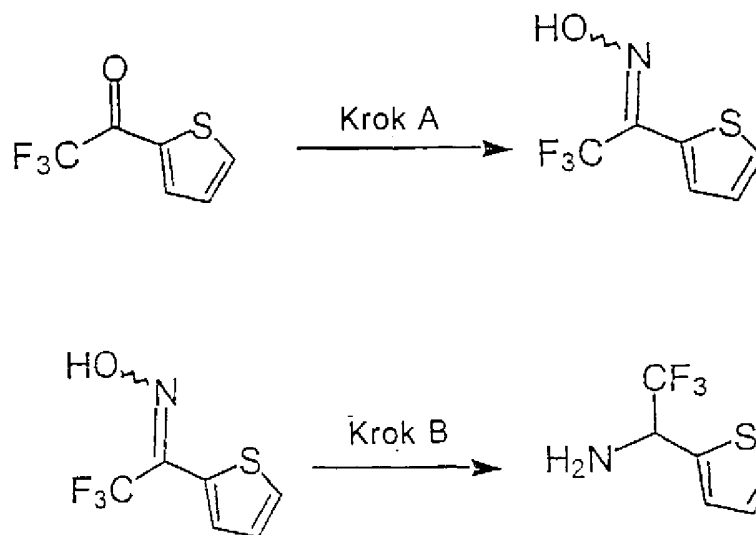
Preparativní příklady 51.25 - 51.31

Způsobem, uvedeným v příkladu 34, ale za použití průmyslově dostupných aldehydů a Grignardových činidel, uvedených v níže uvedené tabulce, se získají aminové produkty.

Prep. př.	Aldehyd	Grignardovo činidlo	Amin	Výtěžek(%)
51.25		EtMgBr		20%
51.26				77%
51.27	(34.2) 	EtMgBr		51%
51.28	(78.1) 			56%

51.29	(78.1)		54%
51.30	(34.12)		80%
51.31			10%

Preparativní příklad 52

Krok A

Směs 2-(trifluoroacetyl)thiofenu (2 ml, 15,6 mmol), hydroxylamin hydrochloridu (2,2 g, 2 ekv.), diisopropylethylaminu (5,5 ml, 2 ekv.) a MeOH (50 ml) se míchala při refluxu 48 - 72 hodin, potom se zkoncentrovala ve vakuu. Zbytek se zředil EtOAc, promyl 10% KH_2PO_4 a sušil nad Na_2SO_4 (bezvodý).

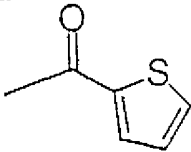
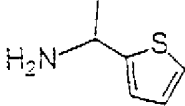
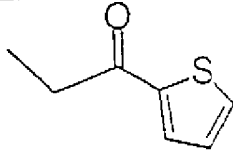
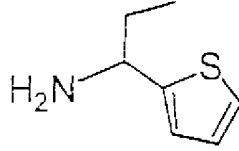
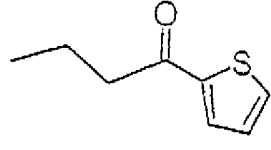
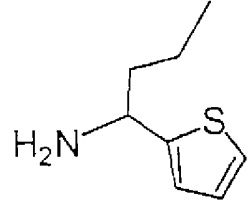
Filtrací a koncentrací se získal požadovaný oxim (2,9 g, 96 %), který se použil přímo v kroku B bez dalšího čištění.

Krok B

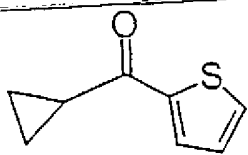
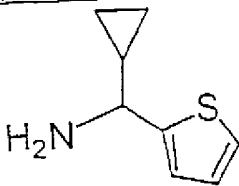
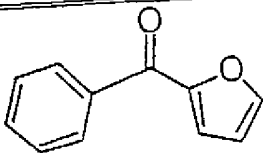
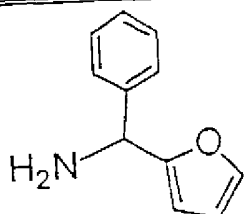
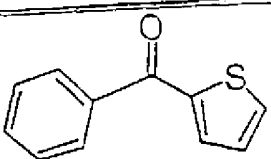
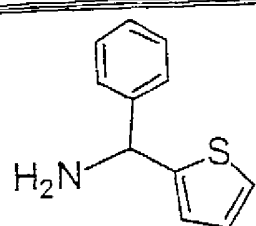
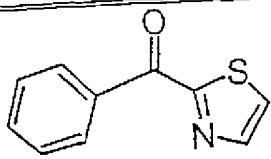
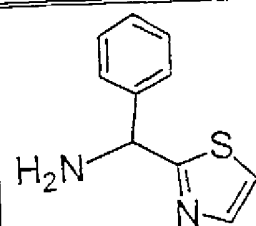
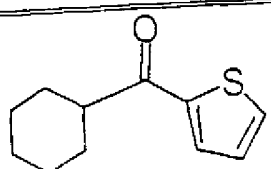
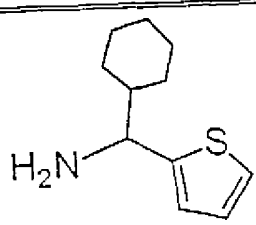
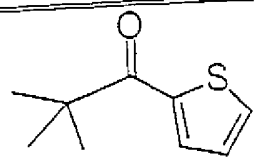
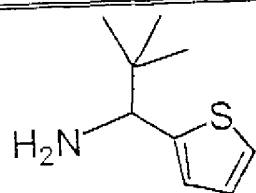
Do směsi produktu z kroku A, uvedeného výše, v TFA (20 ml) se po částech 30 minut přidával prášek Zn (3 g, 3 ekv.) a míchala při pokojové teplotě přes noc. Pevná látka se zfiltrovala a směs se redukovala ve vakuu. Přidal se vodný roztok NaOH (2M) a směs se extrahovala několikrát CH_2Cl_2 . Organická fáze se sušila nad bezvodým Na_2SO_4 , filtrovala a koncentrovala za vzniku požadovaného produktu (1,4 g, 5%).

Preparativní příklad 53-61

Způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 52, ale za použití průmyslově dostupných ketonů, uvedených v tabulce níže, se získali následující aminy.

Prep.př.	Keton	Amin	1. Výtěžek(%) 2. MH^+
53			1. 11% 2. 128
54			1. 33% 2. 142
55			1. 49% 2. 156

19.12.03

56			1. 5% 2. 154
57			1. 47% 2. 174
58			1. 71% 2. 190
59			1. 78% 2. 191
60			1. 80% 2. 190
61			1. 9% 2. 156

Preparativní příklad 62



Do studené suspenze (0-5 °C) L-α-(2-thienyl)glycinu (0,5 g) a LiBH₄ (2M v THF, 3,8 ml) v bezvodém THF (10 ml) se pomalu přidával roztok THF (5 ml) a jodu (8,8 g). Po míchání při pokojové teplotě 15 minut se směs míchala při refluxu přes noc. Po ochlazení na pokojovou teplotu se po kapkách přidával MeOH, dokud se nezastavilo uvolňování plynu, a po 30 minutách se směs odpařovala. Olejový zbytek se míchal se 20 ml KOH 4 hodiny, zředil solným roztokem a extrahoval EtOAc.

Organická fáze se sušila nad bezvodým MgSO₄, zfiltrovala a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku surové směsi. Čištěním rychlou kolonovou chromatografií (50 % EtOAc/CH₂Cl₂, silikagel) se získal produkt (0,3 g, 63 %, MH⁺ = 144).

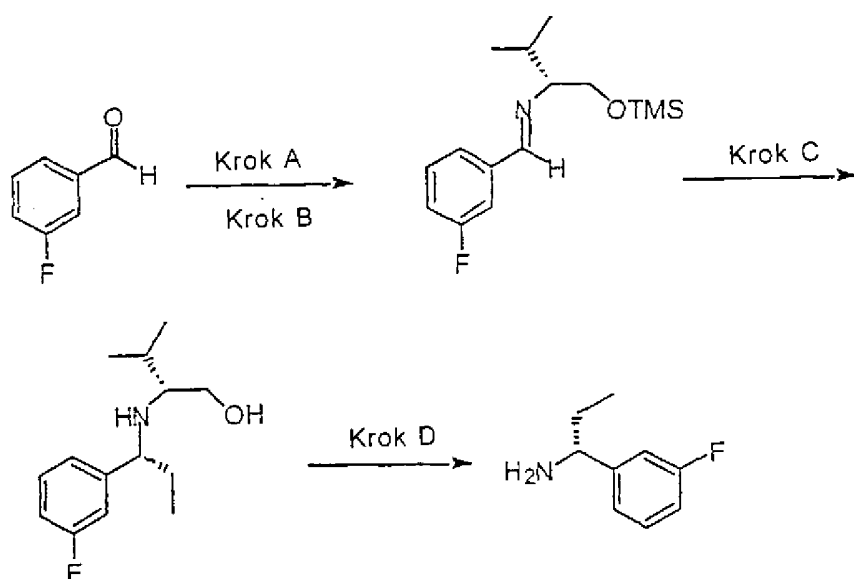
Preparativní příklad 63



CeCl₃·7H₂O se sušil při teplotě 140 - 150 °C 22 hodin. Do této pevné látky se přidal THF (80 ml, bezvodý) a po míchání 2 hodin se suspenze ochladila na teplotu -78 °C a do ní se 30 minut přidával methyllithium. Po míchání dalších

30 minut se přidal 2-thiofenkarbonitril rozpuštěný v bezvodém THF (4,5 ml) a výsledná směs se míchala dalších 4,5 hodiny při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidal se koncentrovaný vodný roztok NH_3 (25 ml) a směs se zahřála na pokojovou teplotu a filtrovala vrstvou celitu. Filtrát se extrahoval dichlormethanem, sušil nad bezvodým Na_2SO_4 , filtroval a koncentroval ve vakuu za vzniku surové směsi. Čištěním rychlou kolonovou chromatografií (5% MeOH , CH_2Cl_2 , silikagel) se získal požadovaný produkt (1,2 g, 62 %).

Preparativní příklad 64



Krok A

Do roztoku (D)-valinolu (4,16 g, 40,3 mmol) v CH_2Cl_2 (60 ml) při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se přidal MgSO_4 (20 g) a následně se po kapkách přidával 3-fluorobenzaldehyd (5,0 g, 40,3 mmol). Heterogenní roztok se míchal při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2 hodiny a nechal se zahřívát na pokojovou teplotu a míchal přes noc (14 hodin). Směs se zfiltrovala a sušící činidlo se promýlo CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Filtrát se zkoncentroval za sníženého tlaku za vzniku 8,4 g (100 %) oleje, který se použil v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok B

Do roztoku iminu (8,4 g, 40,2 mmol) z kroku A v CH_2Cl_2 (60 ml) se při pokojové teplotě přidal Et_3N (6,2 ml, 44,5 mmol) a následně se po kapkách přidával TMSCl (5,7 ml, 44,5 mmol). Směs se míchala 6 hodin při pokojové teplotě, načež se ppt, který se vytvořil, zfiltraval a promyl CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Spojený filtrát se zkoncentroval za sníženého tlaku a rozplavil ve směsi Et_2O /hexan (1:1/150 ml). Sraženina se zfiltravala a filtrát se zkoncentroval za sníženého tlaku za vzniku 10,1 g (89 %) chráněného iminu ve formě oleje. Tento materiál se použil v následujícím kroku bez dalšího čištění.

Krok C

Do roztoku ETJ (4,0 g, 25,6 mmol) v Et_2O (40 ml) se při teplotě -78°C přidal BuLi (30,1 ml, 51,2 mmol, 1,7M v pentanu) a směs se míchala 10 minut. Směs se zahřála na pokojovou teplotu, míchala 1 hodinu a opět ochladila na teplotu -40°C . Roztok iminu (6,0 g, 21,4 mmol) z kroku B v Et_2O (30 ml) se po kapkách přidával nálevkou za vzniku jasně oranžové směsi. Reakční směs se míchala 1,5 hodin při teplotě -40°C , potom se přidala 2M HCl (50 ml) a směs se nechala zahřát na pokojovou teplotu. Přidala se voda (50 ml) a vrstvy se oddělily. Vodná vrstva se extrahovala Et_2O (2 x 30 ml) a organické vrstvy se spojily a odstranily. Vodná vrstva se ochladila na teplotu 0°C a opatrně upravila pecičkami NaOH , dokud se nedosáhlo hodnoty $\text{pH} = 12$. Vodná vrstva se extrahovala Et_2O (3 x 30 ml) a spojené vrstvy se promyly solným roztokem (1 x 30 ml). Organická vrstva se sušila (Na_2SO_4), filtrovala, a koncentrovala za sníženého tlaku za vzniku 4,8 g (94% výtěžek) aminu ve formě oleje. Tento materiál se použil jako surový v následujícím kroku bez dalšího čištění.

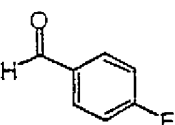
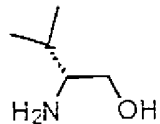
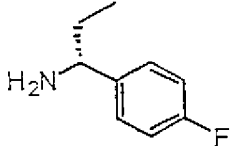
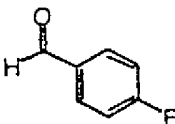
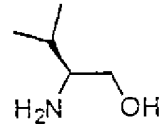
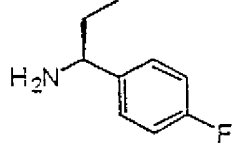
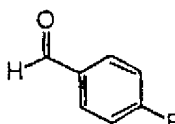
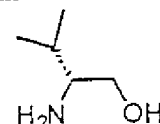
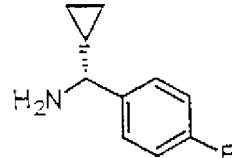
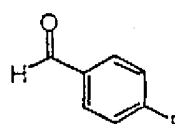
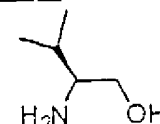
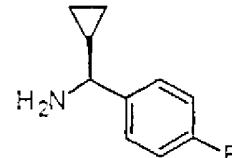
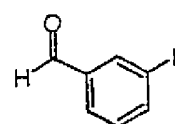
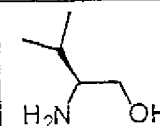
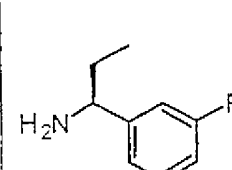
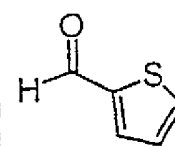
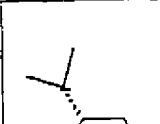
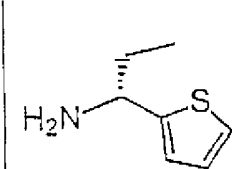
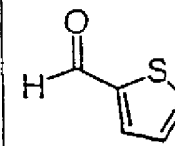
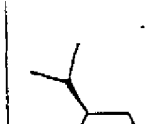
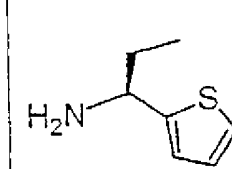
Krok D

Do roztoku aminu (4,5 g, 18,8 mmol), krok C, v MeOH (80 ml) se při pokojové teplotě přidal MeNH_2 (25 ml, 40% ve vodě) a následně se přidal roztok H_5JO_6

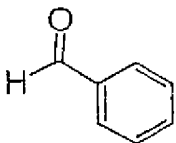
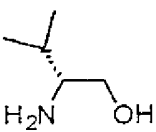
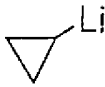
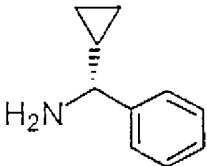
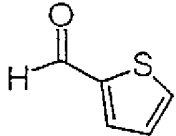
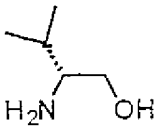
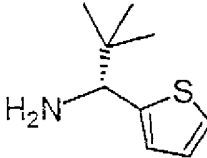
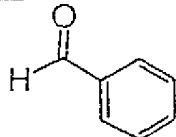
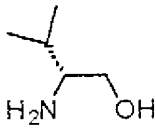
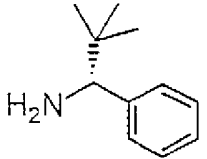
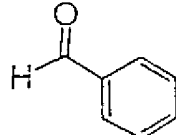
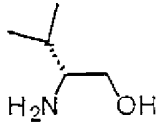
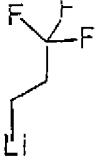
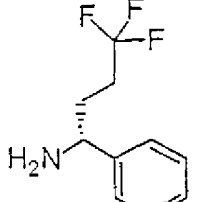
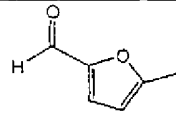
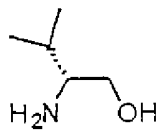
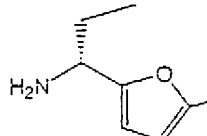
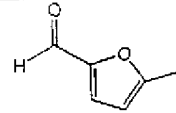
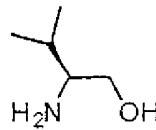
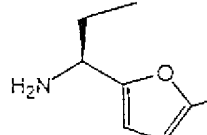
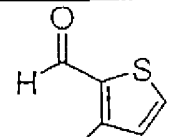
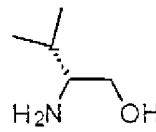
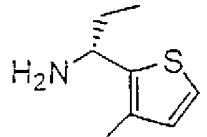
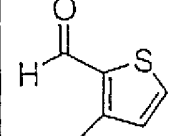
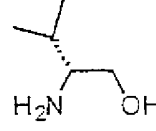
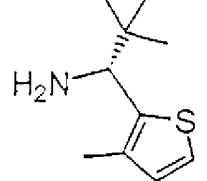
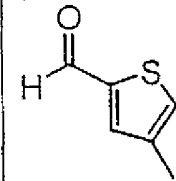
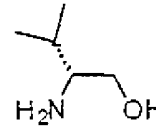
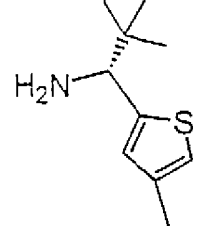
(14,0 g, 61,4 mmol) v H_2O (25 ml). Heterogenní směs se míchala 1,5 hodiny (dokud nebyla reakce podle TLC kompletní) a sraženina se zfiltrovala. Výsledný filtrát se zředil vodou (50 ml) a směs se extrahovala Et_2O (4 x 60 ml). Spojené organické vrstvy se zkoncentrovaly na objem ~30 ml, načež se přidala 3M HCl (75 ml). Směs se míchala přes noc (12 hodin při pokojové teplotě) a potom se směs zkoncentrovala, přičemž se odstranily těkavé složky. Vodná vrstva se extrahovala Et_2O (3 x 40 ml) a organické vrstvy se odstranily. Vodná vrstva se ochladila na teplotou $0\text{ }^\circ\text{C}$ a opatrně se upravila pecičkami NaOH, dokud se nedosáhlo hodnoty pH ~ 12. Vodná vrstva se extrahovala Et_2O (3 x 60 ml) a spojené organické vrstvy se sušily (MgSO_4). Organická vrstva se zkoncentrovala za sníženého tlaku za vzniku 2,8 g (97% výtěžek) požadovaného aminu ve formě oleje [MH^+ 154]. Tato sloučenina se analyzovala ^1H NMR na čistotu > 85 % a jako surový produkt se použila v následném reakčním kroku.

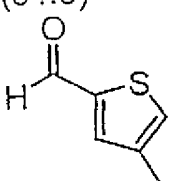
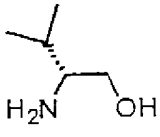
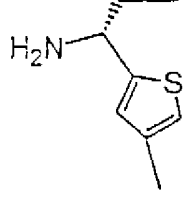
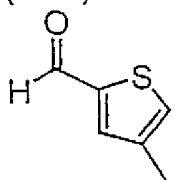
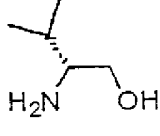
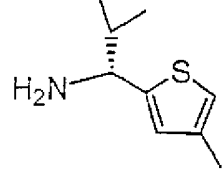
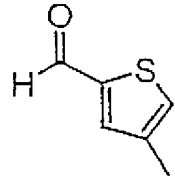
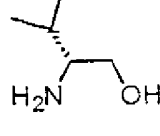
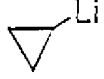
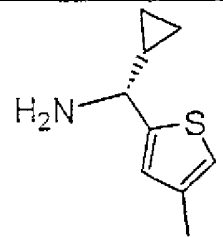
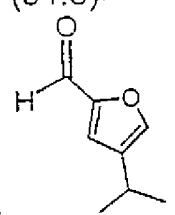
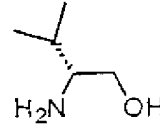
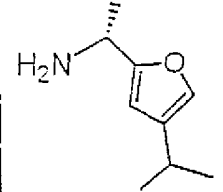
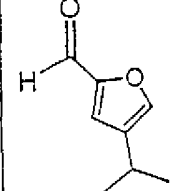
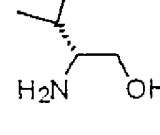
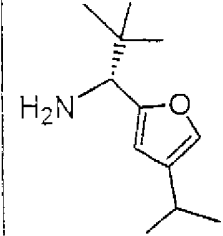
Preparativní příklady 65-75.10

Způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 64, ale za použití průmyslově dostupných aldehydů, aminoalkoholů a organolithných činidel, uvedených v tabulce níže, se získají opticky čisté aminové produkty, uvedené v tabulce níže.

Prep. př.	Aldehyd	Amino alkohol	Organo lithium	Produkt	1. Výtěžek (%) 2. MH ⁺
65			EtLi		1. 62% 2. 154
66			EtLi		1. 70% 2. 154
67					1. 54% 2. 166
68					1. 67% 2. 166
69			EtLi		1. 67% 2. 154
70			EtLi		1. 42% 2. 142
71			EtLi		1. 36% 2. 142

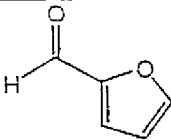
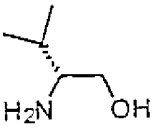
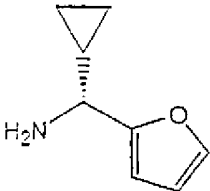
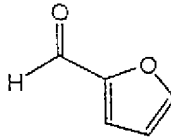
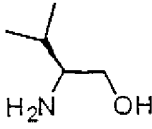
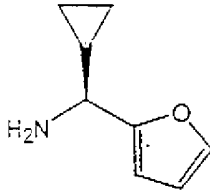
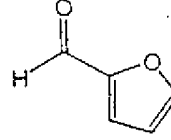
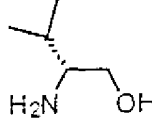
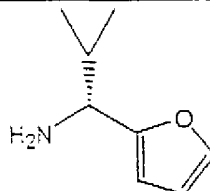
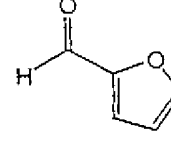
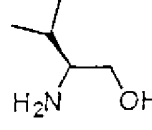
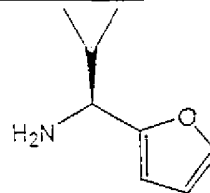
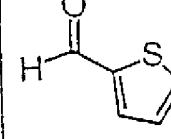
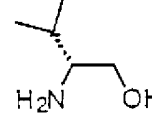
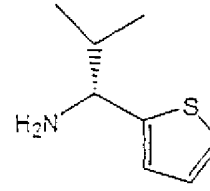
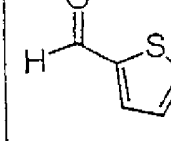
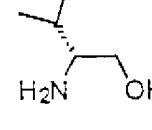
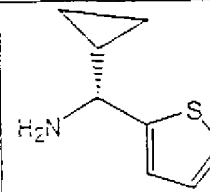
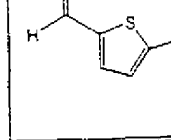
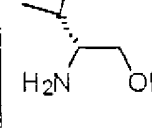
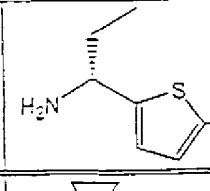
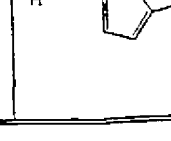
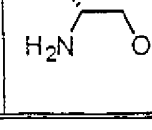
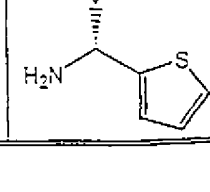
19.12.03

72					1. 62% 2. 148
73			t-BuLi		1. 27% 2. 256
74			t-BuLi		1. 15% 2. 164
75					1. 7% 2. 204
75.1			EtLi		1. 65% 2. 123 [M-NH ₂] ⁺
75.2			EtLi		1. 62% 2. 123 [M-NH ₂] ⁺
75.3			EtLi		1. 93% 2. 139 [M-NH ₂] ⁺
75.4			tBuLi		1. 50% 2. 167 [M-NH ₂] ⁺
75.5	(34.6) 		tBuLi		1. 48% 2. 167 [M-NH ₂] ⁺

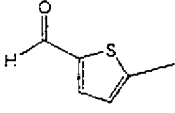
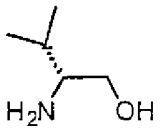
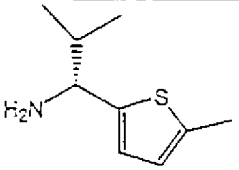
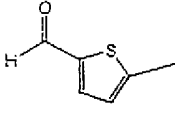
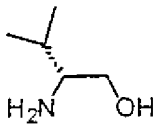
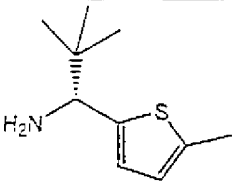
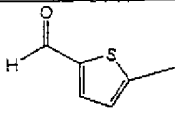
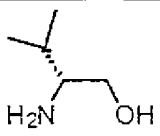
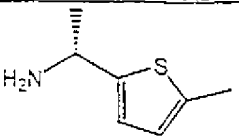
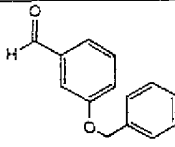
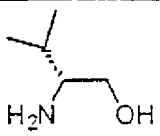
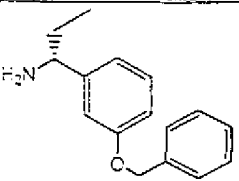
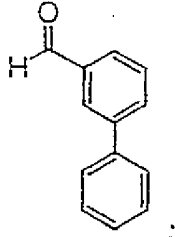
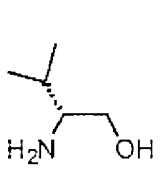
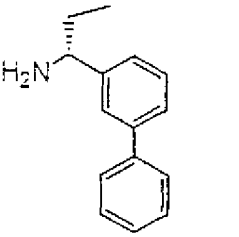
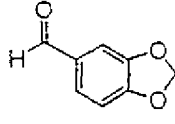
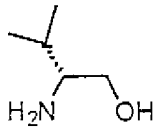
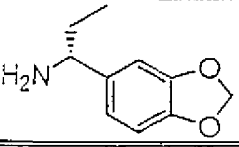
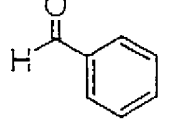
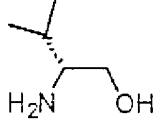
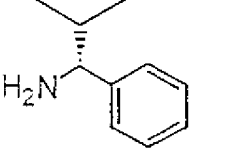
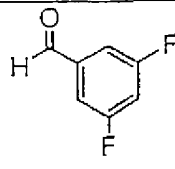
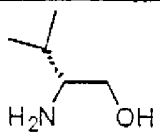
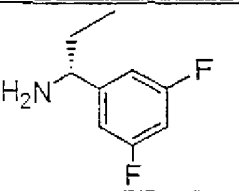
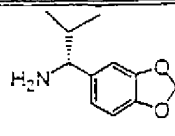
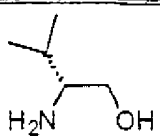
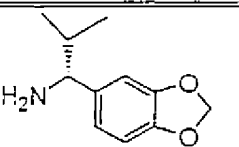
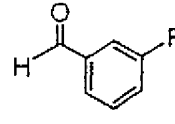
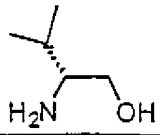
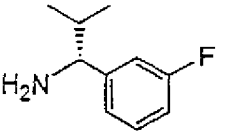
75.6	(34.6) 		EtLi		1. 97% 2. 139 [M-NH ₂] ⁺
75.7	(34.6) 		iPrLi		1. 87% 2. 153 [M-NH ₂] ⁺
75.8	(34.6) 				1. 94% 2. 151 [M-NH ₂] ⁺
75.9	(34.8) 		EtLi		1. 75% 2. 151 [M-NH ₂] ⁺
75.10	(34.8) 		tBuLi		1. 30% 2. 179 [M-NH ₂] ⁺

Preparativní příklady 75.11-75.59

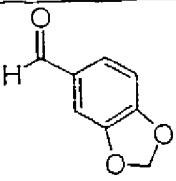
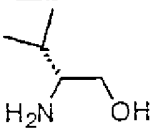
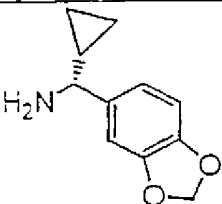
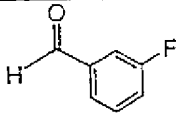
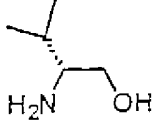
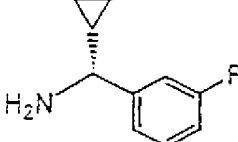
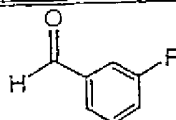
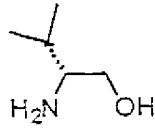
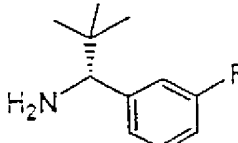
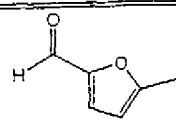
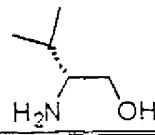
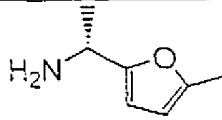
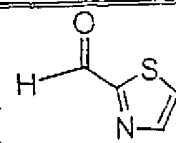
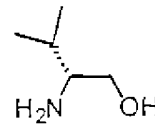
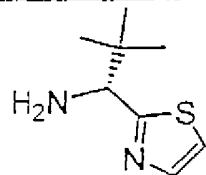
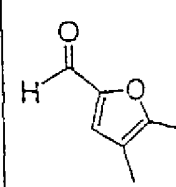
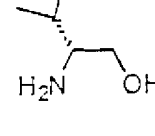
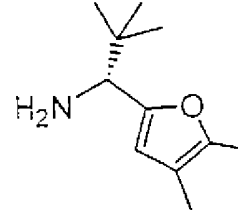
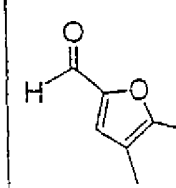
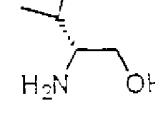
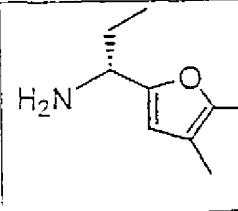
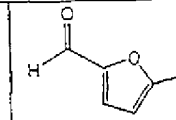
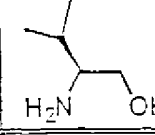
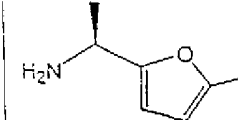
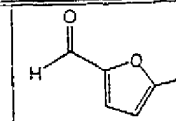
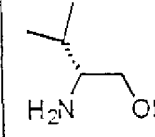
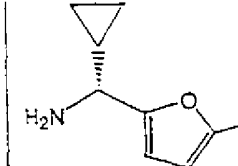
Způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 64, ale za použití připravených nebo průmyslově dostupných aldehydů, aminoalkoholů a organolithných reagentů, uvedených v tabulce níže, a použitím surového aminu se získaly opticky čisté aminové produkty, uvedené v tabulce níže.

Prep. př..	Aldehyd	Amino alkohol	Organo lithium	Produkt	Výtěžek (%)
75.11					52%
75.12					50%
75.13			iPrLi		57%
75.14			iPrLi		54%
75.15			iPrLi		58%
75.16					61%
75.17			EtLi		72%
75.18					68%

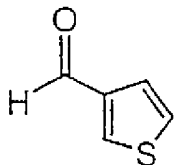
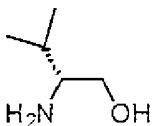
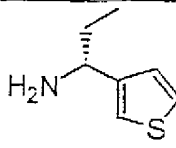
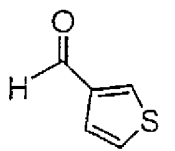
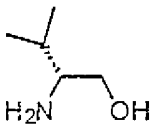
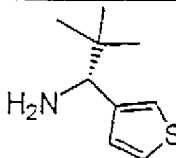
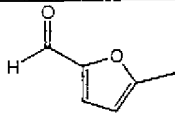
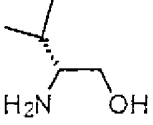
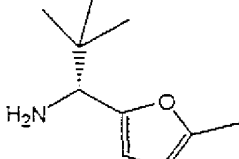
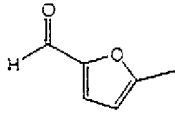
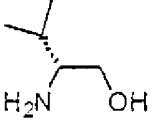
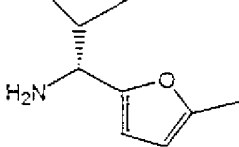
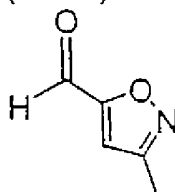
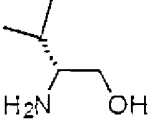
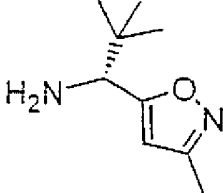
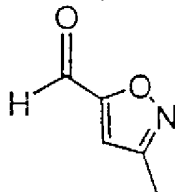
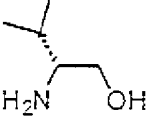
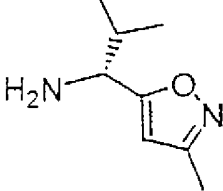
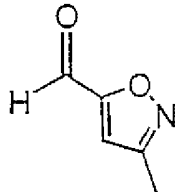
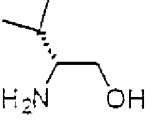
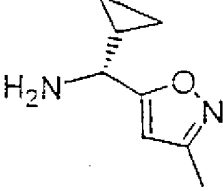
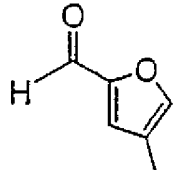
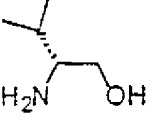
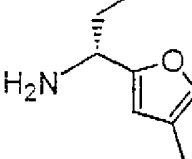
19.12.03

75.19			iPrLi		77%
75.20			t-BuLi		15%
75.21			MeLi		50%
75.22			EtLi		23%
75.24			EtLi		20%
75.27			EtLi		65%
75.28			iPrLi		61%
75.29			EtLi		90%
75.30			iPrLi		62%
75.31			iPrLi		43%

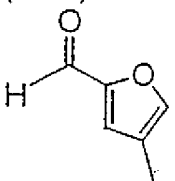
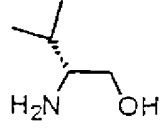
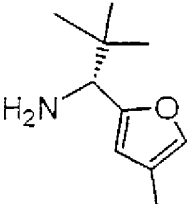
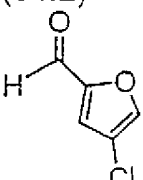
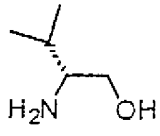
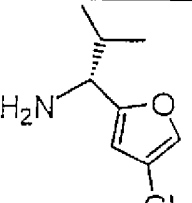
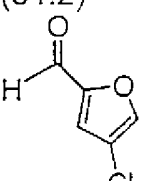
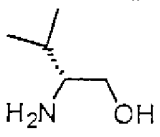
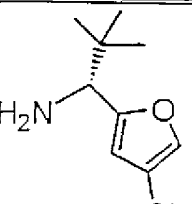
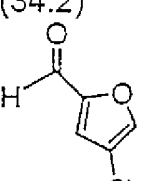
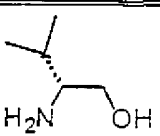
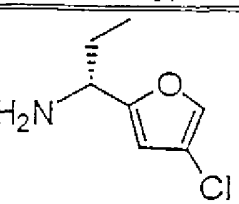
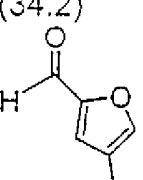
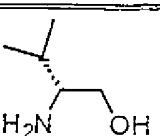
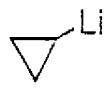
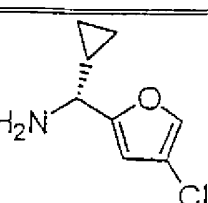
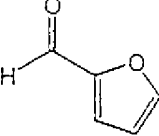
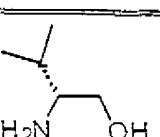
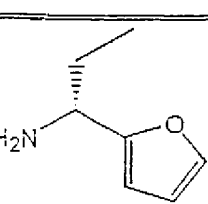
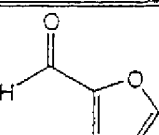
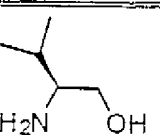
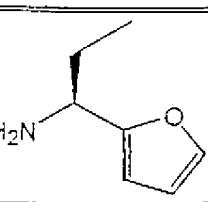
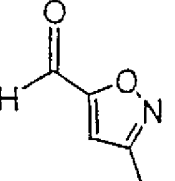
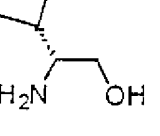
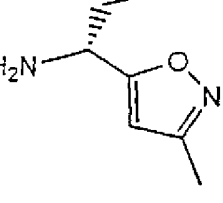
19.12.03

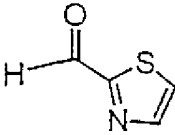
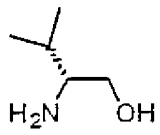
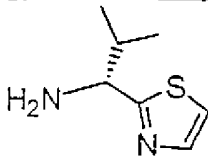
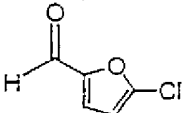
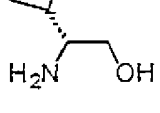
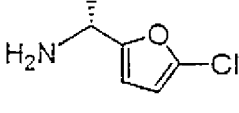
75.32					50%
75.33					50%
75.34					51%
75.35					51%
75.36					57%
75.37					60%
75.38					73%
75.39					48%
75.41					52%

19.12.03

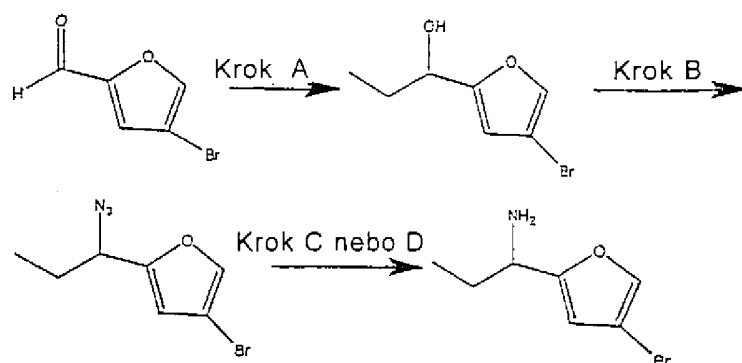
75.42			EtLi		40%
75.43			tBuLi		20%
75.44			t-BuLi		79%
75.45			iPrLi		55%
75.46	(75.57) 		tBuLi		39%
75.47	(75.57) 		iPrLi		55%
75.48	(75.57) 				34%
75.49	(34.7) 		EtLi		61%

19.12.03

75.50	(34.7) 		tBuLi		25%
75.51	(34.2) 		iPrLi		33%
75.52	(34.2) 		tBuLi		30%
75.53	(34.2) 		EtLi		39%
75.54	(34.2) 				38%
75.55			EtLi		64%
75.56			EtLi		46%
75.57	(75.57) 		EtLi		62%

75.58			iPrLi		24%
75.59	(34.1) 		EtLi		70%

Preparativní příklad 75.75



Krok A

Do roztoku aldehydu (2,5 g) v etheru (50 ml) se při teplotě 0 °C po kapkách přidal EtMgBr (4,56 ml). Heterogenní směs se míchala 2 hodiny při teplotě 0 °C a potom se nalila do kádinky nasyceného roztoku chloridu amonného (25 ml), ledu a CH₂Cl₂ (30 ml). Dvofázová směs se míchala 10 minut a potom se organická vrstva oddělila, promyla solným roztokem, sušila nad Na₂SO₄, filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku produktu (2,41 g, 95 %).

Krok B

Do roztoku alkoholu z výše uvedeného kroku A (1 g) v toluenu se při pokojové teplotě přidal DPPA. Směs se ochladila na teplotu 0 °C a přidal se DBU a roztok se míchal 12 hodin při pokojové teplotě. Vrstvy se oddělily a organická vrstva se promyla vodou, 1N HCl a sušila nad Na₂SO₄, filtrovala a

koncentrovala ve vakuu. Čištěním preparativní destičkovou chromatografií (hexan/EtOAc 29/1) se získal produkt (840 mg, 75 %).

Krok C

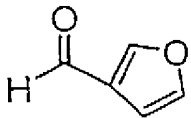
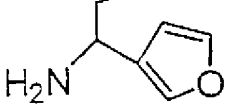
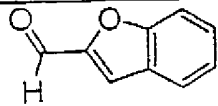
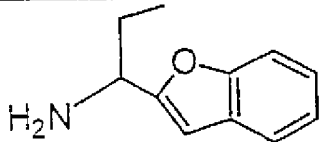
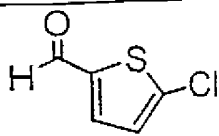
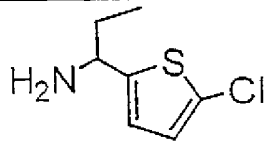
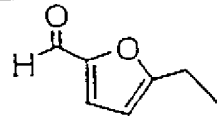
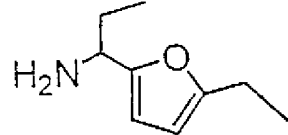
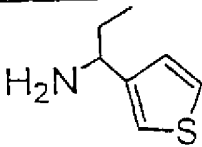
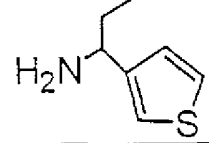
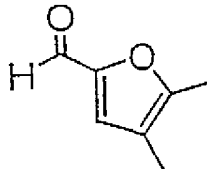
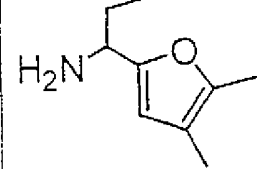
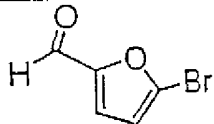
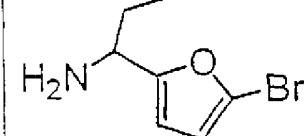
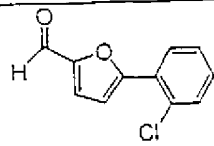
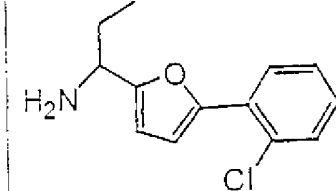
Do roztoku azidu (730 mg) z výše uvedeného kroku B v THF (7 ml) se přidal PPh_3 (1 g). Heterogenní roztok se míchal 12 hodin, načež se přidala voda (1,5 ml). Směs se refluxovala přes noc, ochladila na pokojovou teplotu a koncentrovala ve vakuu. Ke zbytku se přidal ether a 1N HCl. Vodná vrstva se ochladila na teplotu 0 °C, bazifikovala pecičkami NaOH a extrahovala etherem. Etherová vrstva se sušila nad MgSO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku produktu (405 mg, 62 %).

Krok D

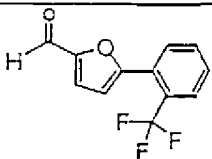
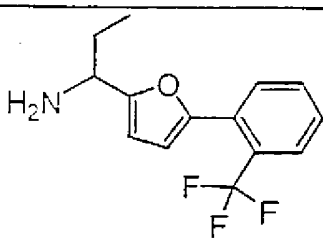
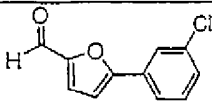
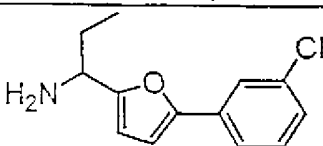
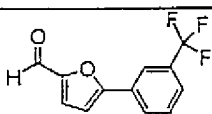
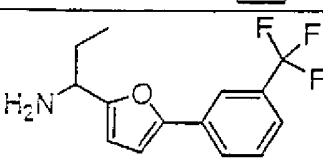
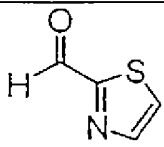
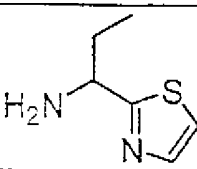
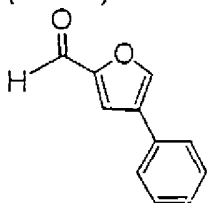
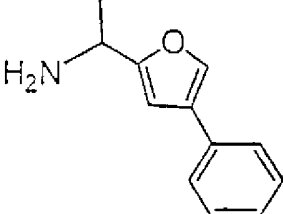
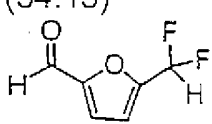
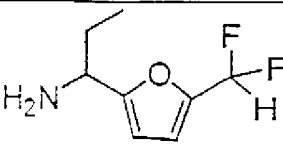
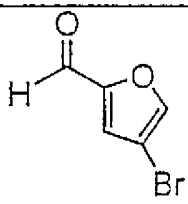
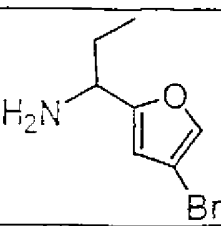
Do roztoku azidu v THF se při teplotě -10 °C po částech přidal LiAlH_4 . Heterogenní roztok se míchal při pokojové teplotě 1 hodinu a potom se refluxoval 4 hodiny. Roztok se ochladil na teplotu 0 °C a do reakční směsi se přidala se voda, 2M NaOH a ether. Směs se zfiltrovala vrstvou celitu. Filtrát se upravil 3N HCl. Vodná vrstva se ochladila na teplotu 0 °C, bazifikovala pecičkami NaOH a extrahovala etherem. Etherová vrstva se sušila nad MgSO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku produktu.

Preparativní příklad 75.76-75.90

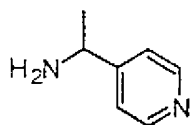
Podobným způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 75.75, ale za použití uvedeného procesu redukce, se získají následující aminy.

Prep.př.	Aldehyd	Redukční krok	Produkt	Výtěžek (%)
75.76		D		43%
75.77		C		36%
75.78		D		32%
75.79		C		42%
75.80		D		56%
75.81		D		35%
75.82		C		13%
75.83		C		42%

19.12.03

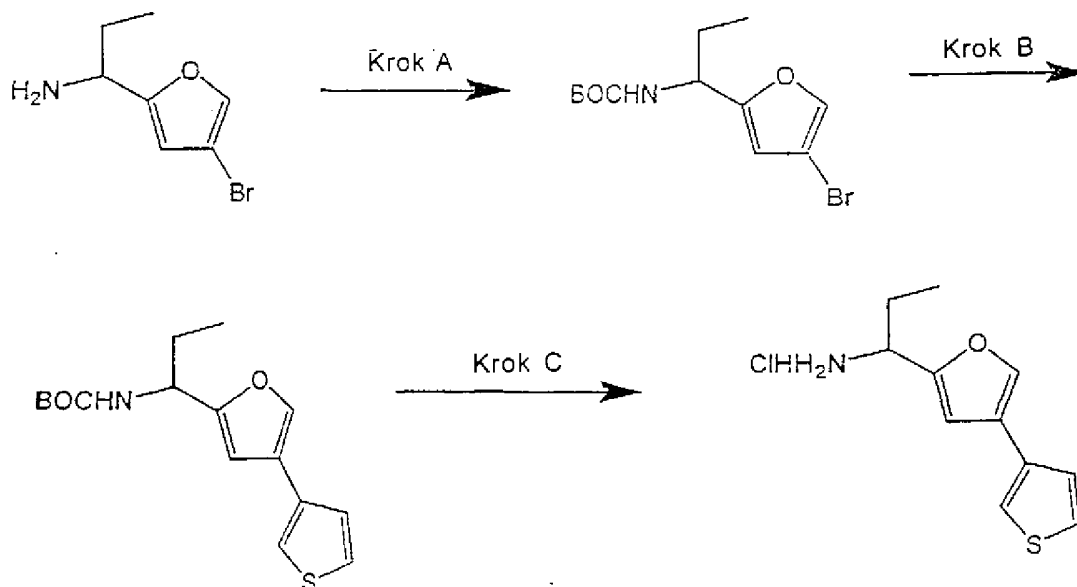
75.84		C		39%
75.85		C		26%
75.86		C		25%
75.87		C		14%
75.88	(34.14) 	C		49%
75.89	(34.13) 	C		34%
75.90		C		44%

Preparativní příklad 76



Požadovaná sloučenina podle způsobů, popsaných výše v *J. Med.Chem.* 1996, 39, 3319-3323.

Preparativní příklad 76.1

Krok A

Do roztoku aminu z preparativního příkladu 75.90 (2,22 g) v CH_2Cl_2 (50 ml) při teplotě 0 °C se přidal TEA (3,03 ml) a následně BOC_2O (2,85 g). Heterogenní směs se míchala při pokojové teplotě přes noc. Do reakční směsi se přidala 10% kyselina citronová a vrstvy se oddělily. Organická vrstva se promyla nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, solným roztokem a sušila Na_2SO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu. Surový materiál se čistil rychlou kolonovou chromatografií (Hex/EtOAc 10:1) za vzniku 2,7 g oleje (81 %).

Krok B

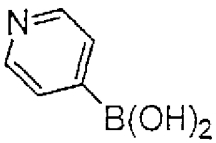
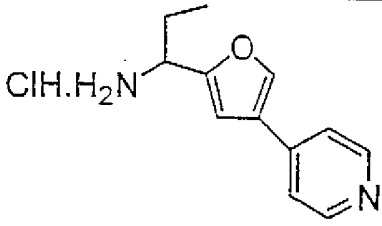
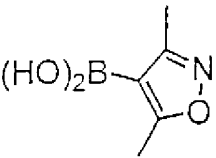
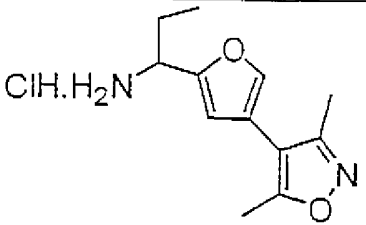
Způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 13.4, krok A, ale za použití produktu z kroku A výše (450 mg) a kyseliny 3-thiofenborité (284 mg), se vyrobil produkt (325 mg, 71 %).

Krok C

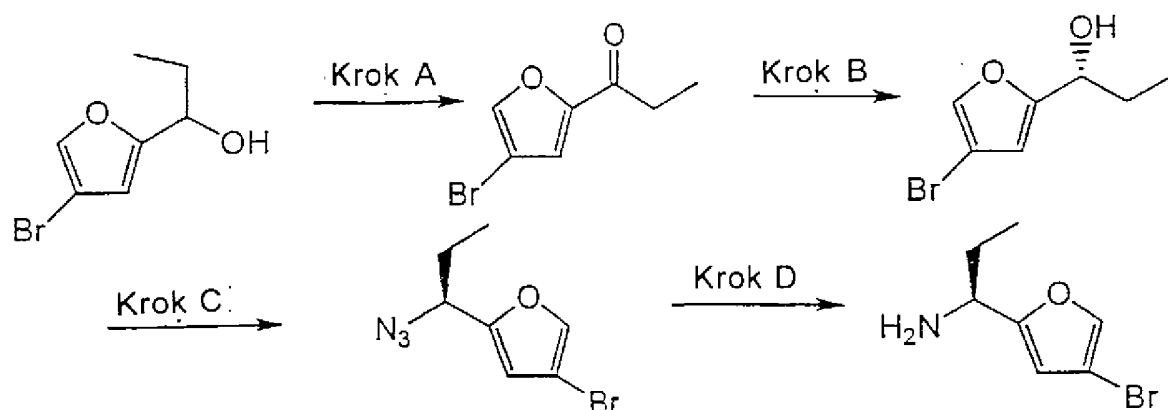
Do produktu z kroku B (325 g) se přidala 4M HCl v dioxanu (1,31 ml) a roztok se míchal 1 hodinu. Reakční směs se zkoncentrovala ve vakuu a pohltila v CH_2Cl_2 a opět koncentrovala ve vakuu. Tento proces se opakoval 5 krát za vzniku polopevné látky (89 %).

Preparativní příklad 76.2-76.3

Způsoby, uvedeným v preparativním příkladu 76.1, ale za použití průmyslově dostupných kyseliny boritých, se vyrobily níže uvedené aminy.

Prep.př.	Kyselina boritá	Produkt	Výtěžek (%)
76.2			70%
76.3			35%

Preparativní příklad 76.10

Krok A

Produkt z preparativního příkladu 75.75, krok A (2,5 g) reagoval způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 13.11, krok B, za vzniku ketonu (1,93 g, 78 %).

Krok B

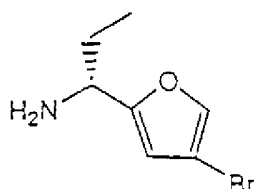
Do roztoku ketonu z výše uvedeného kroku A (500 mg) v THF (5 ml) se při teplotě 0 °C přidal po kapkách S-2-methyl-CBS-oxaborolidin (0,98 ml) a následně $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1,48 ml). Směs se míchala při pokojové teplotě 2 hodiny a potom se zahřála na pokojovou teplotu a míchala přes noc. Směs se ochladila na teplotu 0 °C a upravila roztokem MeOH (10 ml). Po míchání 20 minut se reakční směs zkoncentrovala ve vakuu. Zbytek se rozpustil v CH_2Cl_2 a promyl 1M HCl, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a solným roztokem, sušil na Na_2SO_4 , filtroval a zkoncentroval ve vakuu. Surový materiál se čistil preparativní destičkovou chromatografií (Hex/EtOAc 4:1) za vzniku 650 mg oleje (89 %).

Krok C

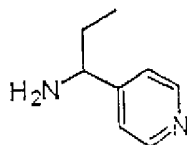
Chirální alkohol z výše uvedeného kroku B reagoval způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 75.75, krok B, za vzniku azidu.

Krok D

Azid z výše uvedeného kroku C reagoval způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 75.75, krok C, za vzniku aminu jako produktu.

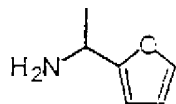
Preparativní příklad 76.11

Žádaná sloučenina se vyrobila způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 76.10, ale za použití R-2-methyl-CBS-oxazaborolidinu v kroku B.

Preparativní příklad 77

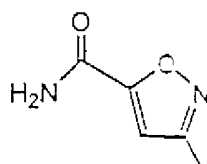
Žádaná sloučenina se vyrobila způsoby, popsány výše v *J. Med. Chem.* 1996, 39, 3319-3323.

Preparativní příklad 78



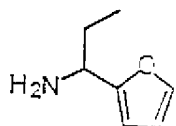
Žádaná sloučenina se vyrobila způsoby, popsanými výše v *Chem. Pharm. Bull* 1991, 39, 181-183.

Preparativní příklad 78.1

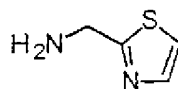


Žádaná sloučenina se vyrobila způsoby, popsanými výše v *J. Organometallic Chem.* 1998, 567, 31-37.

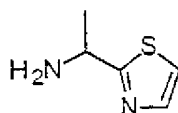
Preparativní příklad 79



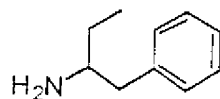
Žádaná sloučenina se vyrobila způsoby, popsanými výše v *Chem. Pharm. Bull.* 1991, 39, 181-183.

Preparativní příklad 80

Žádaná sloučenina se vyrobila způsoby, popsanými výše v a) *Synthesis* **1987**, 998-1001, b) *Synthesis* **1996**, 641-646 a c) *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 21, 2176-2186.

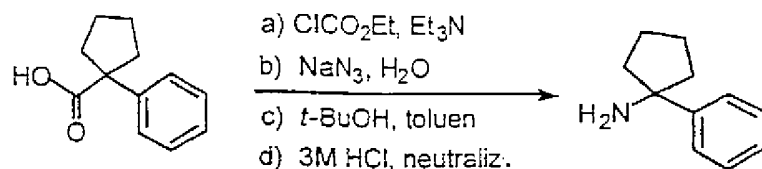
Preparativní příklad 81

Požadovaná sloučenina se vyrobila způsoby, popsanými výše v a) *Synthesis* **1987**, 998-1001, b) *Synthesis* **1996**, 641-646 a c) *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2176-2186.

Preparativní příklad 82

Požadovaná sloučenina se vyrobila způsoby, popsanými výše v *J. Med. Chem.* **1998**, 31, 2176-2186.

Preparativní příklad 83



Do roztoku karboxylové kyseliny (1,5 g, 7,89 mmol) ve směsi H_2O /aceton (1:10/12 ml celkem) se přidal Et_3N (1,43 ml, 10,3 mmol) a následně se přidal ethylchloroformát (0,83 ml, 8,68 mmol). Výsledná směs se míchala 30 minut a potom se po kapkách přidal roztok NaN_3 (0,77 g, 11,8 mmol) v H_2O (2 ml). Výsledná heterogenní směs se míchala 1 hodinu při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$, potom se přidala studená voda (5 ml) a Et_2O (10 ml). Vrstvy se oddělily a vodná vrstva se extrahovala Et_2O (2 x 10 ml). Organické vrstvy se spojily, přidal se toluen (20 ml) a organické vrstvy se sušily (MgSO_4) a koncentrovaly za sníženého tlaku na objem 20 ml. Přidal se *t*-BuOH (5 ml) a směs se refluxovala 12 hodin. Směs se koncentrovala za sníženého tlaku a surový zbytek se pohltit v 3M HCl (30 ml) a směs se zahřívala při refluxu 12 hodin. Směs se ochladila na pokojovou teplotu a extrahovala Et_2O (3 x 15 ml). Vodná vrstva se ochladila na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$ a přidávaly se pecičky NaOH, dokud se nedosáhlo hodnoty pH ~ 12. Vodná vrstva se extrahoval Et_2O (3 x 30 ml) a spojené organické vrstvy se sušily (MgSO_4) a koncentrovaly za sníženého tlaku za vzniku 0,78 g (61% výtěžek) oleje [MH^+ 162]. Tento materiál se použil bez dalšího čištění.

Preparativní příklad 84



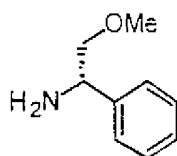
Odpovídající cyklopropylový analog se vyrobil způsobem, který vycházel z preparativního příkladu 83.

Preparativní příklad 85



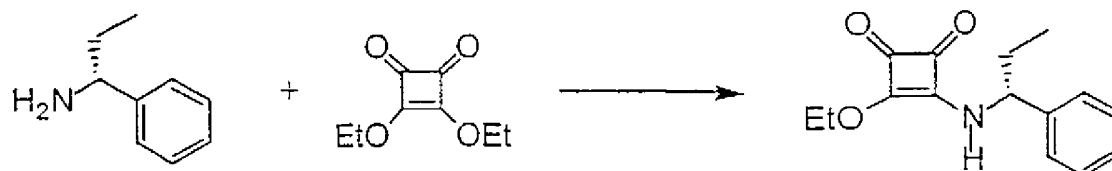
Odpovídající cyklopropylový analog se vyrobil způsobem, který vycházel z preparativního příkladu 83.

Preparativní příklad 86



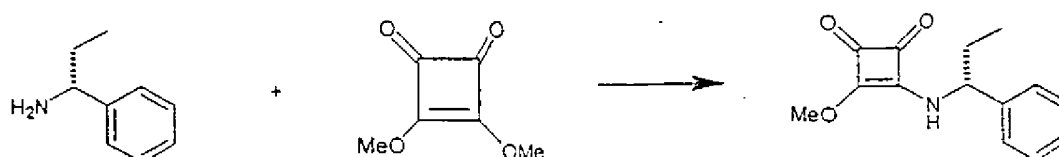
Žádaná sloučenina se vyrobila způsoby, popsány výše v *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 892-898.

Preparativní příklad 87



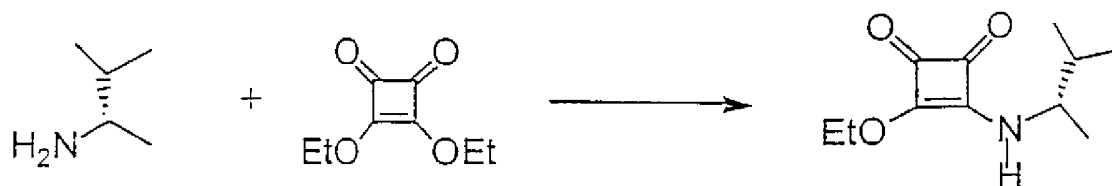
Směs (R)-(+)-fenylpropanolaminu (8,2 g), 3,4-diethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (10 g) a absolutního EtOH (75 ml) se míchal při teplotě 0 - 25 °C 12 hodin. Filtrací a koncentrací filtrátu vznikl syrup, který se vychladil v lednici za vzniku pevné látky. Roztíráním pevné látky s diethyletherem se získal požadovaný produkt (10,5 g, 71 %, $MH^+ = 260$).

Preparativní příklad 87.1



(R)-1-Fenylpropylamin (4,82 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dion (5,03 g) se sloučily v MeOH (40 ml) a míchaly přes noc. Reakční směs se koncentrovala ve vakuu a čistila rychlou kolonovou chromatografií (MeOH/CH₂Cl₂, 1:40) za vzniku 2,75 g produktu (31 %, $MH^+ = 246$).

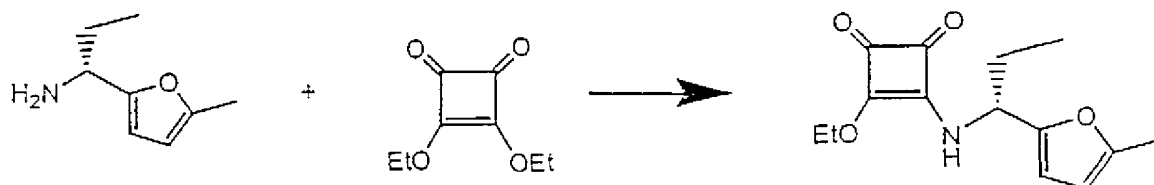
Preparativní příklad 88



Směs (S)-(+)-3-methyl-2-butylaminu (3,0 g), 3,4-diethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (5 g) a absolutního EtOH (100 ml) se míchala při teplotě 0 - 25 °C 12 hodin. Filtrací a koncentrací filtrátu vznikl syrup, který solidifikoval za zředění

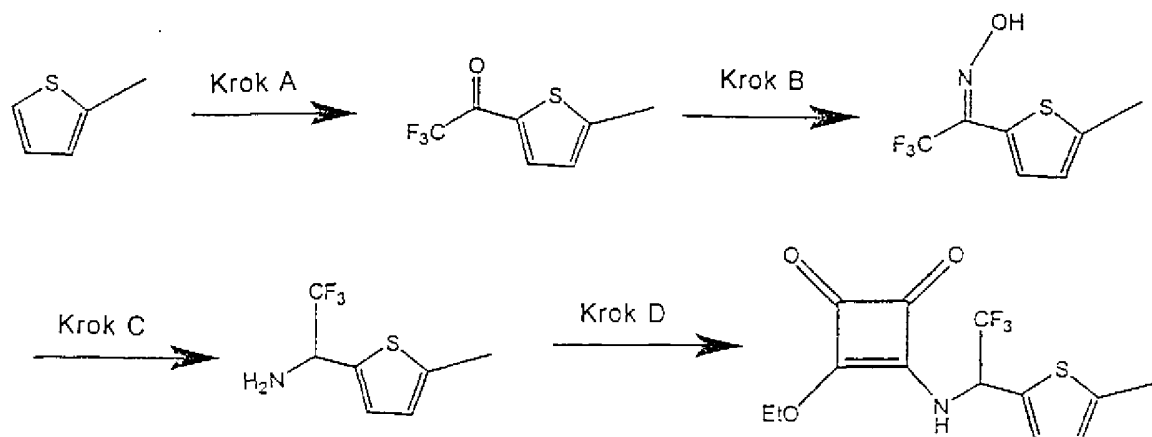
Et₂O. Rozetřením pevné látky s diethyletherem vznikl požadovaný produkt ve formě pevné látky (4,4 g, 72 %, MH⁺ = 212).

Preparativní příklad 88.1



Směs aminu z preparativního příkladu 75.1 (370 mg), 3,4-diethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (0,39 ml) a absolutního EtOH (5 ml) se míchala při pokojové teplotě přes noc. Čištěním preparativní destičkovou chromatografií (3 % EtOH/CH₂Cl₂) se získal požadovaný produkt (263 mg, 37 %).

Preparativní příklad 88.2



Krok A

2-Methylthiopen (3 g) se rozpustil v THF a ochladil na teplotu -40 °C. Po kapkách se přidal N-butyllithium (2,5 M v hexanu, 12,24 ml) a směs se míchala při teplotě 40 °C 30 minut. Přidal se CuBr.(CH₃)₂S (6,29 g) a směs se zahřála na teplotu -25 °C a přidal se anhydrid kyseliny trifluorooctové (4,32 ml). Reakční směs se míchala při teplotě -15 °C přes víkend. Reakční směs

se prudce ochladila nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahovala EtOAc. Organická vrstva se promyla solným roztokem, sušila MgSO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku 4,59 g ve formě oleje (78 %).

Krok B

Produkt z kroku A (4,58 g), hydroxylamin hydrochlorid (3 g), octan sodný (4,4 g), EtOH (75 ml) a H_2O (7,5 ml) se spojily a zahřívaly na teplotu 57 °C přes noc. Reakční směs se zkoncentrovala ve vakuu, pohltila 1N HCl, extrahovala etherem, sušila MgSO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku 4,58 g produktu (93 %, $\text{MH}^+ = 210$).

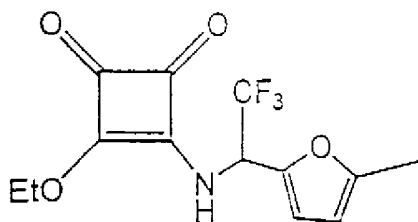
Krok C

Produkt z výše uvedeného kroku B (4,5 g) se rozpustil v TFA (40 ml) a ochladil na teplotu 0 °C. Po částech se přidal prášek Zn (4,2 g) a reakční směs se zahřála na pokojovou teplotu a míchala přes noc. Reakční směs se zkoncentrovala ve vakuu, pohltila v 1N NaOH, extrahovala etherem, sušila MgSO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku 3,43 g produktu (80 %).

Krok D

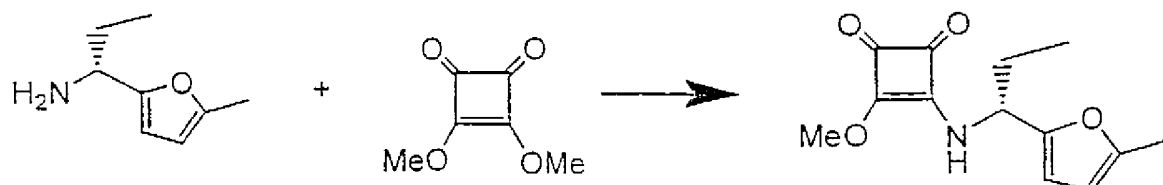
Produkt z kroku C (526 mg), 3,4-diethoxy-3-cyklobuten-1,2-dion (0,4 ml) a absolutní EtOH (10 ml) se míchaly při pokojové teplotě přes noc. Čištěním preparativní destičkovou chromatografií (10% EtOAc/Hex) vzniklo 178 mg produktu (21 %, $\text{MH}^+ = 320$).

Preparativní příklad 88.3



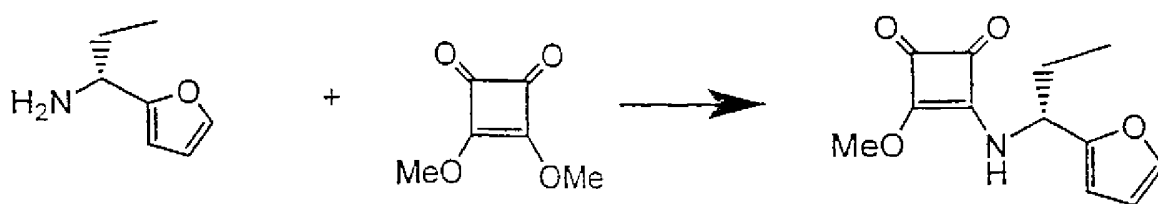
Podobným způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 88.2, ale za použití 2-methylfuranu, se vyrobil výše uvedený cyklobutendion jako meziprodukt.

Preparativní příklad 88.4

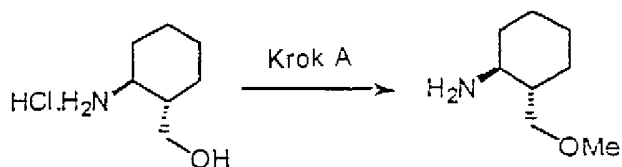


Amin z preparativního příkladu 75.1 (973 mg) a dimethoxysquarat (870 mg) se rozpustily v MeOH (20 ml) a míchaly 3 dny. Reakční směs se koncentrovala ve vakuu a čistila rychlou kolonovou chromatografií (MeOH/CH₂Cl₂, 1%) za vzniku 325 mg produktu (19 %, MH⁺ = 249,9).

Preparativní příklad 88.5



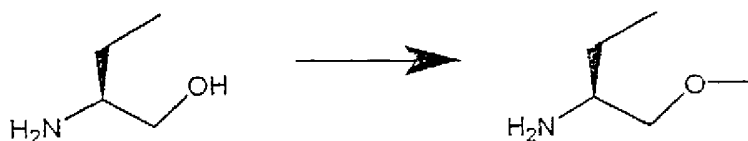
Amin z preparativního příkladu 75.9 (323 mg) a dimethoxysquarat (426 mg) se rozpustily v MeOH (10 ml) a míchaly přes víkend. Reakční směs se koncentrovala ve vakuu a čistila rychlou kolonovou chromatografií (MeOH/CH₂Cl₂, 1:20) za vzniku 407 mg produktu (57 %, MH⁺ = 235,8).

Preparativní příklad 89

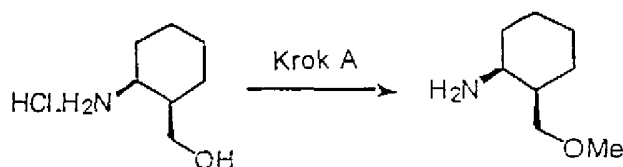
Do roztoku KH (0,45 g, 11,3 mmol) v THF (15 ml) se při pokojové teplotě přidal po částech amin hydrochlorid (0,85 g, 5,1 mmol) za vzniku heterogenní reakční směsi. Směs se nechala stát přes noc (12 hodin) a po kapkách se přidal MeJ (0,32 ml, 5,1 mmol). Směs se míchala 6 hodin a potom se směs opatrně nalila do studeného solného roztoku (125 ml). Směs se extrahovala Et₂O (3 x 25 ml) a organické vrstvy se spojily. Organická vrstva se sušila (Na₂SO₄), filtrovala a koncentrovala za sníženého tlaku za vzniku surového produktu ve formě oleje. Tento materiál se jako surový použil ve vazebném kroku bez dalšího čištění nebo charakterizace.

Preparativní příklad 89.1

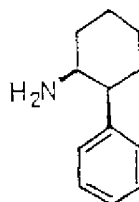
Do roztoku KH (1,1 g) v THF (20 ml) se při pokojové teplotě po kapkách přidal (R)-2-amino-1-butanol (48 ml) za vzniku heterogenní směsi. Směs se nechala stát přes noc (18 hodin) a potom se po kapkách přidal MeJ (1,59 ml). Směs se míchala 4 hodiny a potom se přidal solný roztok. Směs se extrahovala etherem, sušila K₂CO₃, filtrovala a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku 1,75 g oleje.

Preparativní příklad 89.2

Do roztoku KH (1,1 g) v THF (20 ml) se při pokojové teplotě po kapkách přidal (S)-2-amino-1-butanol (48 ml) za vzniku heterogenní směsi. Směs se nechala stát přes noc (18 hodin) a potom se po kapkách přidal MeJ (1,59 ml). Směs se míchala 4 hodiny a potom se promyla solným roztokem. Směs se extrahovala etherem, sušila K_2CO_3 , filtrovala a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku 1,75 g oleje.

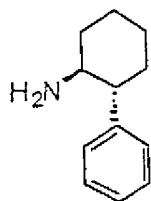
Preparativní příklad 90

Odpovídající *cis* analog se vyrobil analogickým způsobem za použití postupu, popsaného v preparativním příkladu 89. Tento materiál se také použil bez dalšího čištění.

Preparativní příklad 91

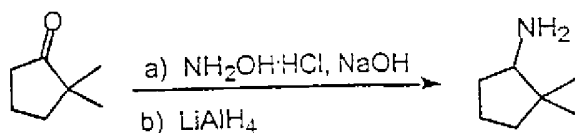
Požadovaná sloučenina se vyrobila způsoby, popsanými výše v *J. Org. Chem.* 1987, 52, 4437-4444.

Preparativní příklad 92



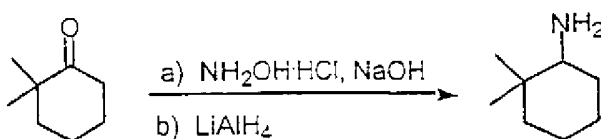
Požadovaná sloučenina se vyrobila způsoby, popsanými výše v *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1962, 35, 11-16.

Preparativní příklad 93



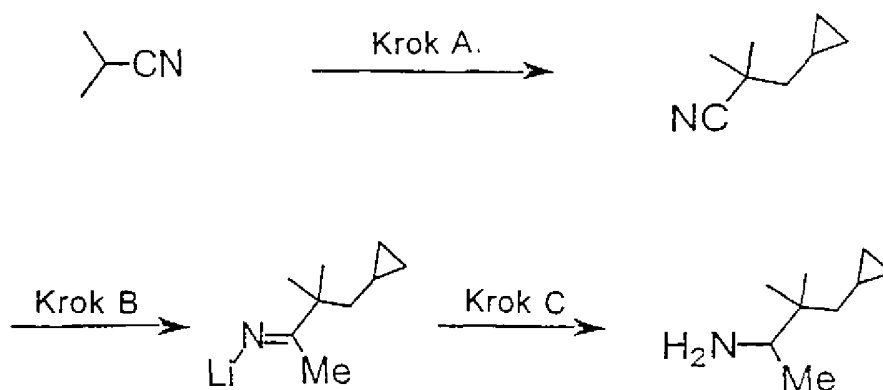
Požadovaný amin se vyrobil z odpovídajícího ketonu standardními způsoby, popsanými výše v a) *Synthesis* 1987, 998-1001, b) *Synthesis* 1996, 641-646 a c) *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2176-2186.

Preparativní příklad 94



Požadovaný amin se vyrobil z odpovídajícího ketonu způsobem, popsaným výše v a) *Synthesis* **1987**, 9998-1001, b) *Synthesis* **1996**, 641-646 a c) *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2176-2186.

Preparativní příklad 95



Krok A

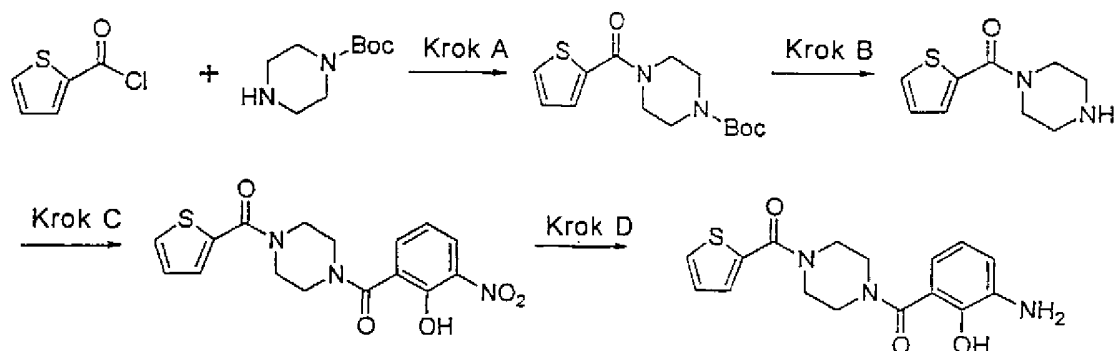
Do roztoku isobutyronitrilu (2,8 ml) v THF o teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se po kapkách přidal hexamethyldisilylazid lithný (34 ml, 1M v THF). Po 40 minutách se přidal cyklopropylmethylbromid (5 g) a směs se zahřívala a míchala při teplotě $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ přes noc. Po ochlazení na teplotu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se přidal 1M HCl (vodný roztok) a směs se extrahovala diethyletherem, sušila nad bezvodým Na_2SO_4 , filtrovala a zkoncentrovala ve vakuu při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ za vzniku požadovaného produktu (4,5 g).

Krok B

Do produktu z výše uvedeného kroku A (1,5 g) v Et_2O (bezvodý) se při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidal methyllithium (17 ml, 1,4 M v Et_2O). Směs se míchala při teplotě $0\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ přes noc, potom se zředila 3M HCl (vodný roztok), extrahovala CH_2Cl_2 , sušila nad bezvodým Na_2SO_4 , filtrovala, zkoncentrovala ve vakuu při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a použila přímo v kroku C.

Krok C

Produkt z výše uvedeného kroku B se při teplotě 0 °C přidal do kaše NaBH₄ (1,4 g) v isopropanolu (50 ml), potom se směs míchala při refluxu 8 hodin a při pokojové teplotě 48 hodin. Přidala se voda a směs se míchala 30 minut, potom se extrahovala diethyletherem, sušila nad bezvodým Na₂SO₄, filtrovala a zkoncentrovala ve vakuu. Zbytek se zředil CH₂Cl₂ a extrahoval 3M HCl. Organická fáze se oddělila a vodná fáze se bazifikovala NaOH (vodný roztok) a extrahovala CH₂Cl₂. Sušením nad bezvodým Na₂SO₄, filtrací a koncentrací ve vakuu vznikla požadovaná sloučenina (0,5 g).

Preparativní příklad 96Krok A

2-Thiofenkarbonylchlorid (2,0 ml, 18,7 mmol) se rozpustil ve 100 ml dichlormethanu. Po přidání diisopropylethylaminu (4,1 ml, 23,4 mmol) a Boc-piperazinu (3,66 g, 19,7 mmol) se směs míchala 4 hodiny při pokojové teplotě. Výsledná směs se vložila do vody (500 ml) a okyselila 3N HCl na hodnotu pH~1. Extrakcí dichlormethanem (2 x 100 ml) a sušením nad síranem sodným vznikl dostatečně čistý produkt, který se použil v dalším kroku bez jakéhokoli dalšího čištění.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) 1,60 (s,9H), 3,29 (dd,4H), 3,69 (dd,4H), 7,23 (dd,1H), 7,49 (d,1H), 7,79 (d,1H).

Krok B

Surový materiál z kroku A se rozpustil ve směsi kyselina trifluoroctová/dichloromethan (75 ml, 4/1). Po míchání 2 hodiny se reakční směs vložila do 1N roztoku hydroxidu sodného (400 ml). Extrakcí dichloromethanem (2 x 100 ml) a sušením nad síranem sodným vznikl dostatečně čistý produkt, který se použil v kroku C bez jakéhokoli dalšího čištění.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) 2,81 (dd,4H), 3,63 (dd,4H), 7,21 (dd,1H), 7,46 (d,1H), 7,82 (d,1H).

Krok C

Surový materiál (3,50 g, 17,8 mmol) z kroku B se rozpustil v dichlormethanu (100 ml). Po přidání diisopropylethylaminu (18,7 ml, 107 mmol), kyseliny 3-nitrosalicylové (3,3 g, 18,0 mmol) a PyBrOP (10,4 g, 22,3 mmol) se výsledná směs míchala přes noc při pokojové teplotě než se vložila do 1N roztoku hydroxidu sodného (200 ml). Extrakcí dichloromethanem (2 x 200 ml) se odstranily všechny vedlejší produkty PyBrOP. Vodná fáze se okyselila 3N HCl a následně extrahovala dichlormethanem (3 x 100 ml). Spojené organické fáze kyselé extrakce se sušily nad síranem sodným, zkoncentrovaly a nakonec čistily kolonovou chromatografií (dichloromethan/methanol = 10/1) za vzniku požadovaného produktu (2,31 g, 34 %, 3 kroky).

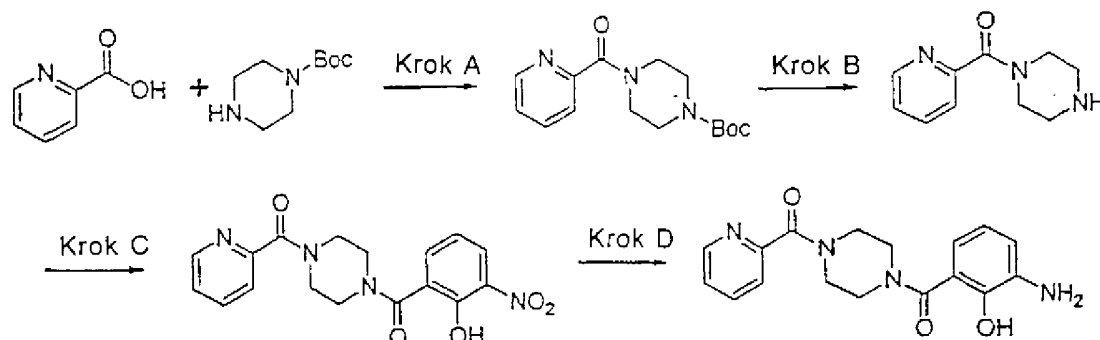
^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) 3,30-3,90 (m,8H), 7,10-8,20 (m, dvojitý signál způsobený izomery E/Z, 6H), 10,82 (s,1H).

Krok D

Nitro-sloučenina (2,3 g, 6,4 mmol) z kroku C se rozpustila v methanolu (50 ml) a míchala s 10% Pd/C pod atmosférou plynného vodíku přes noc. Reakční směs se filtrovala vrstvou celitu a promyla důkladně methanolem. Nakonec se filtrát zkoncentroval ve vakuu a čistil kolonovou chromatografií (dichloromethan/methanol = 10/1) za vzniku požadovaného produktu (1,78 g, 84 %).

^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 3,30-3,90 (m, 8H), 7,22 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 10,85 (bs, 1H).

Preparativní příklad 97



Krok A

Kyselina pikolinová (3,0 g, 24,3 mmol) se suspendovala v SOCl_2 (15 ml). Po přidání dimethylformamidu (5 kapek) se reakční směs míchala 4 hodiny. Odpařením rozpouštědla se získal odpovídající chlorid kyseliny ve formě soli HCl. Bez jakéhokoli dalšího čištění se pevná látka suspendovala ve 120 ml dichlormethanu. Po přidání diisopropylethylaminu (12,7 ml, 73 mmol) a Boc-piperazinu (4,8 g, 25,5 mmol) se reakční směs míchala přes noc při pokojové teplotě. Výsledná směs se vložila do vody (500 ml) a extrahovala dichlormethanem (2 x 100 ml). Sušením nad síranem sodným vznikl dostatečně čistý produkt, který se použil v kroku B bez jakéhokoli dalšího čištění.

^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 1,63 (s, 9H), 3,21 (dd, 4H), 3,61 (dd, 4H), 7,57 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H).

Krok B

Surový materiál z kroku A se rozpustil ve směsi kyselina trifluoroctová/dichlormethan (75 ml, 4/1). Po míchání 2 dny se reakční směs vložila do 1N roztoku hydroxidu sodného (400 ml). Extrakcí dichlormethanem (2 x 100 ml) a

sušením nad síranem sodným vznikl dostatečně čistý produkt, který se použil v kroku C bez jakéhokoli dalšího čištění.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) 2,77 (dd,2H), 2,83 (dd,1H), 3,38 (dd,2H), 3,64 (dd,1H), 7,58 (dd,1H), 7,62 (d,1H), 8,00 (dd,1H), 8,67 (d,1H).

Krok C

Surový materiál (1,35 g, 7,06 mmol) z kroku B se rozpustil v dichlormethanu (50 ml). Po přidání diisopropylethyleminu (3,7 ml, 21,2 mmol), kyseliny 3-nitrosalicylové (1,36 g, 7,41 mmol) a PyBrOP (3,62 g, 7,77 mmol) se vzniklá směs míchala přes noc při pokojové teplotě dříve než se vložila do 1N roztoku hydroxidu sodného (300 ml). Extrakcí s dichlormethanem (2 x 100 ml) se odstranily jakékoli produkty PyBrOP. Vodná fáze se okyselila 3N HCl. Úpravou hodnoty pH nasyceným roztokem uhličitanu sodného na téměř neutrální vypadla požadovaná sloučenina z roztoku. Vodná fáze se následně extrahovala dichlormethanem (3 x 100 ml).

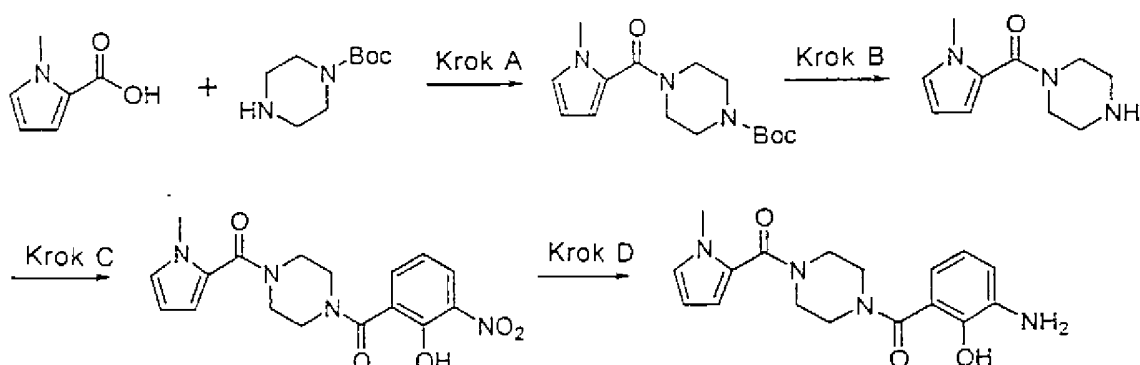
Spojené organické vrstvy neutrální extrakce se sušily nad síranem sodným, zkoncentrovaly a nakonec čistily kolonovou chromatografií (dichlormethan/methanol = 20/1) za vzniku požadovaného produktu (1,35 g, 16 % 3 kroky).

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) 3,30-3,95 (m,8H), 7,22 (m,1H), 7,61 (m,1H), 7,73 (d,2H), 8,03 (m,1H), 8,17 (m,1H), 8,69 (m,1H), 10,82 (s,1H).

Krok D

Nitro-sloučenina (1,35 g, 3,79 mmol) z kroku C se rozpustila v methanolu (60 ml) a míchala s 10% Pd/C pod atmosférou plynného vodíku přes noc. Reakční směs se filtrovala vrstvou celitu a důkladně promyla methanolem. Nakonec se filtrát zkoncentroval ve vakuu a čistil kolonovou chromatografií (dichlormethan/methanol = 20/1) za vzniku požadovaného produktu (1,10 g, 89 %).

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) 3,50-3,85 (m,8H), 6,47 (dd,1H), 6,74 (m,2H), 7,59 (dd,1H), 7,71 (d,1H), 8,04 (dd,1H), 8,68 (d,1H).

Preparativní příklad 98**Krok A**

Kyselina 1-methyl-2-pyrrolkarboxylová (2,5 g, 20,0 mmol) se rozpustila v dichlormethanu (50 ml). Po přidání PyBrOP (16,3 g, 35,0 mmol), diisopropylethylaminu (14,0 ml, 73,0 mmol) a BOC-piperazinu (5,5 g, 30,0 mmol) se reakční směs míchala přes noc při pokojové teplotě než se vložila do 1N roztoku hydroxidu sodného (200 ml). Extrakcí dichlormethanem (2 x 100 ml) se odstranily všechny vedlejší produkty PyBrOP. Vodná fáze se okyselila 3N HCl. Úpravou hodnoty pH nasyceným roztokem uhličitanu sodného na téměř neutrální hodnotu se vysrážela požadovaná sloučenina. Vodná fáze se následně extrahovala dichlormethanem (3 x 100 ml). Spojené organické fáze neutrální extrakce se sušily nad síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla vznikl dostatečně čistý produkt, který se použil v kroku B bez jakéhokoli dalšího čištění.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) 1,59 (d,9H), 3,21 (dd,4H), 3,61 (dd,4H), 3,74 (s,3H), 6,11 (dd,1H), 6,33 (d,1H), 7,01 (d,1H).

Krok B

Surový materiál z kroku A se rozpustil ve směsi kyselina trifluorooctová/dichlormethan (75 ml, 4/1). Po míchání 3 hodiny se reakční směs vložila do 1N roztoku hydroxidu sodného (400 ml). Extrakcí dichlormethanem (3 x 100 ml) a

sušením nad síranem sodným vznikl dostatečně čistý produkt, který se použil v kroku C bez jakéhokoli dalšího čištění.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) 2,79 (dd,4H), 3,62 (dd,4H), 3,76 (s,3H), 6,11 (dd,1H), 6,37 (d,1H), 6,96 (d,1H).

Krok C

Surový materiál (3,15 g, 16,3 mmol) z kroku B se rozpustil v dichlormethanu (100 ml). Po přidání diisopropylethylaminu (8,5 ml, 49,0 mmol), kyseliny 3-nitrosalicylové (3,13 g, 17,1 mmol) a PyBrOP (9,11 g, 19,6 mmol) se výsledná směs míchala přes noc při pokojové teplotě než se nalila do 1N roztoku hydroxidu sodného (400 ml). Extrakcí dichlormethanem (2 x 100 ml) se odstranily všechny produkty PyBrOP. Vodná fáze se potom opatrně okyselila 3N HCl dokud se nezměnilo zabarvení roztoku z oranžové na žlutou a požadovaná sloučenina vypadla z roztoku.

Vodná fáze se následně extrahovala dichlormethanem (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy kyselé extrakce se sušily nad síranem sodným a zkoncentrovaly ve vakuu za vzniku požadovaného produktu.

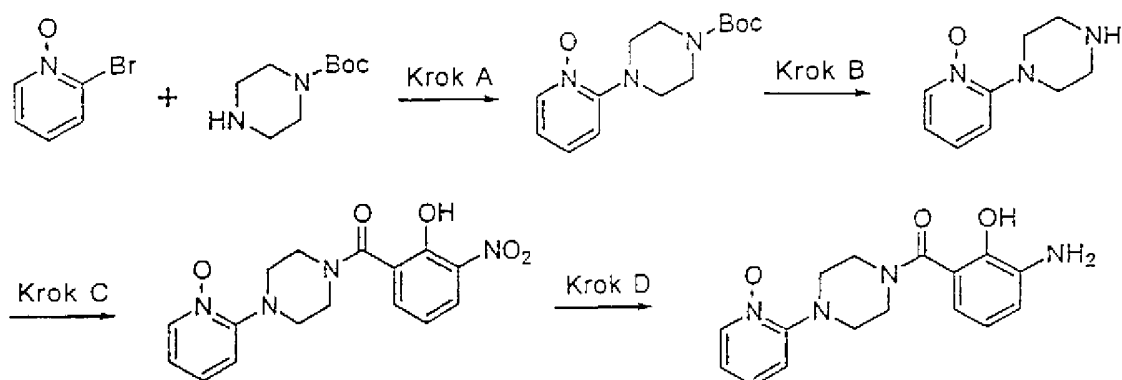
^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) 3,35-3,85 (m,8H), 3,79 (s,3H), 6,13 (dd,1H), 6,45 (d,1H), 7,01 (s,1H), 7,22 (dd,1H), 7,70 (d,1H), 8,16 (d,1H), 10,83 (d,2H).

Krok D

Surová nitro-sloučenina z kroku C se suspendovala v methanolu (60 ml) a míchala s 10% Pd/C pod atmosférou plynného vodíku přes noc. Reakční směs se filtrovala vrstvou celitu a promyla důkladně methanolem. Filtrát se zkoncentroval ve vakuu a čistil kolonovou chromatografií (dichlormethan/methanol = 10/1) za vzniku požadovaného produktu (2,61 g, 40 %, 3 kroky).

^1H NMR (300 MHz, D_6 -DMSO) 3,45-4,80 (m,8H), 3,79 (s,3H), 6,17 (dd,1H), 6,45 (m,2H), 6,78 (m,2H), 7,01 (d,1H).

Preparativní příklad 99

Krok A

2-Bromopyridin N-oxid hydrochlorid (1,13 g, 5,37 mmol) a Boc-piperazin (1,50 g, 8,06 mmol) se zahřívaly na teplotu 80 °C v pyridinu (10 ml) přes noc. Reakční směs se vložila do vody (300ml) a potom extrahovala dichlormethanem (2 x 100 ml). Spojené organické fáze se sušily nad síranem sodným, koncentrovaly a nakonec čistily kolonovou chromatografií (dichlormethan/methanol = 10/1) za vzniku požadovaného produktu (500 mg, 33 %).

^1H NMR (300 MHz, d-CDCl_3) 1,60 (s,9H), 3,46 (dd,4H), 3,78 (dd,4H), 6,99 (m,2H), 7,37 (dd,1H), 8,33 (d,1H).

Krok B

Čištěný produkt (500 mg, 1,79 mmol) se míchal 30 minut s 4N roztokem HCl/dioxan (15 ml). Odpařením rozpouštědla se získal surový amin (465 mg) ve formě vícesložkové soli HCl, která se použila v kroku C bez jakéhokoli dalšího čištění.

^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 3,38 (m,4H), 4,81 (m,4H), 7,34 (dd,1H), 7,55 (d,1H), 7,86 (dd,1H), 8,55 (d,1H).

Krok C

Surový materiál (370 mg, 1,48 mmol) z kroku B se suspendoval v dichlormethanu (20 ml). Po přidání diisopropylethylaminu (2,6 ml, 14,8 mmol), kyseliny 3-nitrosalicylové (406 mg, 2,22 mmol) a PyBrOP (1,21 g, 2,59 mmol) se směs míchala přes noc při pokojové teplotě než se vložila do 1N roztoku hydroxidu sodného (50 ml). Extrakcí dichlormethanem (2 x 50 ml) se odstranily všechny produkty PyBrOP. Vodná fáze se potom opatrně okyselila (pH~4,5) 3N HCl a extrahovala dichlormethanem (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy kyselé extrakce se sušily nad síranem sodným, zkoncentrovaly ve vakuu a čistily kolonovou chromatografií (dichlormethan/methanol = 10/1) za vzniku požadovaného produktu (330 mg, 65 %).

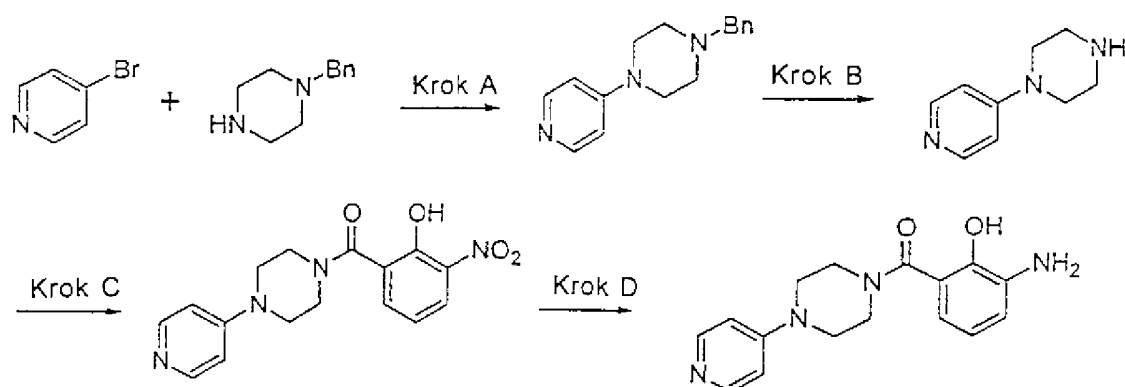
Hodnota LCMS: vypočtená: 344,1, nalezená: (M+1)⁺ 345,1

Krok D

Hydrogensířičitan sodný (1,05 g) se rozpustil ve vodě (3,0 ml) za vzniku 1,5 N roztoku. Po přidání dioxanu následovalo vstříknutí koncentrovaného roztoku hydroxidu amonného (0,60 ml, vzniká 1N koncentrace). Po přidání nitrosloučeniny (100 mg, 0,29 mmol) se reakční směs míchala 0,5 hodiny. Následně se rozpouštědlo odstranilo a zbytek suspendoval ve směsi dichlormethan/methanol (10/1). Filtrací vrstvou celitu se odstranila většina solí. Konečným čištěním kolonovou chromatografií (dichlormethan/methanol = 5/1) vznikl požadovaný produkt (68 mg, 75 %).

Hodnota LCMS: vypočtená: 314,14, nalezená: (M+1)⁺ 315,1

Preparativní příklad 100

Krok A

4-Bromopyridin hydrochlorid (3,0 g, 15,4 mmol) se rozpustil ve vodě (15 ml). Po přidání N-benzylpiperazinu (14,8 ml, 85,0 mmol) a 500 mg síranu měďnatého se reakční směs zahřívala přes noc na teplotu 140 °C. Výsledný produkt se extrahoval etherem (5 x 75 ml), sušil nad síranem sodným a zkoncentroval. Konečným čištěním kolonovou chromatografií (dichlormethan/methanol/NH₄OH = 10/1/0,1) vznikl požadovaný produkt (2,16 g, 55 %).

¹H NMR (300 MHz, d-CDCl₃) 2,68 (dd,4H), 3,45 (dd,4H), 6,76 (d,2H), 7,40 (m,5H), 8,38 (d,2H).

Krok B

Benzylamin (2,16 g, 8,54 mmol) z kroku A, mravenčan amonný (2,71 g, 43,0 mmol) a Pd(C) (10%, 1,0 g) se suspendovaly v methanolu (50 ml) a refluxovaly 3 hodiny. Paládium se zfiltrovalo a filtrát se zkoncentroval. Dostatečně čistý produkt se použil v kroku C bez jakéhokoli dalšího čištění.

¹H NMR (300 MHz, d-CDCl₃) 2,48 (bs,1H), 3,13 (dd,4H), 3,41 (dd,4), 7,78 (d,2H), 8,39 (d,2H).

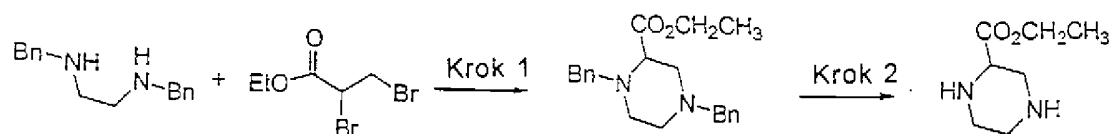
Krok C

Surový materiál (1,15 g, 7,06 mmol) z kroku B se rozpustil v dichlormethanu (50 ml). Po přidání diisopropylethylaminu (4,7 ml, 42,4 mmol), kyseliny 3-nitrosalicylové (1,94 g, 10,6 mmol) a PyBrOP (5,78 g, 12,3 mmol) se výsledná směs míchala přes noc při pokojové teplotě než se vložila do 1N roztoku hydroxidu sodného (300 ml). Extrakcí dichlormethanem (2 x 100 ml) se odstranily všechny produkty PyBrOP. Vodná fáze se opatrně okyselila na hodnotu pH~5-6 3N HCl a extrahovala dichlormethanem (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy neutrální extrakce se sušily nad síranem sodným, zkoncentrovaly a nakonec čistily kolonovou chromatografií (dichlormethan/methanol/NH₄OH = 10/1/0,1) za vzniku požadovaného produktu (850 mg, 37 %, 2 kroky).

Krok D

Nitro-sloučenina (850 mg, 2,59 mmol) z kroku C se rozpustila v methanolu (40 ml) a roztok se míchal s 10% Pd/C pod atmosférou plynného vodíku přes noc. Reakční směs se filtrovala vrstvou celitu a promyla důkladně methanolem. Nakonec se filtrát zkoncentroval ve vakuu a čistil kolonovou chromatografií (dichlormethan/methanol/NH₄OH=10/1/0,1) za vzniku požadovaného produktu (650 g, 84 %).

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) 3,40-3,75 (bm,8H), 6,49 (dd,1H), 6,76 (m,2H), 6,93 (d,2H), 8,28 (d,2H).

Preparativní příklad 101

Krok 1

N,N'-Dibenzyl-ethan-1,2-diamin (20 ml, 0,0813 mol), triethylamin (22,66 ml, 0,1626 mol) a benzen (100 ml) se sloučily v baňce s kulatým dnem. Po kapkách se přidával roztok ethylesteru kyseliny 2,3-dibromo-propionové (11,82 ml, 0,0813 mol) v benzenu (50 ml). Roztok se refluxoval přes noc a monitoroval analýzou TLC (20% směs ethylacetát/hexan). Reakční směs se ochladila na pokojovou teplotu, potom se zfiltrovala a promyla benzenem. Filtrát se zkoncentroval, potom se čistil kolonovou chromatografií (15% směs ethylacetát/hexan). Produkt se izoloval ve formě oleje (25,42 g, 0,0752 mol, 92 %).

Hodnota MS: vypočtená: 338,20, nalezená: 339,2

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1,23 (t,3H), 2,48 (m,3H), 2,62 (m,1H), 2,73 (m,1H), 3,07 (m,1H), 3,30 (m,1H), 3,42 (d,1H), 3,56 (m,2H), 3,91 (d,1H), 4,17 (m,2H), 7,27 (m,10H).

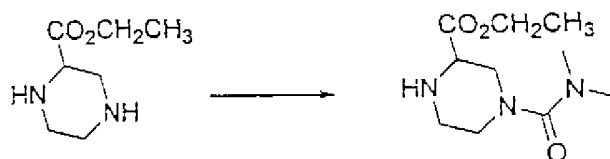
Krok 2

V třepací nádobě podle Parra se sloučil ester (25,43 g, 0,075 mol) a methanol (125 ml). Nádoba se propláchla argonem a přidal se katalyzátor paládium (5 % na uhlíku, 2,5 g). Systém se třepal pod atmosférou vodíku přes noc. Analýzou TLC (20% směs ethylacetát/hexan) se zjistilo ukončení reakce. Reakční směs se filtrovala vrstvou celitu a promyla methanolem. Filtrát se zkoncentroval a produkt se izoloval ve formě pevné látky (11,7 g, 0,07 mol, 98 %).

Hodnota MS: vypočtená: 158,11, nalezená: 159,2

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1,27 (t,3H), 2,70 (m,4H), 2,96 (m,1H), 3,13 (dd,1H), 3,43 (dd,1H), 4,18 (m,2H).

Preparativní příklad 102



Ethylester kyseliny piperazin-2-karboxylové (3,11 g, 0,0197 mol), diisopropylethylamin (5,15 ml, 0,0296 mol) a methylenchlorid (200 ml) se sloučily v baňce s kulatým dnem. Zatímco se roztok míchal při pokojové teplotě, po kapkách se přidával roztok N,N-dimethylkarbamoylchloridu (1,81 ml, 0,0197 mol) v methylenchloridu (20 ml). Reakční směs se míchala jednu hodinu. Potom se reakční směs zkoncentrovala a přivedla do dalšího kroku bez dalšího čištění (99% výtěžek).

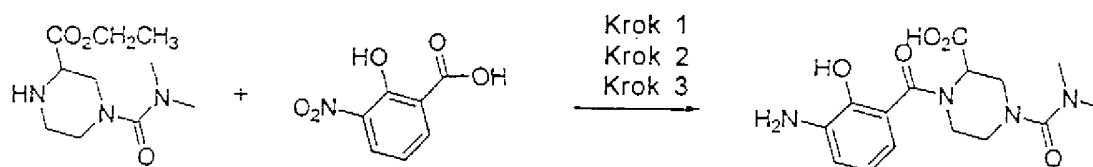
Hodnota MS: vypočtená: 229,14, nalezená: 230,1

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1,30 (t,3H), 2,85 (s,6H), 3,10 (m,3H), 3,31 (m,2H), 3,60 (m,2H), 4,21 (q,2H).

Preparativní příklad 103-104

Způsobem, popsaným v příkladu 102, se níže uvedené produkty vyrobily za použití průmyslově dostupného a uvedeného chloridu a ethylesteru kyseliny piperazin-2-karboxylové z příkladu 101.

Příklad ³	Chlorid	Produkt	1. Výtěžek (%) 2. $(\text{M}+1)^+$
103			1. 99% 2. 237.1
104			1. 62% 2. 253.1

Preparativní příklad 105Krok 1

Kyselina 3-nitrosalicylová (3,61 g, 0,0197 mol), DCC (2,03 g, 0,0099 mol) a ethylacetát (130 ml) se sloučily v baňce s kulatým dnem a roztok se míchal 15 minut. Přidal se ethylester kyseliny 4-dimethylkarbamoyl-piperazin-2-karboxylové (4,51 g, 0,0197mol) a reakční směs se míchala 72 hodin. Reakční směs se zkoncentrovala a potom rozpustila v dichlormethanu. Organická fáze se promyla jednou 0,1N roztokem hydroxidu sodného. Vodná fáze se zpětně extrahovala jednou dichlormethanem. Vodná fáze se okyselila a promyla třikrát ethylacetátem. Vodná fáze se zkoncentrovala a čistila kolonovou chromatografií (5% směs methanol/DMC).

Hodnota MS: vypočtená: 394,15, nalezená: 395,0

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1,32 (t,3H), 2,86 (m,7H), 3,15 (m,1H), 3,51 (m,4H), 4,24 (m,3H), 7,15 (m,1H), 7,66 (m,1H), 8,20 (m,1H), 10,86 (bs,1H).

Krok 2

Ethylester kyseliny 4-dimethylkarbamoyl-1-(2-hydroxy-3-nitro-benzoyl)-piperazin-2-karboxylové (0,80 g, 0,002 mol) a methanol (50 ml) se sloučily v baňce s kulatým dnem. Systém se propláchl argonem. Do roztoku se přidalo 5% paládium na uhlíku (~100 mg). Baňka se propláchl vodíkem a míchala přes noc. Reakční směs se zfiltrvala vrstvou celitu a promyla methanolem. Materiál se zkoncentroval, potom se čistil kolonovou chromatografií (6% směs methanol/DMC). Produkt se izoloval (0,74 g, 0,002 mol, 100 %).

Hodnota MS: vypočtená: 364,17, nalezená: 365,1

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1,27 (t,3H), 2,85 (m,8H), 3,18 (1H), 3,45 (m,3H), 4,19 (m,3H), 3,90 (m,3H).

Krok 3

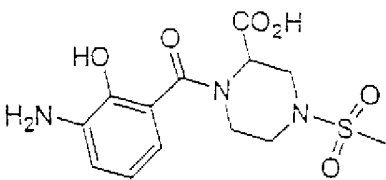
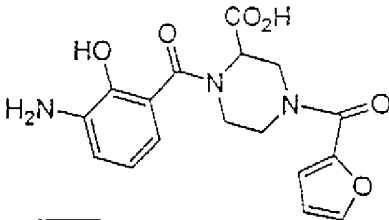
V roztoku dioxanu (10 ml) a vody (10 ml) se suspendoval ethylester kyseliny 1-(3-amino-2-hydroxy-benzoyl)-4-dimethylkarbamoyl-piperazin-2-karboxylové (0,74 g, 0,002 mol). Přidal se hydroxid lithný (0,26 g, 0,0061 mol) a směs se míchala dvě hodiny. Roztok se okyselil na hodnotu $\text{pH} = 6$ 3N HCl, potom se extrahoval butanolem. Extrakty se spojily, sušily nad síranem sodným a koncentrovaly.

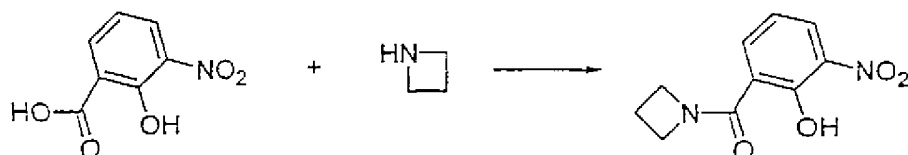
Hodnota MS: vypočtená: 336,14, nalezená: 337,1

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 2,86 (m,7H), 3,23 (m,3H), 3,54 (m,3H), 6,92 (m,2H), 7,23 (m,1H).

Preparativní příklad 106-107

Způsobem, popsaným v příkladu 105, se vyrobily produkty, uvedené v tabulce níže, za použití aminu z uvedeného preparativního příkladu a kyseliny 3-nitro-salicylové.

Příklad	Anilin	Produkt	1. Výtěžek (%) 2. $(\text{M}+1)^+$ 3. Poznámka
106	103		1. 91 % 2. Nesledováno 3. Raneyův nikl, použitý v kroku 2
107	104		1. 24 % 2. 360,0 3. PyBrOP/DIEA v DCM, použitý pro krok 1

Preparativní příklad 108Krok A

Kyselina 3-nitrosalicylová (1,0 g, 5,5 mmol) se rozpustila v ethylacetátu (20 ml). Přidal se 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (0,568 g, 2,8 mmol) a směs se míchala přibližně 10 minut a ochladila na teplotu 0 °C. Během této doby se vytvořila sraženina. Přidal se azetidin (0,39 ml, 5,8 mmol) a reakční směs se míchala přes noc a zahřála na pokojovou teplotu. Potom se reakční směs ochladila na teplotu 0 °C a zfiltrovala. Jímaná pevná fáze se promyla studeným ethylacetátem. Filtrát se zkoncentroval a čistil kolonovou chromatografií (80% směs EtOAc/Hex) za vzniku produktu (476 mg, 39,0 %).

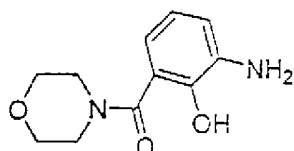
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,40 (m, 2H), 4,38 (m, 4H), 6,97 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 12,88 (m, 1H) ppm.

Krok B

Nitrosloučenina (0,48 g, 2,1 mmol) z preparativního příkladu 32, krok A, se rozpustila v methanolu (25 ml) a roztok se míchal a 10% Pd/C pod atmosférou plynného vodíku přes noc. Reakční směs se filtrovala vrstvou celiku, filtrát se zkoncentroval ve vakuu za vzniku produktu (344 mg, 90 %).

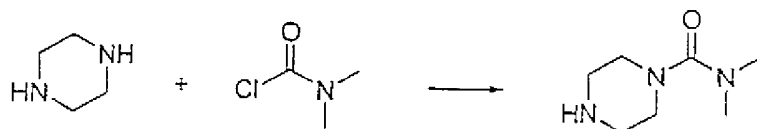
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,52 (m,2H), 4,57 (bs,4H), 6,75 (m,1H), 6,90 (m,2H), 12,71 (bs,1H) ppm.

Preparativní příklad 109



V podstatě stejným způsobem, popsaným ve výše uvedeném preparativním příkladu 108, se získá morfolino-aminový produkt.

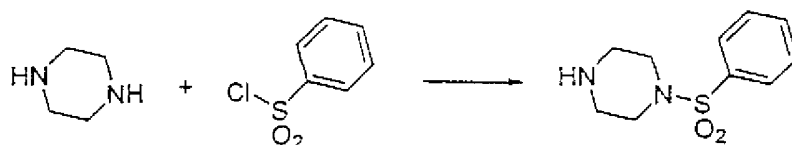
Preparativní příklad 110



Piperazin (4,9 g, 0,057 mol) se rozpustil v dichlormethanu (100 ml). Do roztoku se při pokojové teplotě po kapkách přidal N,N'-dimethylkarbamoylchlorid (1,0 ml, 0,011 mol). Reakční směs se míchala jednu hodinu. Potom se přidal 1N roztok hydroxidu draselného (200 ml). Vrstvy se oddělily a vodná vrstva se extrahovala třikrát dichlormethanem. Organické frakce se spojily a sušily nad síranem sodným. Filtrací a koncentrací vznikl bez dalšího čištění produkt ve formě oleje (1,16 g, 13 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 1,95 (s,1H), 2,83 (s,6H), 2,86 (m,4H), 3,20 (m,4H).

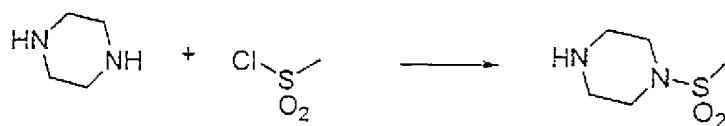
Hodnota MS: vypočtená 157,12; nalezená 158,1

Preparativní příklad 111

V 1N HCl (100 ml) se rozpustil piperazin (4,9 g, 0,057 mol). Do roztoku se při pokojové teplotě po kapkách přidal roztok fenylsulfonylchloridu (1,45 ml, 0,011 mol) v acetonitrilu (25 ml). Reakční směs se míchala 30 minut. Potom se reakční směs extrahovala dvakrát ethylacetátem. Roztok se potom upravil bazicky 1 N roztokem hydroxidu draselného a extrahoval třikrát dichlormethanem. Dichlormethanové frakce se spojily a sušily nad síranem hořečnatým. Filtrací a koncentrací vznikl bez dalšího čištění produkt ve formě pevné látky (1,22 g, 9,4 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 2,94 (m, 8H), 7,56 (m, 3H), 7,76 (m, 2H).

Hodnota MS: vypočtená 226,08; nalezená 227,1

Preparativní příklad 112

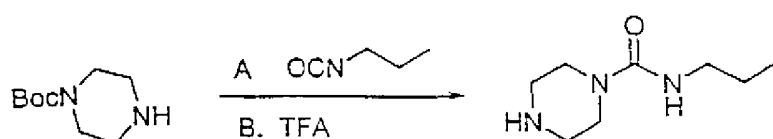
Piperazin (4,9 g, 0,057 mol) se rozpustil v dichlormethanu (100 ml). Do roztoku se při pokojové teplotě po kapkách přidal methansulfonylchlorid (0,85 ml, 0,011 mol). Reakční směs se míchala 30 minut. Potom se přidal 1N roztok hydroxidu draselného (200 ml). Vrstvy se oddělily a vodná vrstva se

extrahovala třikrát dichlormethanem. Organické frakce se spojily a sušily nad síranem sodným. Filtrací a koncentrací vznikl bez dalšího čištění produkt ve formě pevné látky (1,07 g, 11 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 1,75 (s,1H), 2,78 (s,3H), 2,97 (m,4H), 3,20 (m,4H).

Hodnota MS: vypočtená 164,06; nalezená 165,1

Preparativní příklad 113



Krok A

Boc-piperazin (3,0 g, 0,0161 mol) se rozpustil v dichlormethanu (100 ml). Do roztoku se při pokojové teplotě přidal propylisokyanát (1,51 ml, 0,0161 mol). Reakční směs se míchala přes noc. Potom se reakční směs zředila 1N roztokem hydroxidu draselného (200ml) a extrahovala šestkrát dichlormethanem. Organické frakce se spojily a sušily nad síranem hořečnatým. Filtrací a koncentrací vznikl produkt ve formě pevné látky.

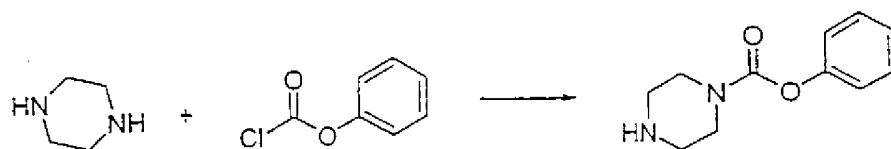
Krok B

Produkt z výše uvedeného kroku A se rozpustil v 30% roztoku kyselina trifluoroctová/dichlormethan a směs se míchala přes noc. Potom se do reakční směsi přidal 1N roztok hydroxidu draselného (200 ml). Vodná vrstva se extrahovala celkem šestkrát dichlormethanem. Organické frakce se spojily a sušily nad síranem sodným. Filtrací a koncentrací vznikl produkt (1,37 g, 50 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 0,92 (t,3H), 1,52 (m, 2H), 2,89 (m,4H), 3,01 (s,1H), 3,18 (m,2H), 3,37 (m,4H), 4,61 (bs,1H).

Hodnota MS: vypočtená 171,14; nalezená 172,0

Preparativní příklad 114



Piperazin (4,9 g, 0,0569 mol) se rozpustil v 1N HCl (70 ml). Do roztoku se při pokojové teplotě po kapkách přidal roztok fenylchlorformátu (1,43 ml, 0,0114 mol) v acetonitrilu (25 ml). Reakční směs se míchala 30 minut. Potom se reakční směs extrahovala dvakrát ethylacetátem. Roztok se potom upravil bazicky 1N roztokem hydroxidu draselného a extrahoval třikrát dichlormethanem. Dichlormethanové frakce se spojily a sušily nad síranem hořečnatým. Filtrací a koncentrací vznikl bez dalšího čištění produkt ve formě pevné fáze (2,12 g, 18 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 1,78 (s,1H), 2,91 (m,4H), 3,59 (m,4H), 7,11 (2H), 7,19 (m,1H), 7,36 (m,2H).

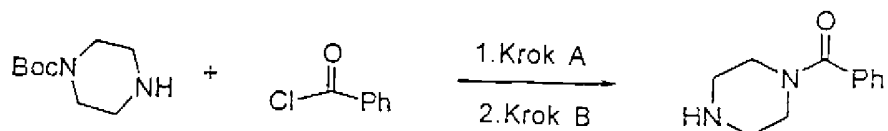
Hodnota MS: vypočtená 206,24; nalezená 207,1

Preparativní příklad 115-117

Způsoby, popsány pro příklad 112, se vyrobily produkty uvedené v tabulce níže za použití průmyslově dostupného chloromravenčanu a piperazinu.

Příklad	Chloroformat	Produkt	1. Výtěžek (%) 2. (M+1) ⁺
115			1. 54% 2. 144.9
116			1. 17% 2. 173.0
117			1. 69% 2. 173.0

Preparativní příklad 118



Krok A

Boc-Piperazin (3,01 g, 0,0161 mol) se rozpustil v dichlormethanu (100 ml) společně s diisopropylethylaminem (5,61 ml, 0,0322 mol). Do roztoku se při pokojové teplotě po kapkách přidal benzoylchlorid (1,87 ml, 0,0161 mol). Reakční směs se míchala několik hodin. Potom se reakční směs zkoncentrovala a produkt se čistil kolonovou chromatografií (10% MeOH/DCM). Produkt chráněný skupinou Boc se izoloval ve formě pevné látky (5,21 g).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 1,47 (s,9H), 3,45 (m,8H), 7,41 (m,5H).

Hodnota MS: vypočtená 290,16; nalezená 290,8

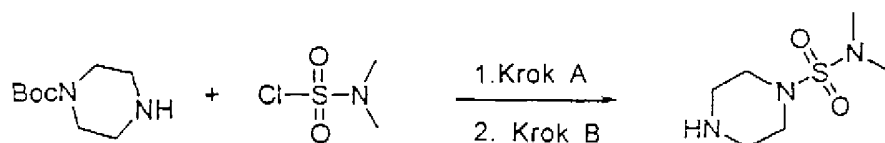
Krok B

Produkt z výše uvedeného kroku A se rozpustil v 50% roztoku kyselina trifluorocotvá/dichlormethan a roztok se míchal přes noc. Potom se reakční směs zředila 1N roztokem hydroxidu draselného (200 ml) a organická vrstva se oddělila. Vodná fáze se potom extrahovala šestkrát dichlormethanem. Organické frakce se spojily a sušily nad síranem hořečnatým. Filtrací a koncentrací vznikl produkt (2,93 g).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 1,92 (s,1H), 2,87 (m,4H), 3,52 (m,4H), 7,39 (s,5H).

Hodnota MS: vypočtená 190,11; nalezená 191,1

Preparativní příklad 119



Krok A

Boc-Piperazin (3,0 g, 0,0161 mol) se rozpustil v dichlormethanu (100 ml) společně s diisopylethylaminem (3,1 ml, 0,0177 mol). Do roztoku se při pokojové teplotě po kapkách přidal N,N'-dimethylsulfamoylchlorid (1,73 ml, 0,0161 mol). Reakční směs se míchala několik hodin. Potom se reakční směs zředila vodou (100ml). Vrstvy se oddělily a vodná vrstva se extrahovala šestkrát dichlormethanem. Organické frakce se spojily a sušily nad síranem hořečnatým. Filtrací a koncentrací vznikl bez dalšího čištění produkt ve formě pevné fáze (4,53 g).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 1,47 (s,9H), 2,84 (s,6H), 3,21 (m,4H), 3,48 (m,4H).

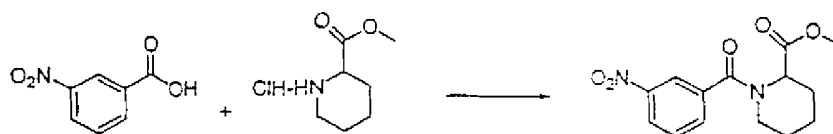
Hodnota MS: vypočtená 293,14; nalezená 194,1 (M-Boc)⁺

Krok B

Produkt z výše uvedeného kroku A se rozpustil v 30% roztoku kyselina trifluoroctová/dichlormethan a roztok se míchal přes noc. Potom se reakční směs zředila vodou a použil se 1N roztok hydroxidu draselného, aby se vodná vrstva upravila mírně bazicky. Vodná vrstva se extrahovala celkem sedmkrát dichlormethanem. Organické frakce se spojily a sušily nad síranem sodným. Filtrací a koncentrací vznikl produkt (2,96 g).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 2,03 (s,1H), 2,83 (s,6H), 2,92 (m,4H), 3,23 (m,4H).

Hodnota MS: vypočtená 193,09; nalezená 194,1

Preparativní příklad 120Krok A

V podstatě stejným způsobem, který je popsán v preparativním příkladu 105, krok 1, se za použití kyseliny 3-nitrobenzoové místo kyseliny 3-nitrosalicylové vyrobí methylesterový produkt.

Krok B

Methylester (1,79 g, 6,1 mmol) z výše uvedeného kroku A se rozpustil ve směsi dioxan/voda (20 ml/15 ml) při pokojové teplotě. Do roztoku se přidal hydroxid lithný (0,258 g, 6,2 mmol). Po několika hodinách se přidal další hydroxid lithný (0,128 g, 3,0 mmol) a reakční směs se míchala další hodinu. Potom se reakční směs zkoncentrovala a následně pohltila ve vodě. Roztok se extrahoval dvakrát etherem. Vodná fáze se potom okyselila a extrahovala třikrát ethylacetátem. Organické frakce se potom sušily nad síranem sodným, filtrovaly a koncentrovaly. Produkt se izoloval kolonovou chromatografií (95 % EtOAc/Hex, 0,05% HOAc) za vzniku produktu (1,66 g, 98 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1,49 (m,2H), 1,68 (m,1H), 1,82 (m,2H), 2,44 (m,1H), 3,32 (m,1H), 3,58 (m,1H), 5,57 (m,1H), 7,65 (m,1H), 7,80 (m,1H), 8,32 (m,2H), 10,04 (bs,1H) ppm.

Krok C



Nitrosloučenina se rozpustila v přebytku methanolu (20 ml) a roztok se pokryl vrstvou argonu. Přidalo se (katalyticky) 5% paládium na aktivním uhlí a k baňce se připevnil vodíkový balon. Atmosféra systému se propláchla ve vakuu a nahradila vodíkem. Tento krok se opakoval celkem třikrát. Reakční směs se potom míchala pod vodíkem přes noc. Potom se balon odstranil a roztok se filtroval vrstvou celitu a následně několikrát propláchl methanolem. Filtrát se zkoncentroval a sušil ve vakuu za vzniku požadovaného anilinového produktu (1,33 g, 90 %).

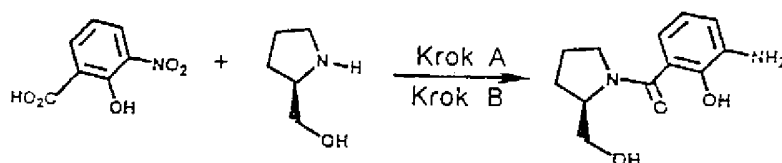
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1,40 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 6,12 (bs, 2H), 6,75 (m, 2H), 7,12 (m, 1H) ppm.

Hodnota MS: vypočtená 248; nalezená 249,1 ($\text{M}+1$) $^+$

Preparativní příklad 121-123

Způsobem, popsaným v preparativním příkladu 120, ale za použití průmyslově dostupného aminu a uvedené kyseliny benzoové, se získaly produkty, uvedené v tabulce níže.

Př.	Karboxylová kyselina	Amin	Produkt	1. Výtěžek (%) 2. ($\text{M}+1$) $^+$ 3. Note
121				1. 21% 2. 251.0
122				1. 21% 2. 265.0 3. Skipped step B
123				1. 15% 2. 264.0 3. Skipped step B

Preparativní příklad 124Krok A

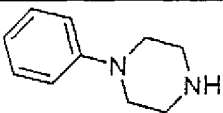
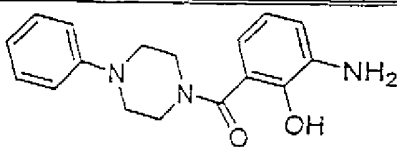
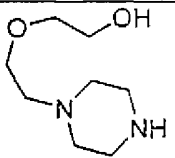
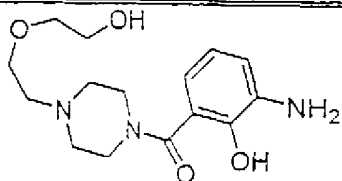
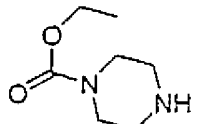
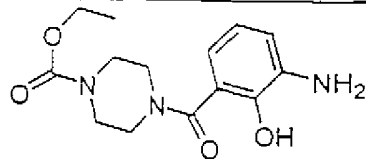
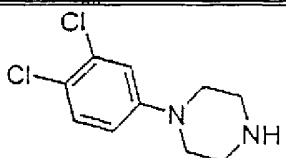
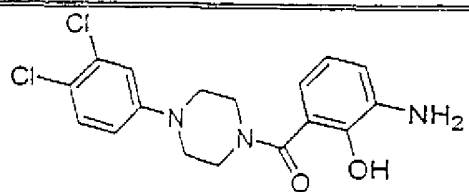
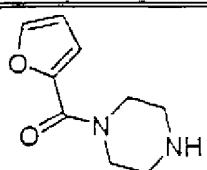
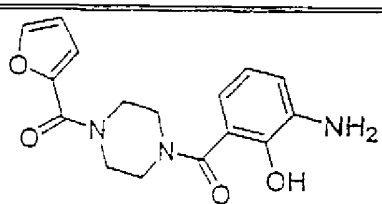
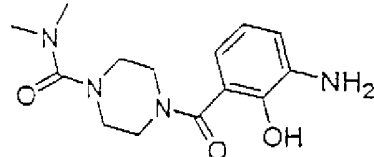
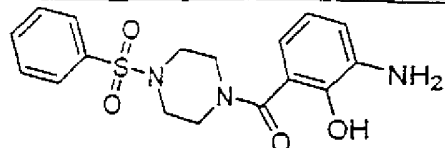
Kyselina 3-nitrosalicylová (500 mg, 2,7 mmol), 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (DCC) (563 mg) a ethylacetát (10 ml) se sloučily a míchaly 10 minut. Přidal se (R)-(-)-2-pyrrolidinmethanol (0,27 ml) a výsledná suspenze se míchala při pokojové teplotě přes noc. Pevná fáze se zfiltrovala a filtrát se zkoncentroval a přímo čistil nebo promyl 1N NaOH. Vodná fáze se okyselila a extrahovala ETOAc. Výsledná organická fáze se sušila nad bezvodým MgSO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu. Čištěním zbytku preparativní destičkovou chromatografií (silikagel, 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ nasycená AcOH) vznikla požadovaná sloučenina (338 mg, 46 %, $\text{MH}^+ = 267$).

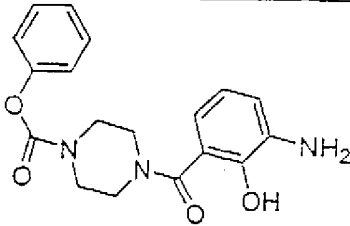
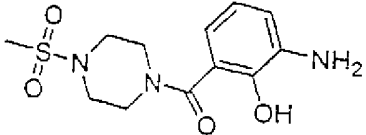
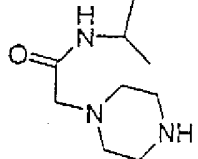
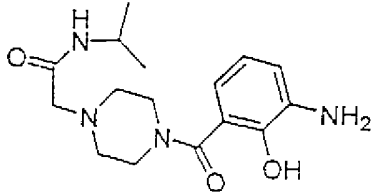
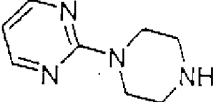
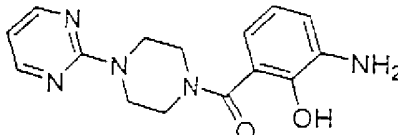
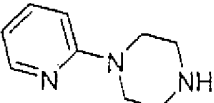
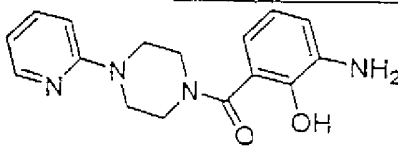
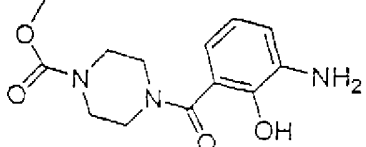
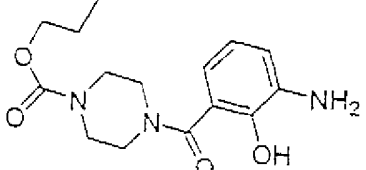
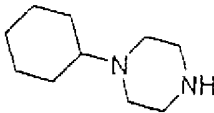
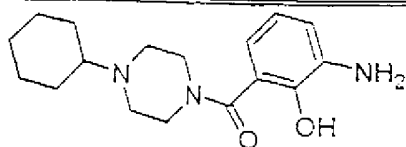
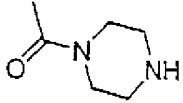
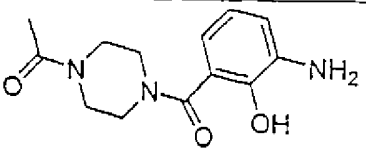
Krok B

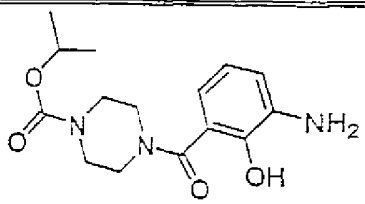
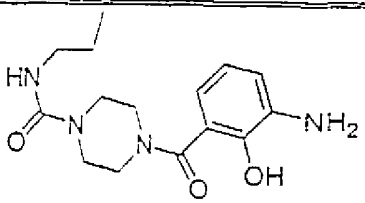
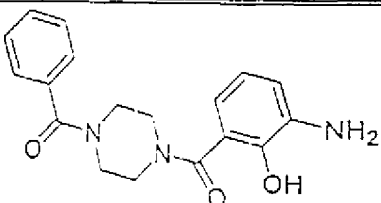
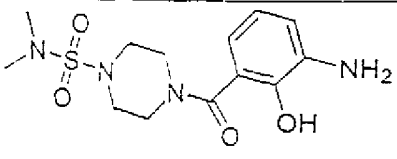
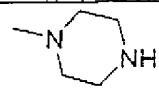
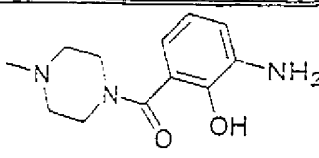
Produkt z výše uvedeného kroku A se míchal s 10% Pd/C pod atmosférou plynného vodíku přes noc. Reakční směs se filtrovala vrstvou celitu, filtrát se zkoncentroval ve vakuu a výsledný zbytek se čistil kolonovou chromatografií (silikagel, 4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ nasycená NH_4OH) za vzniku produktu (129 mg, 43 %, $\text{NH}^+ = 237$).

Preparativní příklady 125-145

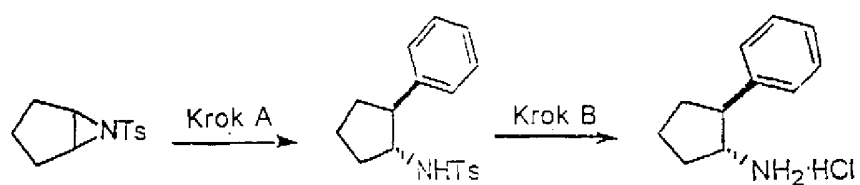
Způsobem, popsáním pro preparativní příklad 124, ale za použití průmyslově dostupného aminu nebo aminu z uvedeného preparativního příkladu a kyseliny 3-nitrosalicylové, se získaly produkty, uvedené v tabulce níže.

Př.	Amin prům.dostupný/ z prep.př.	Produkt	1. Výtěžek (%) 2. (M+1) ⁺
125			1. 37% 2. 298.1
126			1. 31% 2. 310.1
127			1. 68% 2. 294.1
128			1. 54% 2. 365.9
129			1. 45% 2. 316.1
130	110		1. 59% 2. 293.1
131	111		1. 32% 2. 362.0

132	114		1. 36% 2. 342.0
133	112		1. 65% 2. 300.0
134		 	1. 48% 2. 321.1
135		 	1. 50% 2. 300.1
136		 	1. 56% 2. 299.2
137	115		1. 79% 2. 280.1
138	116		1. 64% 2. 307.1
139		 	1. 73% 2. 304.2
140		 	1. 34% 2. 264.0

141	117		1. 40% 2. 307.1
142	113		1. 91% 2. 307.1
143	118		1. 9.0% 2. 326.0
144	119		1. 42% 2. 329.0
145			1. 6.5% 2. 236.1

Preparativní příklad 146



Krok A

Do roztoku tosylaziridinu [*J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6844-6845] (0,5 g, 2,1 mmol) a $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (55 mg, 0,21 mmol) v THF (5 ml) se po kapkách 20 minut při teplotě 0 °C přidával PhMgBr (3,5 ml, 3,0 M v THF) zředěný THF (8 ml). Výsledný roztok se nechal postupně zahřívát na pokojovou teplotu a míchal se 12 hodin. Přidal se nasycený vodný roztok NH_4Cl (5 ml) a směs se extrahovala Et_2O (3 x 15 ml). Organické vrstvy se spojily, promyly solným roztokem (1 x 10 ml), sušily (MgSO_4) a koncentrovaly za sníženého tlaku. Surový zbytek se čistil preparativní TLC elucí směsí hexan/ EtOAc (4:1) za vzniku 0,57 g (86% výtěžek) pevné látky. Vyčištěný tosylamin se použil přímo v dalším kroku.

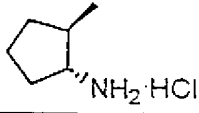
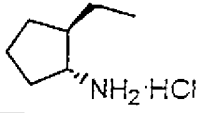
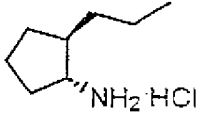
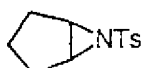
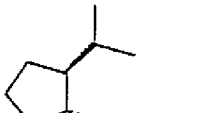
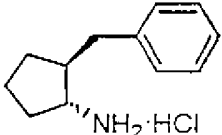
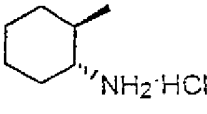
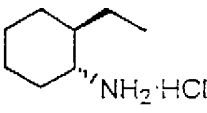
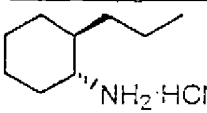
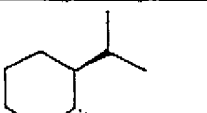
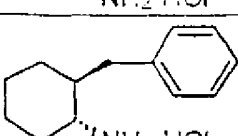
Krok B

Do roztoku tosylaminu (0,55 g, 1,75 mmol) v NH_3 (20 ml) se při teplotě -78 °C přidal sodík (0,40 g, 17,4 mmol). Výsledný roztok se míchal při teplotě -78 °C 2 hodiny, načež se směs upravila pevným NH_4Cl a nechala zahřát na pokojovou teplotu. Jakmile se odpařil NH_3 , směs se rozdělila mezi vodu (10 ml) a CH_2Cl_2 (10 ml). Vrstvy se oddělily a vodná vrstva se extrahovala CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Organické vrstvy se spojily, sušily (NaSO_4) a zkoncentrovaly za sníženého tlaku na objem ~ 20 ml. Přidal se 4N HCl v dioxanu (5 ml) a směs se míchala 5 minut. Směs se zkoncentrovala za sníženého tlaku a výsledný surový zbytek rekrystalizoval ze směsí $\text{EtOH}/\text{Et}_2\text{O}$ za vzniku 0,30 g (87% výtěžek) pevné látky.

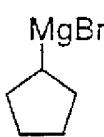
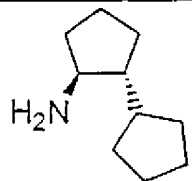
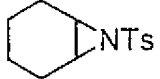
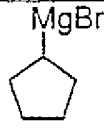
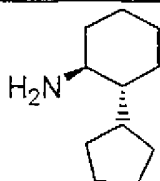
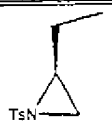
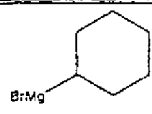
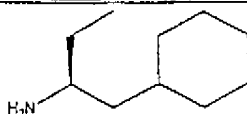
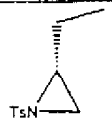
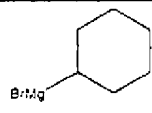
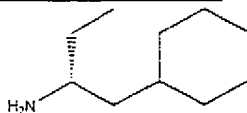
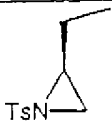
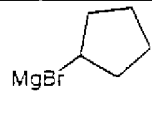
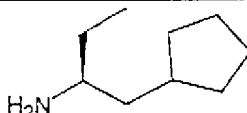
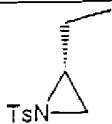
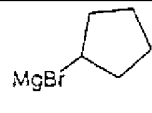
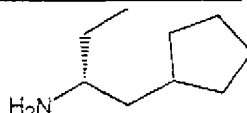
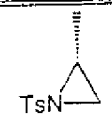
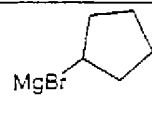
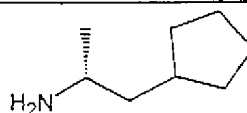
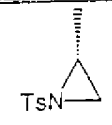
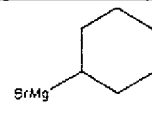
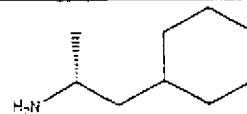
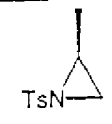
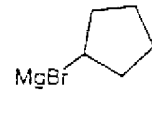
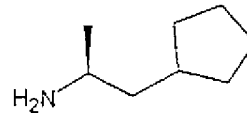
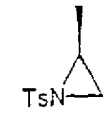
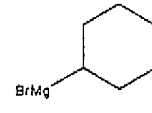
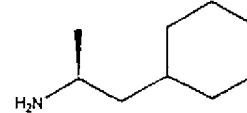
Preparativní příklady 147-156.10

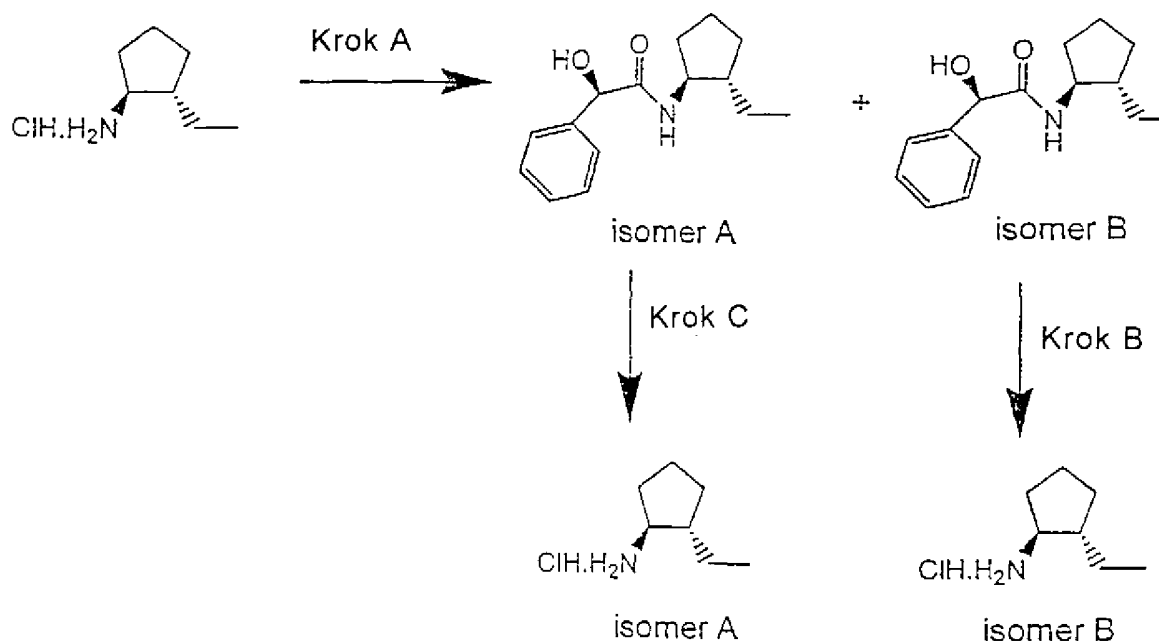
Způsoby, uvedenými v preparativním příkladu 146, ale za použití požadovaných tosylaziridinů a Grignardových činidel uvedených v tabulce níže, se získaly následující racemické aminové hydrochloridy jako produkty.

19.12.03

Prep.př.	Tosylaziridin	Grignardovo činidlo	Amin hydrochlorid	1. Výtěžek (%)
147		MeMgBr		1. 19%
148		EtMgBr		1. 56%
149		<i>n</i> -PrMgBr		1. 70%
150		<i>i</i> -PrMgCl		1. 41%
151		BnMgCl		1. 61%
152		MeMgBr		1. 61%
153		EtMgBr		1. 66%
154		<i>n</i> -PrMgBr		1. 80%
155		<i>i</i> -PrMgBr		1. 27%
156		BnMgCl		1. 79%

19.12.03

156.1				52%
156.2				49%
156.3				61%
156.4				57%
156.5				64%
156.6				64%
156.7				45%
156.8				23%
156.9				40%
156.10				15%

Preparativní příklad 156.11Krok A

Do roztoku aminu (118 mg) z preparativního příkladu 148 v CH_2Cl_2 (10 ml) se přidal triethylamin (120 μl), kyselina R-mandlová (164 mg), DCC (213 mg) a DMAP (8,8 mg) a nechal míchat 40 hodin. Směs se zředila CH_2Cl_2 a promyla nasyceným roztokem chloridu amonného, sušila nad Na_2SO_4 , filtrovala a zkoncentrovala ve vakuu. Surový materiál se čistil preparativní destičkovou chromatografií (Hex/EtOAc 4:1) za vzniku obou izomerů (A, 86 mg, 45 %) (B, 90 mg, 48 %).

Krok B

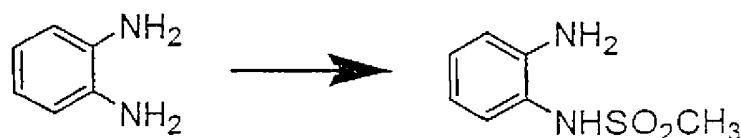
Do výše uvedeného izomeru B (90 mg) v dioxanu (5 ml) se přidala 6M H_2SO_4 (5 ml). Reakční směs se zahřála na teplotu 80 °C přes víkend. Přidal se 2M NaOH, aby se reakční směs bazifikovala, a směs se extrahovala etherem. Etherová vrstva se promyla solným roztokem, sušila nad Na_2SO_4 , filtrovala a zkoncentrovala ve vakuu. Zbytek se míchal ve 4N HCl v dioxanu 30 minut, směs se zkoncentrovala ve vakuu a rekrystalizovala v EtOH/ether za vzniku 55 mg produktu (98 %).

Krok C

Izomer A (86 mg) reagoval způsobem, uvedeným v kroku B výše, za vzniku aminové soli.

Preparativní příklad 156.12

Výše uvedená nitrosloučenina se redukovala způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 2, krok B.

Preparativní příklad 156.13

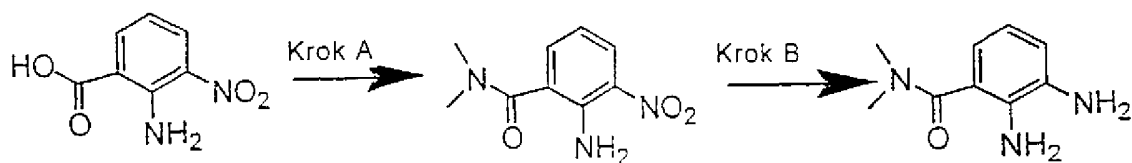
Do roztoku 1,2-fenyldiaminu (1,5 g) v CH_2Cl_2 (30 ml) se při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ přidal TEA (2,91 ml) a následně se po kapkách přidával MeSO_2Cl (1,07 ml). Směs se nechala zahřát na pokojovou teplotu a míchat přes noc. Přidala se 1M HCl a vrstvy se oddělily. Vodná fáze se upravila na hodnotu $\text{pH} = 11$ pevným NaOH, extrahovala CH_2Cl_2 . Bazifikovaná vodná vrstva se potom neutralizovala za použití 3N HCl a extrahovala CH_2Cl_2 , sušila Na_2SO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku 1,8 g produktu (71 %).

Preparativní příklad 156.14

Výše uvedená sloučenina se vyrobila za použití způsobu, uvedeného v preparativním příkladu 156.13, ale za použití PhSO_2Cl .

Preparativní příklad 156.15

Nitrosloučenina se redukovala podobným způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 2, krok B.

Preparativní příklad 156.16

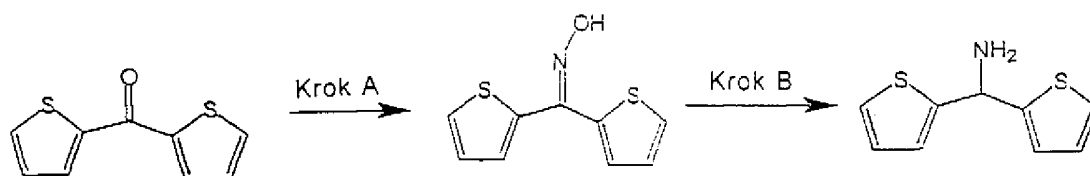
Krok A

Známa výše uvedená kyselina (410 mg) (*J. Med. Chem.* **1996**, 34, 4654) reagovala způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 2, krok A, za vzniku 380 mg oleje (80 %)

Krok B

Výše uvedený amid (200 mg) reagoval způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 2, krok B, za vzniku 170 mg oleje (100 %).

Preparativní příklad 156.17



Krok A

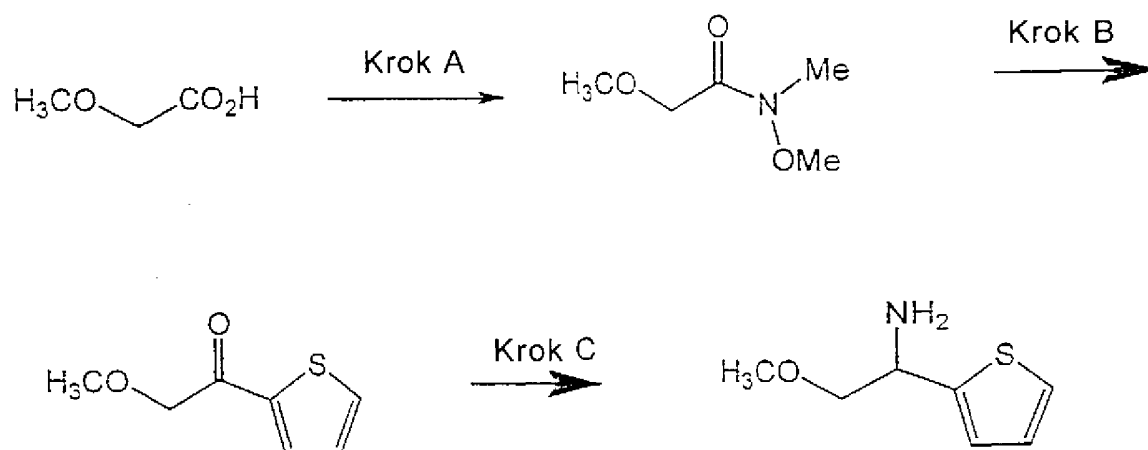
Do roztoku ketonu (500 mg) ve směsi EtOH/voda (3:1, 4 ml) se při pokojové teplotě přidal hydroxylamin hydrochlorid (214 mg) a následně NaOH za vzniku heterogenní směsi. Reakce nebyla úplná a tak se přidal další ekvivalent hydroxylamin hydrochloridu a směs refluxovala přes noc. Reakční směs se ochladila na teplotu 0 °C a upravila 3N HCl a extrahovala CH₂Cl₂, promyla solným roztokem, sušila nad Na₂SO₄, filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku 500mg produktu (92 %).

Krok B

Do roztoku oximu (300 mg) v THF (5 ml) se při teplotě 0 °C po částech přidával LiAlH₄ (266 mg). Heterogenní roztok se míchal při pokojové teplotě 14 hodin a potom refluxoval 8 hodin. Roztok se ochladil na teplotu 0 °C a do reakční směsi se přidala voda, 2M NaOH, voda a ether. Směs se zfiltrovala vrstvou celitu. Filtrát se upravil 3N HCl. Vodná vrstva se ochladila na teplotu

0 °C, bazifikovala pecičkami NaOH a extrahovala etherem. Etherová vrstva se sušila nad MgSO_4 , filtrovala a zkoncentrovala ve vakuu za vzniku produktu (143 mg, 69 %).

Preparativní příklad 156.18



Krok A

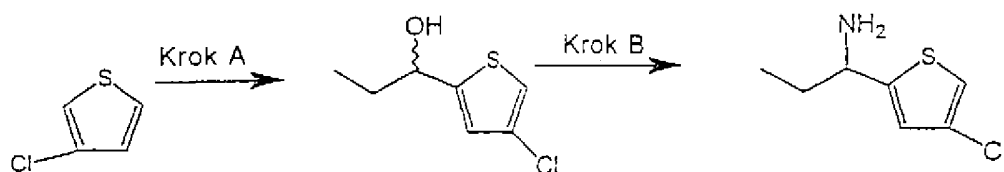
Kyselina methoxyoctová (14 ml) v CH_2Cl_2 (120 ml) a ochlazená v ledové vodní lázni se upravila DMF (0,9 ml) a oxalylchloridem (21 ml). Po míchání při pokojové teplotě přes noc se směs zkoncentrovala ve vakuu a opět rozpustila v CH_2Cl_2 (120 ml). Přidal se N-methyl-N-methoxylamin (20 g) a směs se míchala při pokojové teplotě přes noc. Filtrací a koncentrací ve vakuu vznikl požadovaný amid (21 g, 89 %).

Krok B

Do roztoku výše uvedeného amidu (260 mg) v THF (5 ml) se při teplotě $-78\text{ }^\circ\text{C}$ přidal roztok 2-thienyllithia (1M v THF, 2,15 ml). Roztok se míchal 2 hodiny při teplotě $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a zahříval na teplotu $-20\text{ }^\circ\text{C}$ další 2 hodiny. Reakční směs se prudce schladila nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahovala CH_2Cl_2 , promyla solným roztokem, sušila nad Na_2SO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku 250 mg produktu (82 %).

Krok C

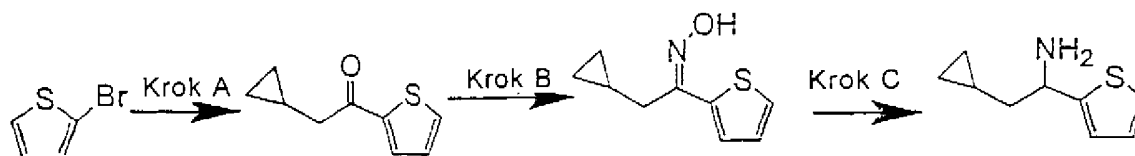
Výše uvedený keton (250 mg) reagoval způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 156.17, kroky A a B za vzniku 176 mg aminu (79 %).

Preparativní příklad 156.19Krok A

Do roztoku 3-chlorothiofenu (1,16 ml) v etheru (20 ml) se při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidal n-BuLi (2,5 M v hexanu, 5 ml). Po míchání roztoku při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 20 minut se po kapkách přidal propionaldehyd (0,82 ml) v etheru (20 ml) a směs se pomalu zahřívala na pokojovou teplotu. Reakční směs se prudce schladila nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahovala CH_2Cl_2 , promyla solným roztokem, sušila nad Na_2SO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku 1,37 g produktu (62 %).

Krok B

Alkohol z výše uvedeného kroku A reagoval způsobem, uvedenými v preparativním příkladu 75.75, kroky B a C za vzniku aminu.

Preparativní příklad 156.20Krok A

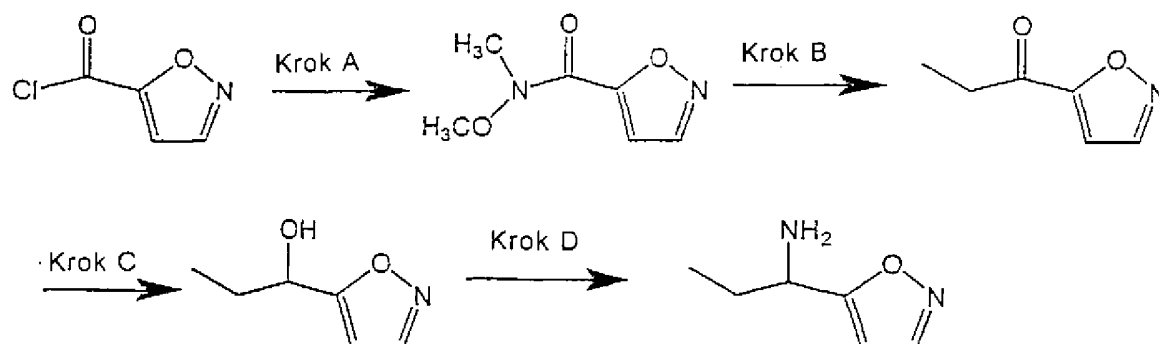
Do roztoku hořčíku ve formě kovu (360 mg) v THF (15 ml) se při teplotě 0 °C po kapkách 20 minut přidával 2-bromothiophen (1,45 ml) v THF (10 ml). Roztok se zahřival na pokojovou teplotu 3 hodiny, opět ochladil na teplotu 0 °C, načež se po kapkách přidával roztok cyklopropylacetonitrilu (1 g) v etheru (30 ml) injekční stříkačkou a směs se nechala zahřívát na pokojovou teplotu přes noc. Přidala se 3M HCl a směs se promyla CH_2Cl_2 . Vodná vrstva se bazifikovala pecičkami NaOH a extrahovala etherem, sušila Na_2SO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku 625 mg produktu (68 %).

Krok B

Keton reagoval způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 156.17, krok A, za vzniku oximu.

Krok C

Výše uvedený oxim reagoval způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 156,17, krok B, za vzniku aminu.

Preparativní příkladu 156.21Krok A

Do roztoku $\text{CH}_3\text{ONHCH}_3 \cdot \text{HCl}$ (780 mg) a chloridu kyseliny (1 g) v CH_2Cl_2 se při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ přidal suchý pyridin (1,35 ml) za vzniku heterogenní směsi. Roztok se zahřál na pokojovou teplotu a míchal přes noc. Do reakční směsi se přidala 1M HCl a organická vrstva se oddělila, promyla solným roztokem, sušila Na_2SO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku 1 g produktu (85 %).

Krok B

Do roztoku EtJ (614 μl) v etheru (5 ml) se při teplotě $-78\text{ }^\circ\text{C}$ po kapkách přidal t-BuLi (1,7M v pentanu, 9 ml). Směs se zahřívala na pokojovou teplotu 1 hodinu, ochladila na teplotu $-78\text{ }^\circ\text{C}$, přičemž se přidal amid (1 g) z kroku A v THF (4 ml) a směs se zahřívala na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$ dvě hodiny. Do reakční směsi se přidala 1M HCl a extrahovala CH_2Cl_2 , směs se promyla solným roztokem, sušila Na_2SO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku 500 mg produktu (63 %).

Krok C

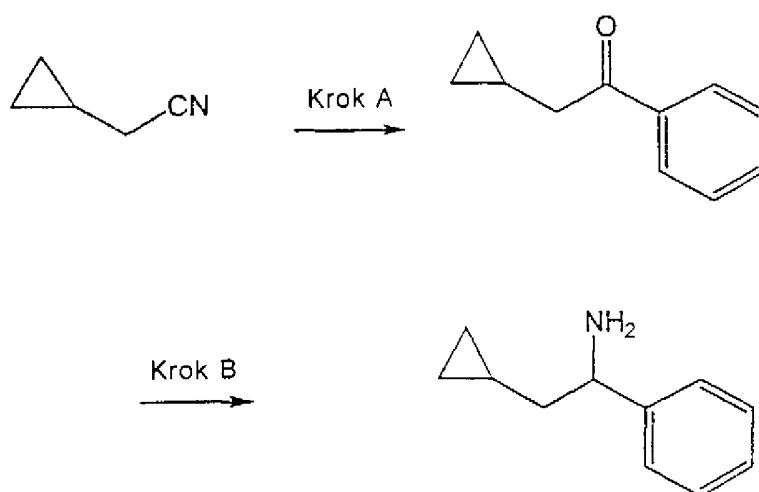
Do roztoku ketonu (800 mg) ve směsi THF/voda (10:1, 20 ml) se při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ po kapkách přidával borohydrid sodný (363 mg). Roztok se míchal 2 hodiny při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$. Směs se zkoncentrovala ve vakuu, zbytek se rozpustil

v CH_2Cl_2 , promyl 1N NaOH a solným roztokem, sušil Na_2SO_4 , filtroval a zkoncentroval ve vakuu za vzniku 560 mg produktu (69 %).

Krok D

Výše uvedený alkohol reagoval způsoby, uvedenými v preparativním příkladu 75.75, kroky B a C, za vzniku aminu (176 mg, 59 %).

Preparativní příklad 156.22

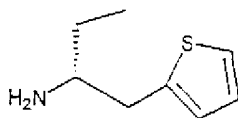


Krok A

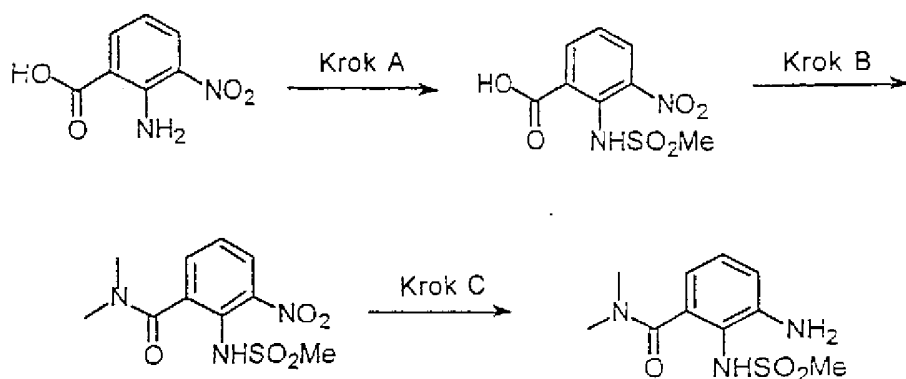
Cyklopropylacetonitril (12 mmol) v Et_2O (50 ml) se při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ upravil PhMgBr (14 mmol) a směs se míchala 2 hodiny při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$, potom při pokojové teplotě přes noc. Přidala se kyselina chlorovodíková (3 M) a po míchání dalších 12 hodin se směs extrahovala CH_2Cl_2 , promyla solným roztokem, sušila nad Na_2SO_4 , filtrovala a koncentrovala ve vakuu za vzniku požadovaného ketonu (1,34 g, 70 %).

Krok B

Způsoby, uvedenými v preparativním příkladu 156.20, kroky B a C, se vyrobil amin.

Preparativní příklad 156.23

Výše uvedený amin se vyrobil za použití způsobů, uvedených v patentovém spisu WO98/11064.

Preparativní příklad 157Krok A

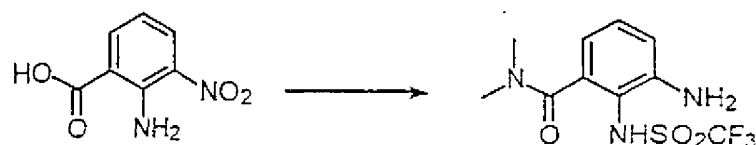
Použitím známé karboxylové kyseliny [J. Med. Chem. 1996, 39, 4654-4666] a jejím podrobením podmínkám, vycházejících z preparativního příkladu 112, se může vyrobit produkt.

Krok B

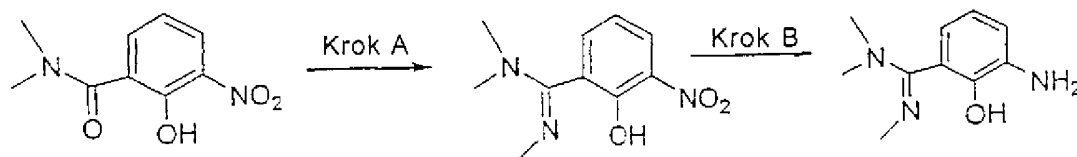
Podobným způsobem, použitým v preparativním příkladu 2, krok A, s výjimkou použití dimethylaminu a sloučeniny z výše uvedeného kroku A, se může vyrobit produkt.

Krok C

Podobným způsobem, použitým v preparativním příkladu 2, krok B, s výjimkou použití sloučeniny z výše uvedeného kroku B, se může vyrobit produkt.

Preparativní příklad 158

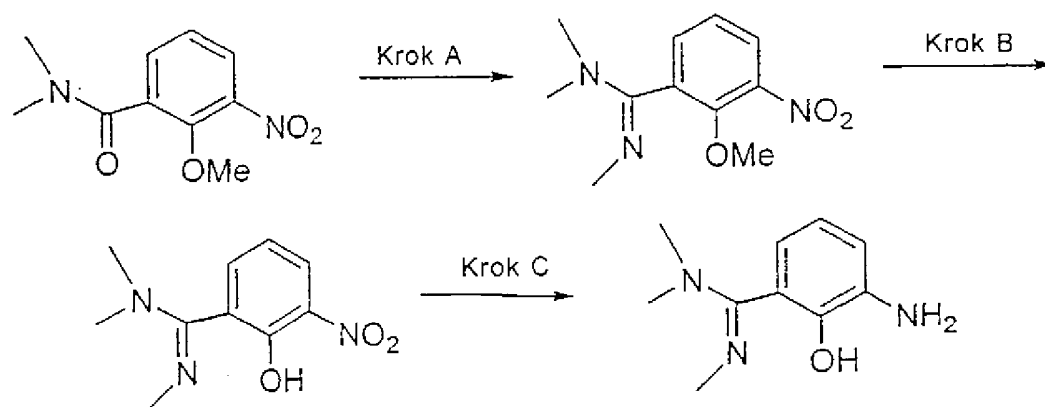
Podobným způsobem, použitým v preparativním příkladu 157, kroky A-C, s výjimkou použitá trifluoromethylsulfonylchloridu ve výše uvedeném kroku A, se může vyrobit produkt.

Preparativní příklad 500.1Krok A

Použitím nitroamidu z preparativního příkladu 13.3, krok A, se může vyrobit amidinová struktura podobným způsobem, uvedeným v *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41 (11), 1677-1680.

Krok B

Použitím produktu z kroku A a způsobu, uvedeného v preparativním příkladu 2, krok B, by se získal požadovaný amin-amidin.

Alternativní preparativní příklad 500.2Krok A

Úpravou nitroamidu z preparativního příkladu 13.3, krok B, POCl_3 a následně MeNH_2 , způsoby známými v oboru, by se získal požadovaný produkt.

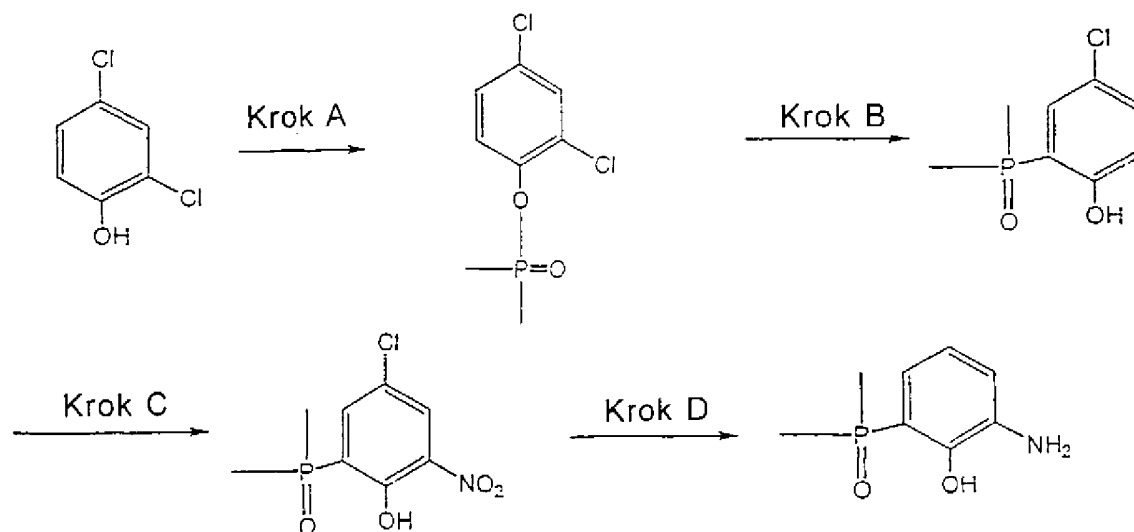
Krok B

Úpravou produktu z kroku A způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 13.3, krok E, by se získala požadovaná sloučenina.

Krok C

Použitím produktu z kroku B a způsobu, uvedeného v preparativním příkladu 2, krok B, by se získala požadovaná sloučenina.

Preparativní příklad 500.3

Krok A

Podobným způsobem, popsaným v *Zh. Obshch. Khim.*, 27, **1957**, 754, 757, a namísto použití 2,4-dichlorofenolu a chloridu kyseliny dimethylfosforové, by se získala požadovaná sloučenina.

Krok B

Podobným způsobem, popsaným v *J. Organomet. Chem.*; 317, **1986**, 11-22, by se získala požadovaná sloučenina.

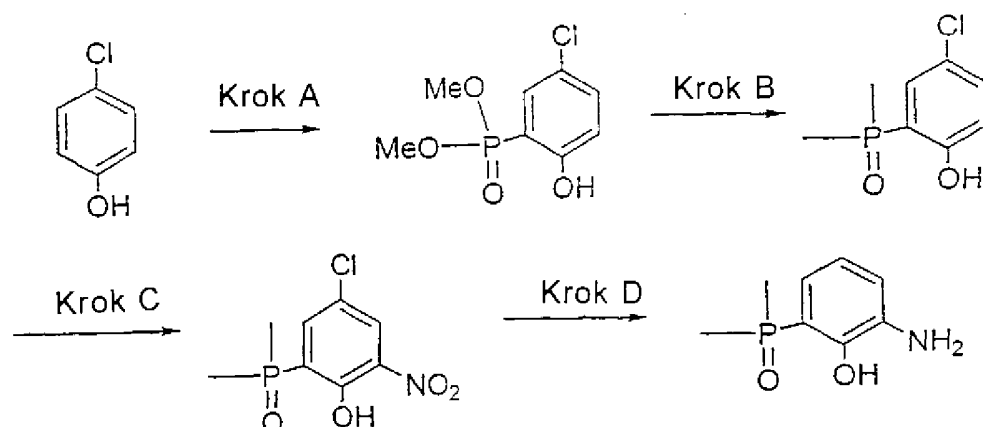
Krok C

Podobným způsobem, popsaným v *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, **1955**, 6221, by se získala požadovaná sloučenina.

Krok D

Podobným způsobem, popsaným v *J. Med. Chem.*, 27, **1984**, 654-659, by se získala požadovaná sloučenina.

Alternativní preparativní příklad 500.4

Krok A

Podobným způsobem, popsaným v *Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.*; EN; 61, 12, 1991, 119-129, ale jako náhrada se použije 4-chlorofenol, by se získala požadovaná sloučenina.

Krok B

Použitím podobného postupu, uvedeného v *Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.*; EN; 61, 12, 1991, 119-129, ale jako náhrada se použije MeMgBr, by se získala požadovaná sloučenina.

Krok C

Podobným způsobem, popsaným v *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 1955, 6221, by se získala požadovaná sloučenina.

Krok D

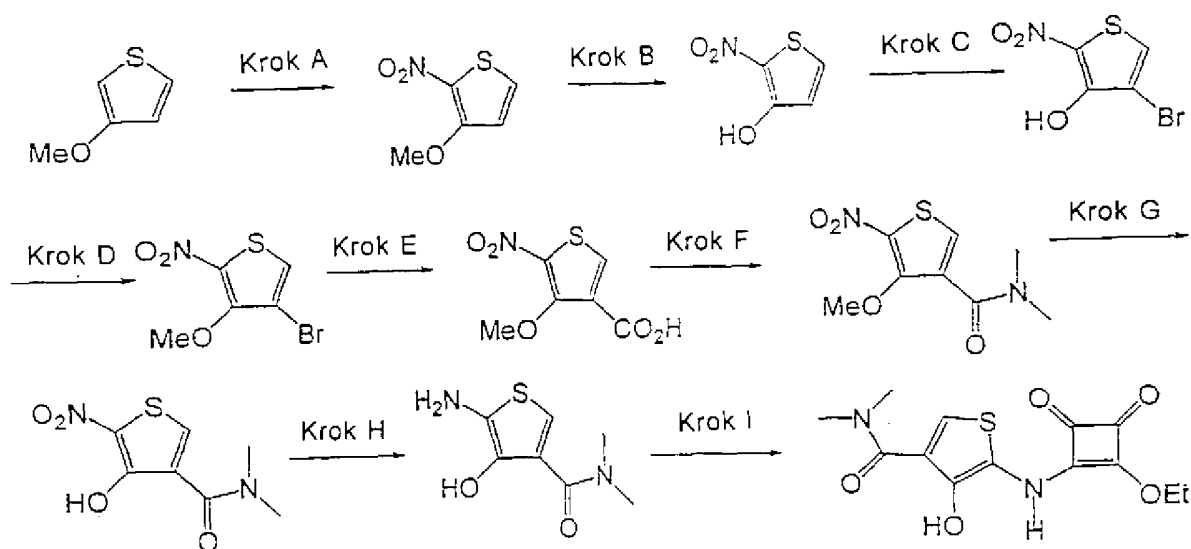
Podobným způsobem, popsaným v *J. Med. Chem.*, 27, 1984, 654-659, by se získala požadovaná sloučenina.

Preparativní příklad 500.5



Podobným způsobem, uvedeným v *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2824-2828, ale za použití CH_3CCMgBr , by se získala požadovaná sloučenina.

Preparativní příklad 500.6

Krok A

Způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 13.1, krok B, lze za použití 3-methoxythiofenu získat požadovaný produkt.

Krok B

Použitím produktu z kroku A a způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 13.19, krok E, lze získat požadovanou sloučeninu.

Krok C

Použitím produktu z kroku B a způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 13.20, krok A, lze získat požadovanou sloučeninu.

Krok D

Použitím produktu z kroku C a způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 13.3, krok B, lze získat požadovanou sloučeninu.

Krok E

Úpravou produktu z kroku D $n\text{-Bu-Li}$ při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ v THF a prudkým ochlazením výsledného aniontu CO_2 standardním způsobem, známým v literatuře, by se získala požadovaná sloučenina a následně se zpracuje vodným roztokem kyseliny.

Krok F

Použitím produktu z kroku E a způsobu, uvedeného v preparativním příkladu 13.19, krok C, by se získala požadovaná sloučenina.

Krok G

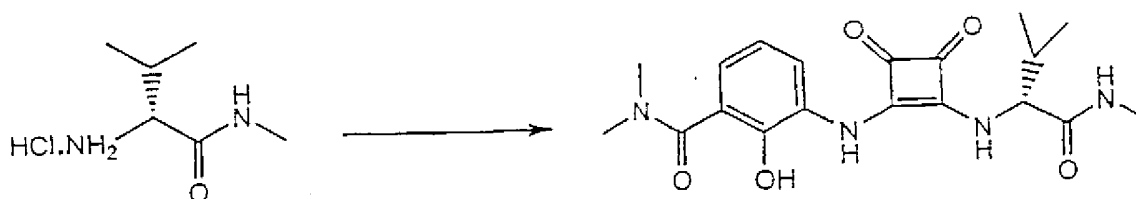
Použitím produktu z kroku F a způsobu, uvedeného v preparativním příkladu 13.19, krok E, lze získat požadovanou sloučeninu.

Krok H

Použitím produktu z kroku G a způsobu, uvedeného v preparativním příkladu 2, krok B, lze získat požadovanou sloučeninu.

Krok I

Použitím produktu z kroku H a způsobu, uvedeného v preparativním příkladu 19, lze získat požadovanou sloučeninu.

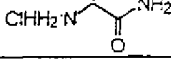
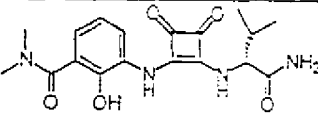
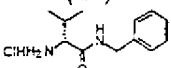
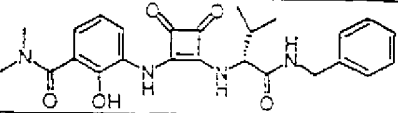
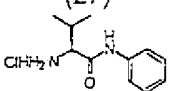
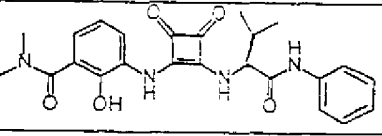
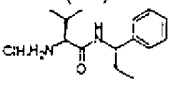
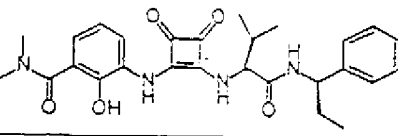
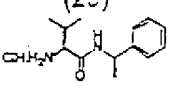
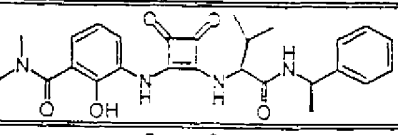
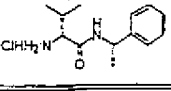
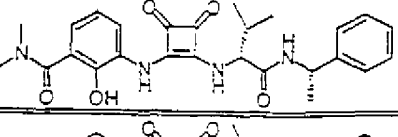
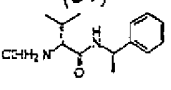
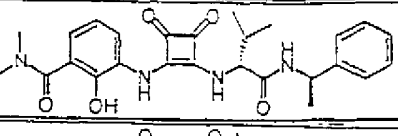
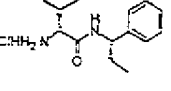
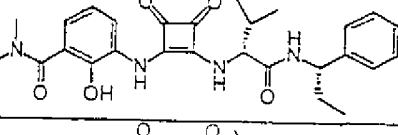
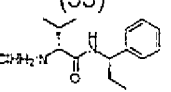
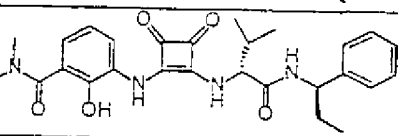
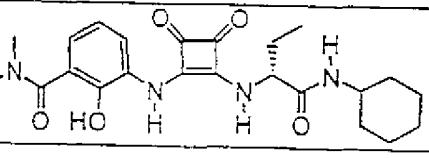
Příklad 200

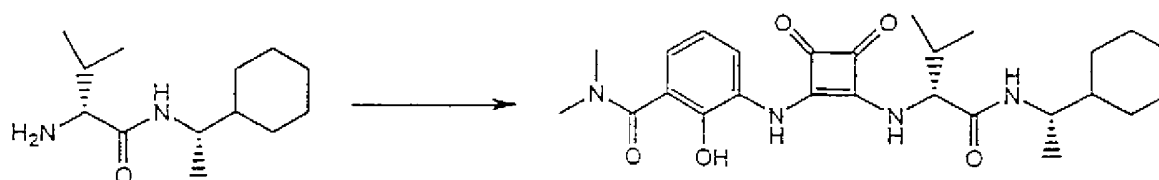
Do roztoku soli HCl jako produktu (83 mg, 0,50 mmol) z preparativního příkladu 24 v EtOH (3 ml) se při pokojové teplotě přidal Et_3N (55 μl , 0,50 mmol) a směs se míchá 10 minut. Potom se v jedné dávce přidal cyklobutendion (100 mg, 0,33 mmol) z preparativního příkladu 19 v EtOH a směs se míchala 12 hodin při pokojové teplotě.

Směs se zkoncentrovala za sníženého tlaku a čistila preparativní TLC (4 x 1000 μM destičky) elucí směsí $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (25:1) za vzniku 116 mg (91% výtěžek) požadovaného produktu ve formě pevné látky [MH^+ 389,1, teplota tání 241-143 $^\circ\text{C}$].

Příklady 201-209

Způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 200, ale za použití vhodných aminových hydrochloridů z uvedených preparativních příkladů 25-33 a cyklobutendionového meziproductu z preparativního příkladu 19, se získaly cyklobutendionové produkty uvedené v tabulce níže.

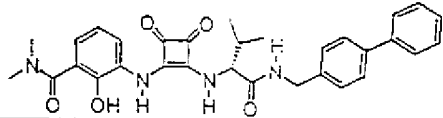
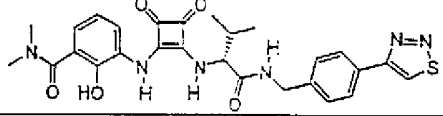
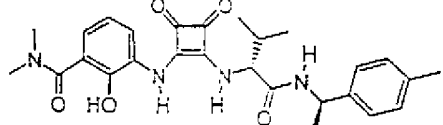
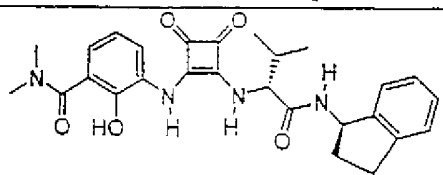
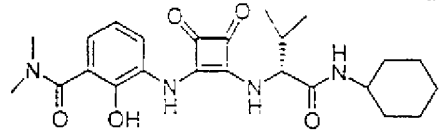
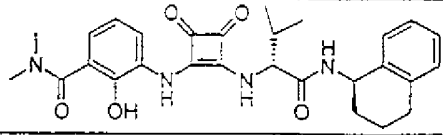
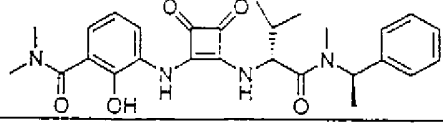
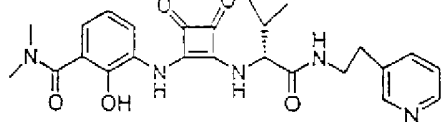
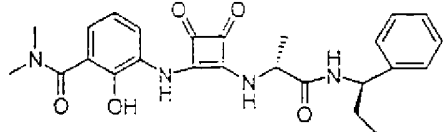
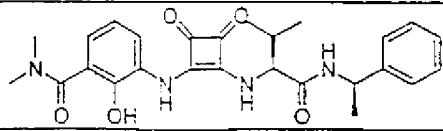
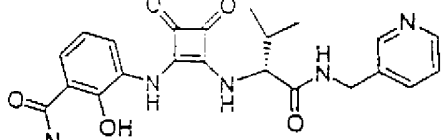
Př.	(Prep.př.) Amin	Produkt	1. Výtěžek (%) 2. MH ⁺ 3. T.t. (°C)
201	(25) 		1. 89% 2. 375.1 3. 255.5-257.3
202	(26) 		1. 92% 2. 465.1 3. 149.0-152.3
203	(27) 		1. 68% 2. 451.1 3. 282-284
204	(28) 		1. 74% 2. 493.1 3. 141
205	(29) 		1. 48% 2. 479.1 3. 142
206	(30) 		1. 41% 2. 479.1 3. 142
207	(31) 		1. 59% 2. 479.1 3. 141
208	(32) 		1. 34% 2. 493.1 3. 140
209	(33) 		1. 40% 2. 493.1 3. 142
209.1	(33.1)		1. 59% 2. 143-145

Příklad 209.2

Surový aminový produkt z preparativního příkladu 33.2 a cyklobutendionová složka z preparativního příkladu 19.1 (36 mg) se rozpustily ve směsi MeOH/DIEA (2,5 ml/6/1) a roztok se ozařoval mikrovlnami (50 W, 1 hodina). Reakční směs se zkoncentrovala ve vakuu a čistila semi-preparativní HPLC od firmy Gilson za vzniku konečného produktu (68 %, $MH^+ = 485,2$).

Příklady 209.3-209.50

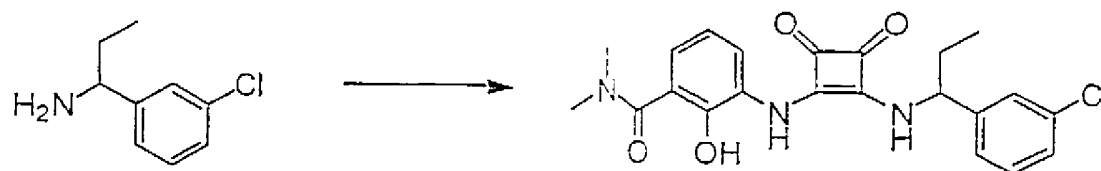
Způsobem, uvedeným v příkladu 209.2, ale za použití vyrobeného aminu z preparativního příkladu, uvedeného v tabulce níže, se získaly následující cyklobutendionové produkty.

Př.	(Prep.př.) Amin	Produkt	1. Výtěžek (%) 2. MH ⁺
209.3	(33.3)		1. 50% 2. 541.2
209.4	(33.4)		1. 32% 2. 549.1
209.5	(33.5)		1. 65% 2. 493.1
209.6	(33.6)		1. 64% 2. 491.1
209.10	(33.7)		1. 90% 2. 457.2
209.11	(33.8)		1. 35% 2. 505.0
209.12	(33.9)		1. 70% 2. 493.1
209.13	(33.10)		1. 75% 2. 480.2
209.14	(33.11)		1. 74% 2. 465.1
209.15	(33.12)		1. 62% 2. 479.1
209.16	(33.13)		1. 31% 2. 466.2

209.17	(33.14)		1.79% 2.495.2
209.18	(33.15)		1.99% 2.479.2
209.19	(33.16)		1.47% 2.466.2
209.20	(33.17)		1.72% 2.479.1
209.21	(33.18)		1.92% 2.493.1
209.22	(33.19)		1.47% 2.499.1
209.23	(33.20)		1.7% 2.490.0
209.24	(33.21)		1.15% 2.533.1
209.25	(33.22)		1.88% 2.451.1
209.26	(33.23)		1.26% 2.523.0
209.27	(33.24)		1.54% 2.433.1
209.28	(33.25)		1.59% 2.466.2

209.29	(33.26)		1.66% 2.560.2
209.30	(33.27)		1.98% 2.495.1
209.31	(33.28)		1.99% 2.471.2
209.32	(33.29)		1.99% 2.471.2
209.33	(33.30)		1.18% 2.524.2
209.34	(33.31)		1.78% 2.479.2
209.35	(33.32)		1.71% 2.459.2
209.36	(33.33)		1.5% 2.491.0
209.37	(33.34)		1.27% 2.501.1
209.38	(33.35)		1.26% 2.533.1
209.39	(33.36)		1.48% 2.451.1
209.40	(33.37)		1.99% 2.455.1

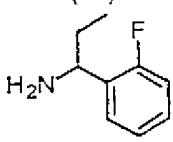
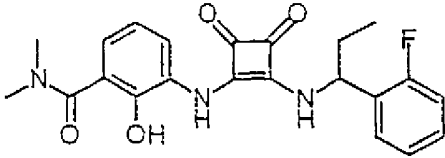
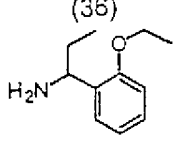
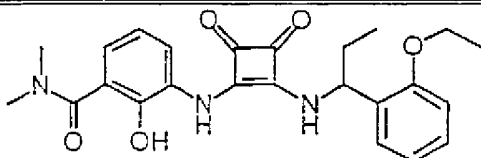
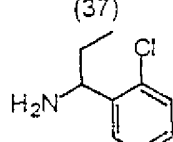
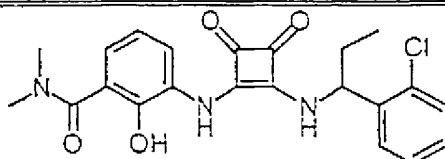
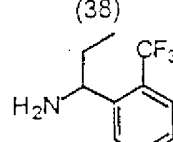
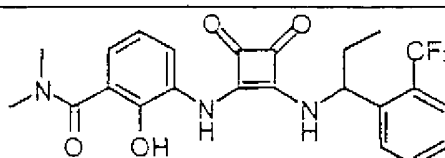
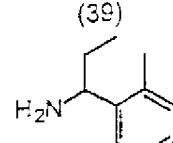
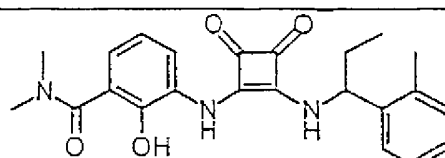
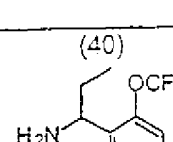
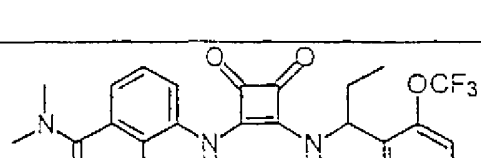
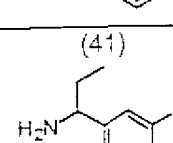
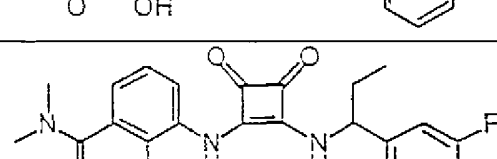
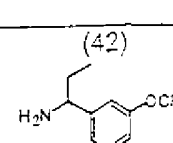
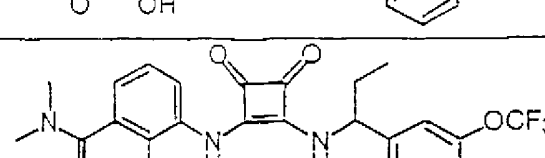
209.41	(33.38)		1. 88% 2. 527.1
209.42	(33.39)		1. 74% 2. 485.2
209.43	(33.40)		1. 20% 2. 492.5
209.44	(33.41)		1. 68% 2. 541.1
209.45	(33.42)		1. 13% 2. 508.9
209.46	(33.43)		1. 86% 2. 479.1
209.47	(33.44)		1. 34% 2. 507.0
209.48	(33.45)		1. 56% 2. 429.1
209.49	(33.46)		1. 18% 2. 495.0
209.50	(33.47)		1. 22% 2. 501.0

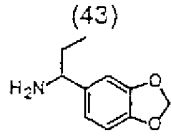
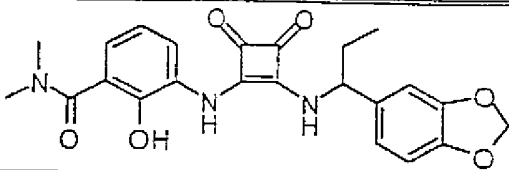
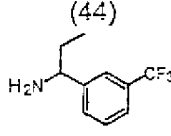
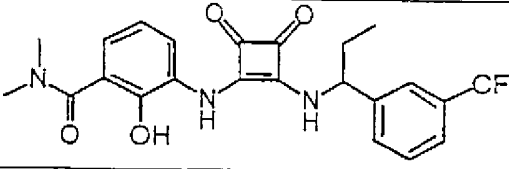
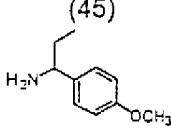
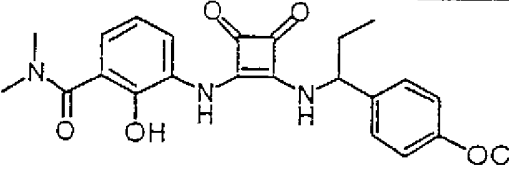
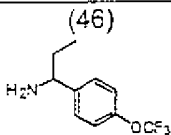
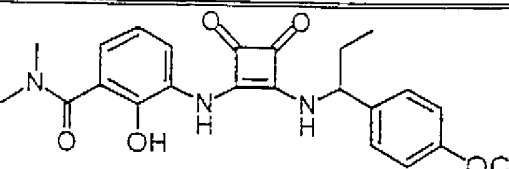
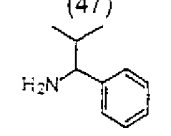
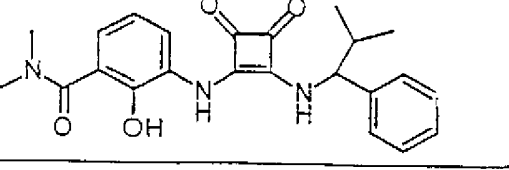
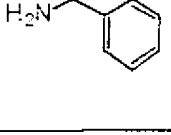
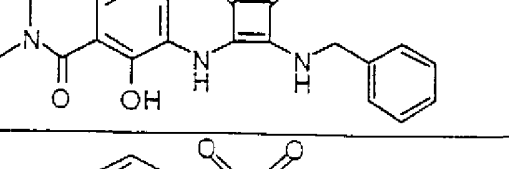
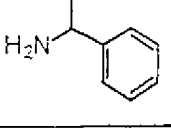
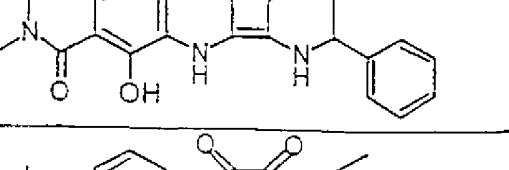
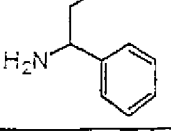
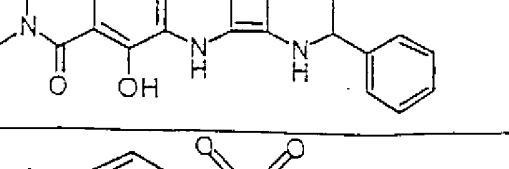
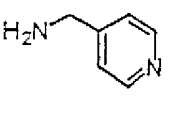
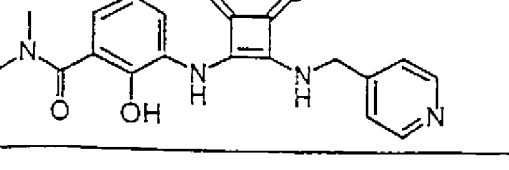
Příklad 210

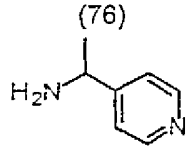
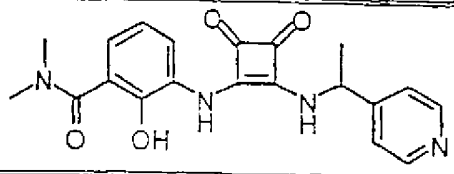
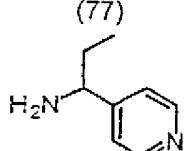
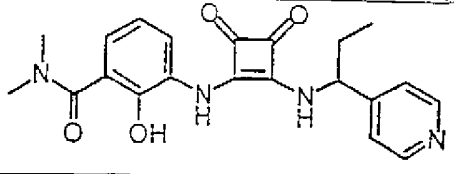
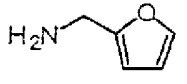
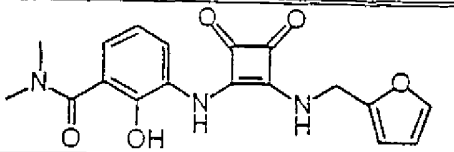
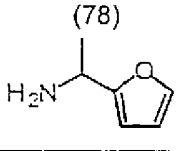
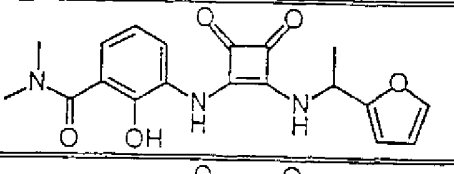
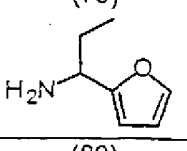
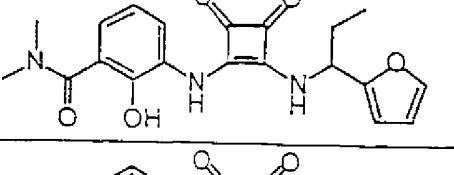
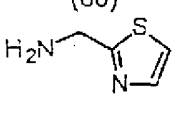
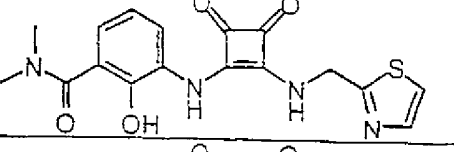
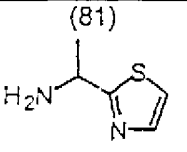
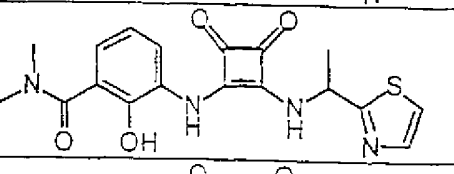
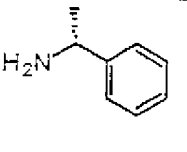
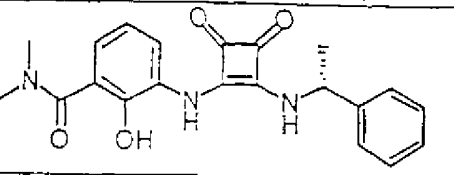
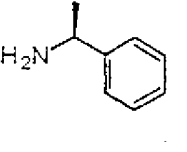
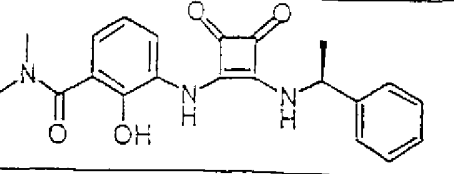
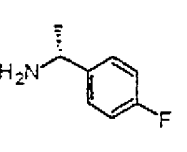
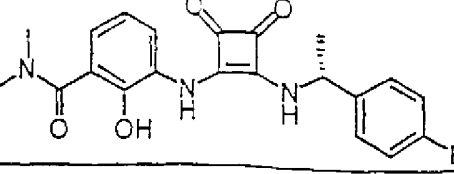
Do roztoku aminu (0,17 g, 1 mmol) z preparativního příkladu 34 v EtOH (3 ml) se při pokojové teplotě přidal cyklobutendion z preparativního příkladu 19 (100 mg, 0,33 mmol) v jedné dávce. Výsledná směs se míchala 5 hodin (dokud analýzy TLC nezjistily, že je reakce úplná) a zkoncentrovala za sníženého tlaku. Surový zbytek se opět rozpustil v CH_2Cl_2 (15 ml) a promyl po sobě 10% KH_2PO_4 (2 x 15 ml) a solným roztokem (1 x 15 ml). Organická vrstva se sušila (Na_2SO_4) a koncentrovala za sníženého tlaku za vzniku surového aduktu. Surový produkt se čistil preparativní TLC (4 x 1000 μM destičky) elucí směsí $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1) za vzniku 83 mg (59% výtěžek) požadovaného produktu ve formě pevné látky.

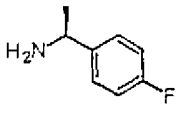
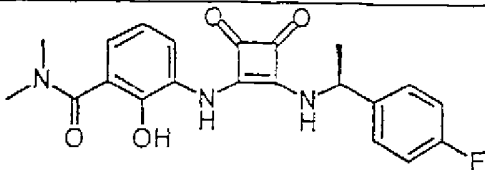
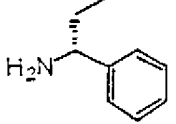
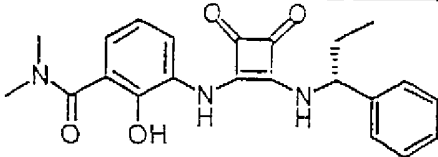
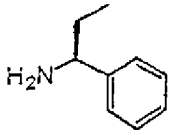
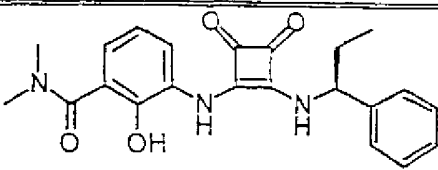
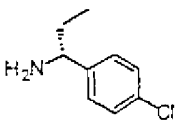
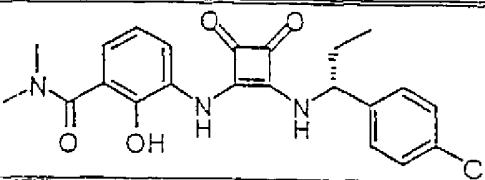
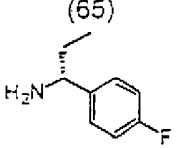
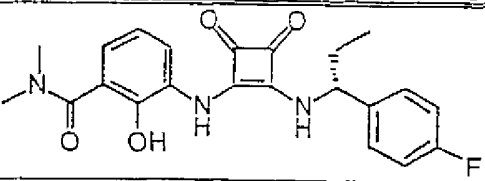
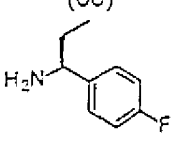
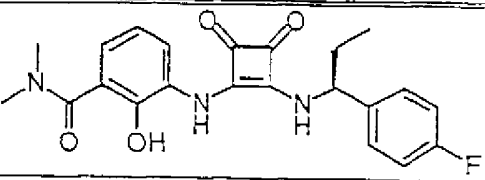
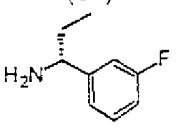
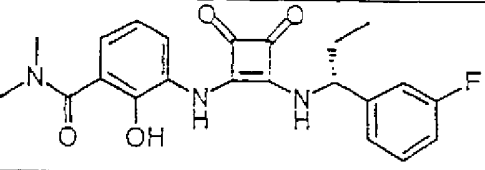
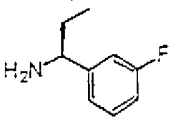
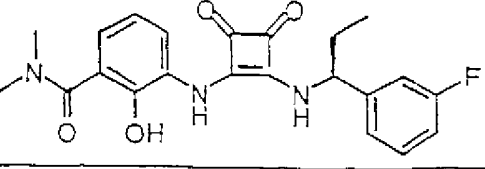
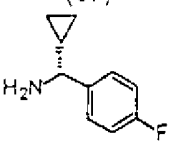
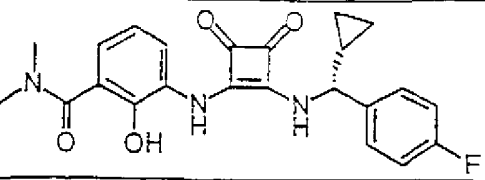
Příklady 211-260

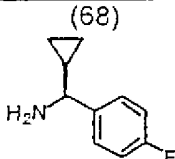
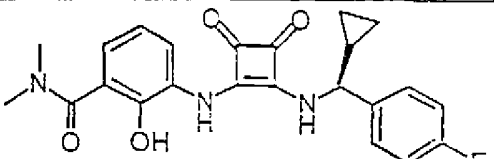
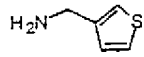
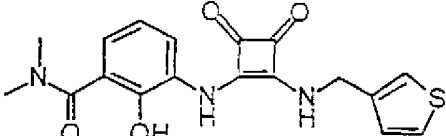
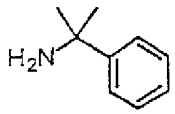
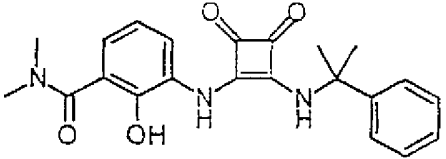
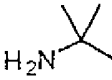
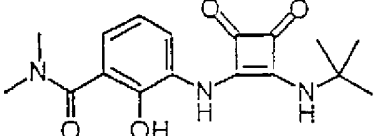
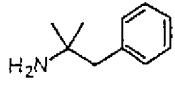
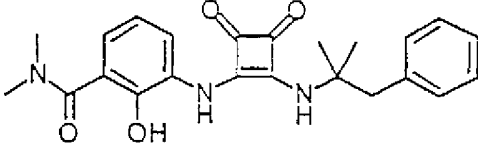
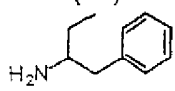
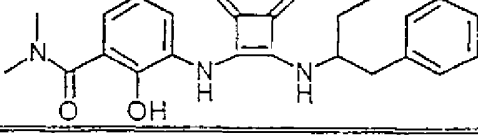
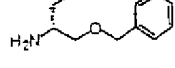
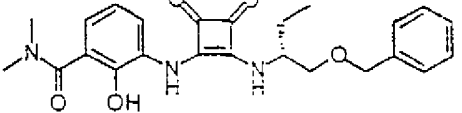
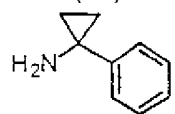
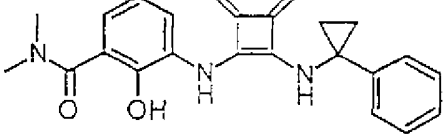
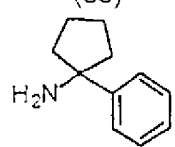
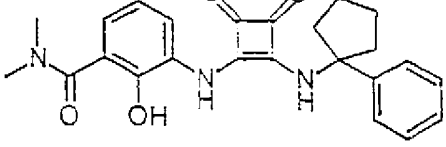
Způsobem, uvedeným v příkladu 210, ale za použití průmyslově dostupného aminu nebo vyrobeného aminu z preparativního příkladu uvedeného v tabulce níže, se získaly následující cyklobutendionové produkty.

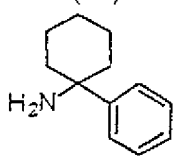
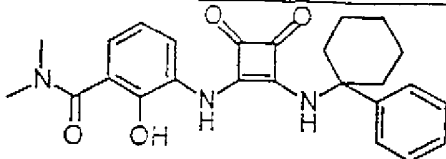
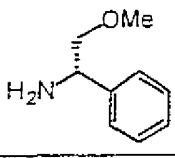
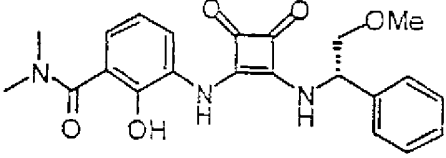
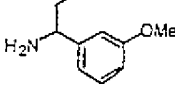
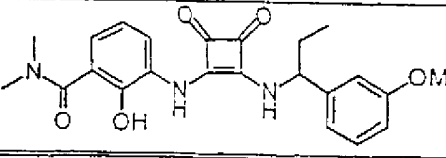
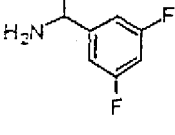
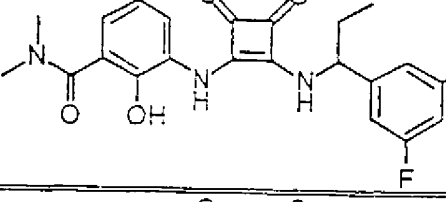
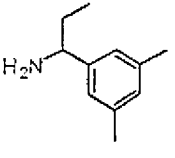
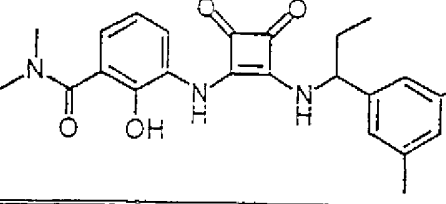
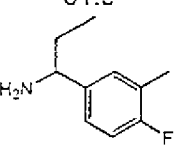
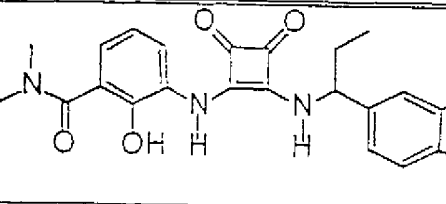
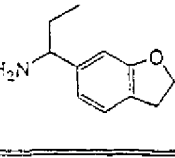
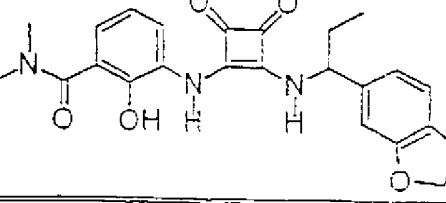
Př.	(Prep.př.) Amin	Produkt	1. Výtěžek (%) 2. MH ⁺ 3. T. t. (°C)
211	(35) 		1. 75% 2. 412.1 3. 126
212	(36) 		1. 42% 2. 438.1 3. 106
213	(37) 		1. 73% 2. 428.1 3. 139
214	(38) 		1. 40% 2. 462.1 3. 160
215	(39) 		1. 52% 2. 408.1 3. 126
216	(40) 		1. 32% 2. 478.1 3. 176
217	(41) 		1. 50% 2. 412.1 3. 126
218	(42) 		1. 55% 2. 478.1 3. 110

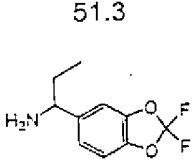
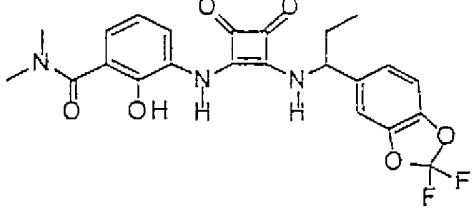
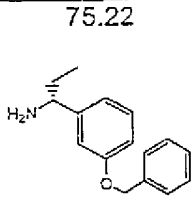
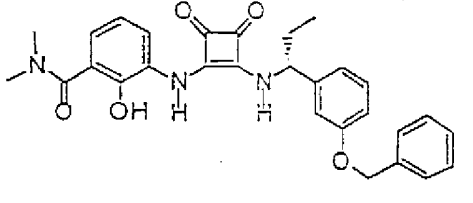
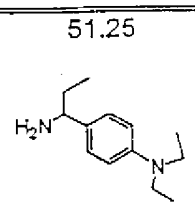
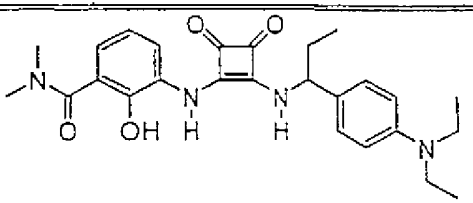
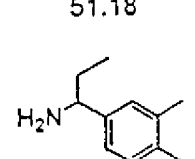
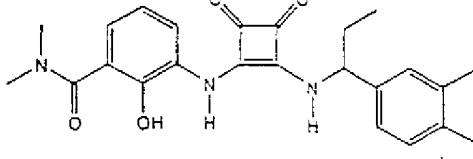
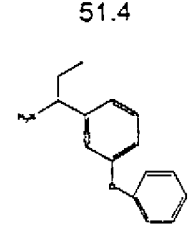
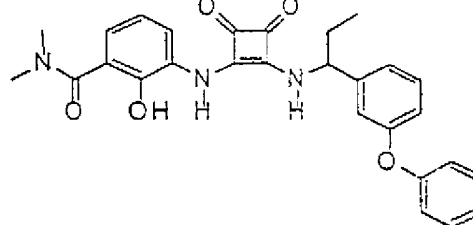
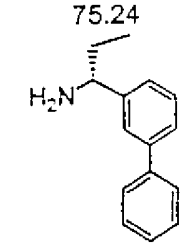
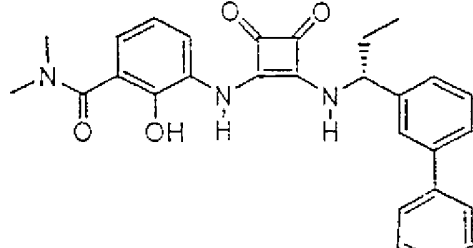
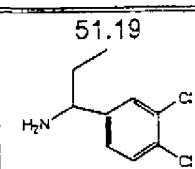
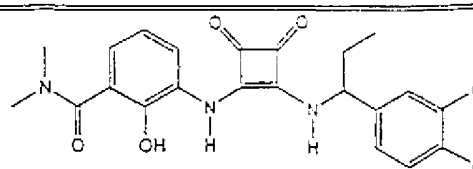
219	(43) 		1. 67% 2. 438.1 3. 122
220	(44) 		1. 73% 2. 462.1 3. 118
221	(45) 		1. 67% 2. 424.1 3. 100
222	(46) 		1. 61% 2. 478.1 3. 114
223	(47) 		1. 50% 2. 408.1 3. 157-159
224			1. 75% 2. 366.1 3. 110-112
225			1. 81% 2. 380.1 3. 118-120
226			1. 69% 2. 394.1 3. 123-125
227			1. 80% 2. 367.1 3. 122-125

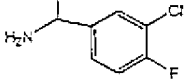
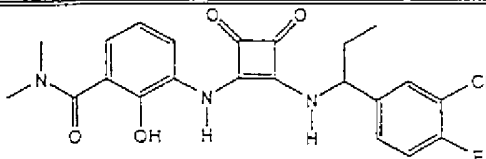
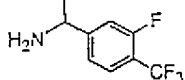
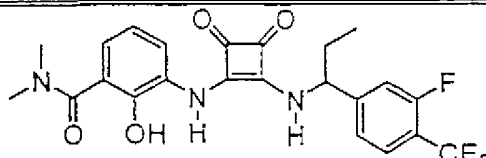
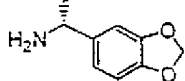
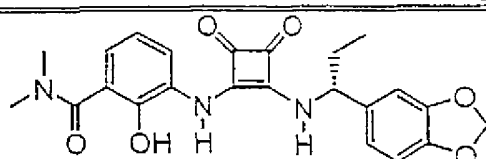
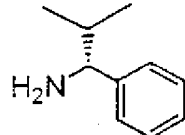
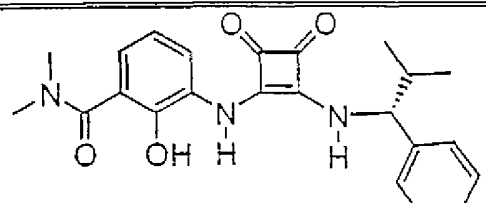
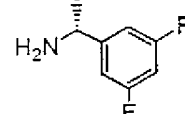
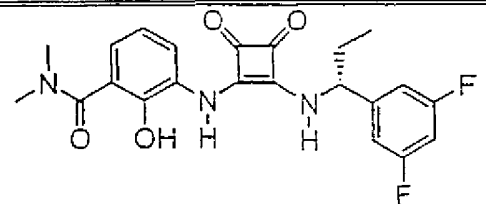
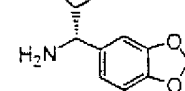
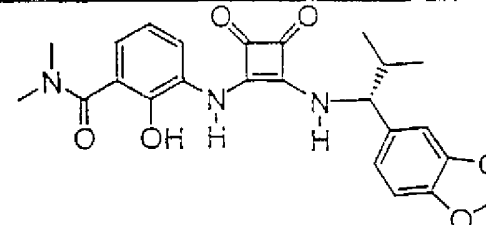
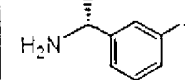
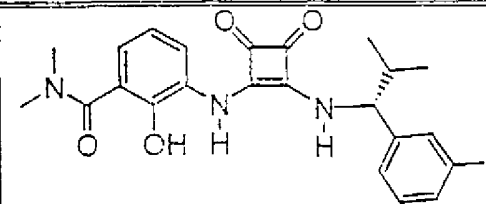
228	(76) 		1. 72% 2. 381.1 3. 133-135
229	(77) 		1. 81% 2. 395.1 3. 141-143
230			1. 75% 2. 356.1 3. 103-104
231	(78) 		1. 24% 2. 370.1 3. 101
232	(79) 		1. 16% 2. 384.1 3. 70
233	(80) 		1. 72% 2. 373.4 3. 104-106
234	(81) 		1. 34% 2. 387.1 3. 99
235			1. 48% 2. 380.1 3. 118-120
236			1. 72% 2. 380.1 3. 119-120
237			1. 72% 2. 398.1 3. 121-123

238			1. 44% 2. 398.1 3. 121-123
239			1. 60% 2. 394.1 3. 123-124
240			1. 52% 2. 394.1 3. 122-124
241			1. 34% 2. 428.4 3. 157-159
242	(65) 		1. 70% 2. 412.1 3. 109-112
243	(66) 		1. 69% 2. 412.1 3. 110-112
244	(64) 		1. 89% 2. 412.1 3. 126
245	(69) 		1. 81% 2. 412.1 3. 126
246	(67) 		1. 65% 2. 424.1 3. 121-124

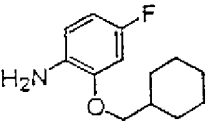
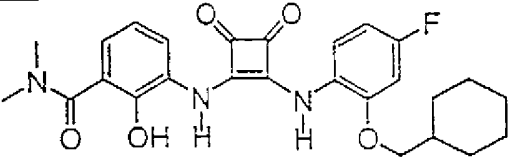
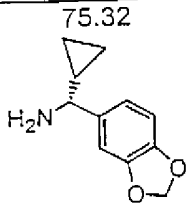
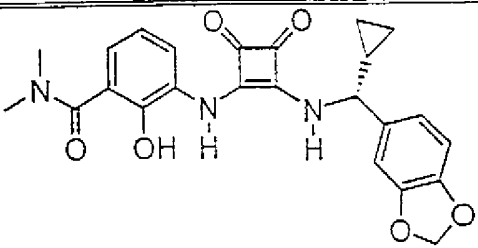
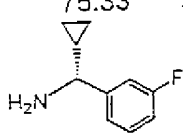
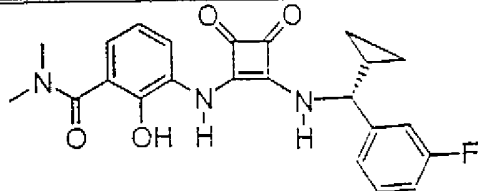
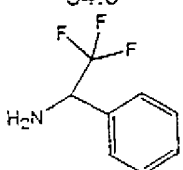
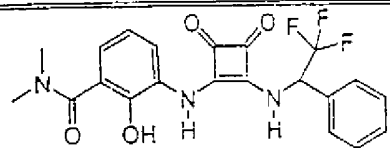
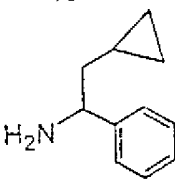
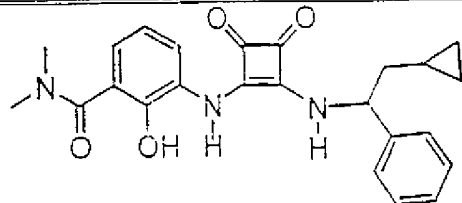
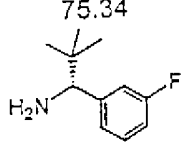
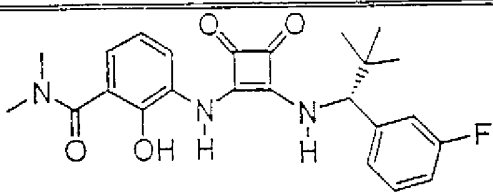
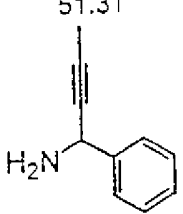
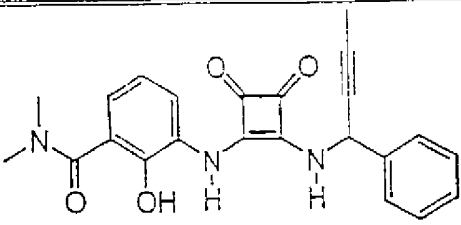
247	(68) 		1. 73% 2. 424.1 3. 122-124
248			1. 29% 2. 372.1 3. 219-221
249			1. 66% 2. 394.1 3. 132-135
250			1. 72% 2. 332
251			1. 74% 2. 408.1 3. 121-123
252	(82) 		1. 76% 2. 408.1 3. 102-104
253			1. 72% 2. 438.1 3. 75-77
254	(84) 		1. 80% 2. 392.1 3. 98-101
255	(83) 		1. 72% 2. 420.1 3. 200-205

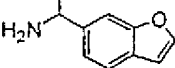
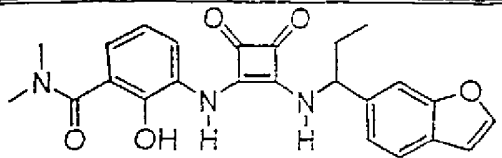
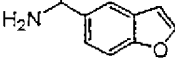
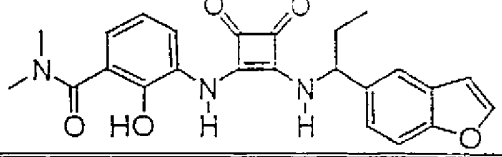
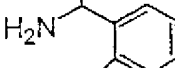
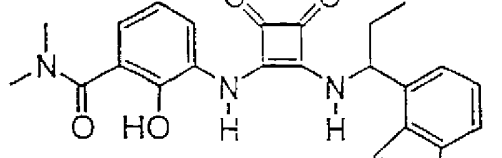
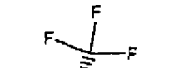
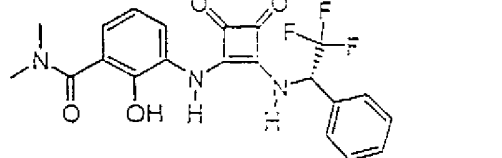
256	(85) 		1. 75% 2. 434.1 3. 138-140
257	(86) 		1. 67% 2. 410.1 3. 116-118
258	(48) 		1. 76% 2. 424.1 3. 108-110
259	(49) 		1. 72% 2. 430.1 3. 125
260	(50) 		1. 78% 2. 422.1 3. 127
260.1	51.5 		1. 74% 2. 426.1 3. 114 DEC
260.2	51.2 		1. 85% 2. 436.1 3. 143 DEC

260.3	51.3			1. 56% 2. 474.1 3. 121-123
260.4	75.22			1. 71% 2. 500.1 3. 97(DEC)
260.6	51.25			1. 61% 2. 465 3. 102-107
260.7	51.18			1. 78% 2. 422.1 3. 114 DEC
260.8	51.4			1. 35% 2. 486.1 3. 103-105
260.9	75.24			1. 79% 2. 470 3. 110-115
260.10	51.19			1. 62% 2. 462.1 3. 110 DEC

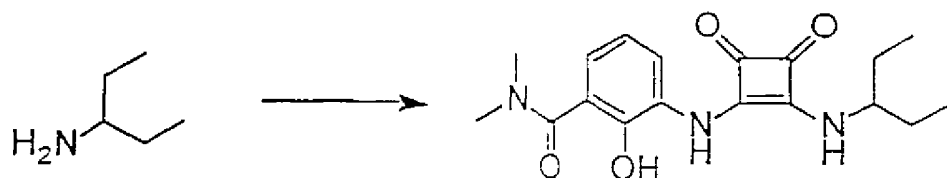
260.11	51.20 		1.61% 2.446.1 3.118 DEC
260.12	51.8 		1.58% 2.480.1 3.111 DEC
260.13	75.27 		1.87% 2.438.1 3.122
260.14	75.28 		1.74% 2.408.1 3.128-130
260.15	75.29 		1.78% 2.430.1 3.117 DEC
260.16	75.30 		1.81% 2.452.1 3.139
260.17	75.31 		1.85% 2.426.1 3.126

19.12.03

260.18	34.11 		1. 50% 2. 482.1 3. 114-116
260.19	75.32 		1. 64% 2. 450.1 3. 129
260.20	75.33 		1. 72% 2. 424.1 3. 116
260.21	34.3 		1. 35% 2. 434.1 3. 124
260.22	156.22 		1. 58% 2. 420.1 3. 107-109
260.23	75.34 		1. 69% 2. 440.1 3. 169
260.24	51.31 		1. 15% 2. 404.1 3. 103-105

260.25	34.5 		1. 92% 2. 434.1 3. 129
260.26	34.4 		1. 77% 2. 434.1 3. 133
260.27	34.5 		1. 73% 2. 434.1 3. 138
260.28	13.18 		1. 37% 2. 434.1 3. 133

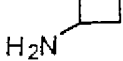
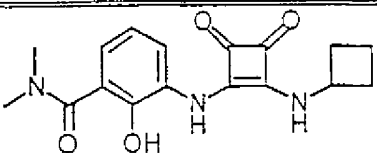
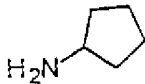
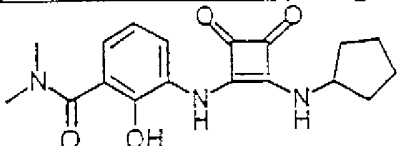
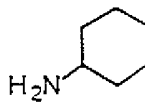
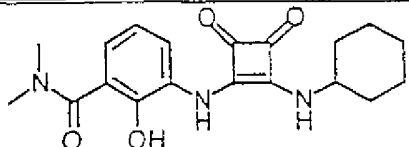
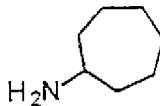
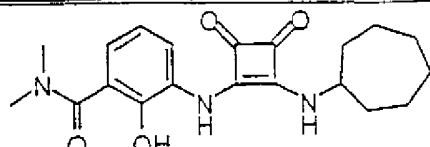
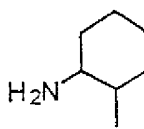
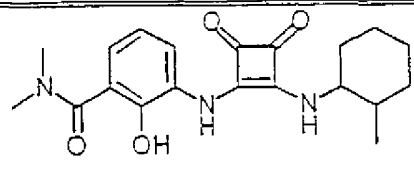
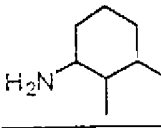
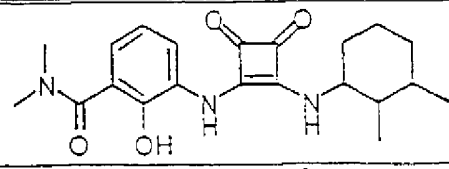
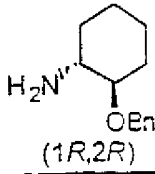
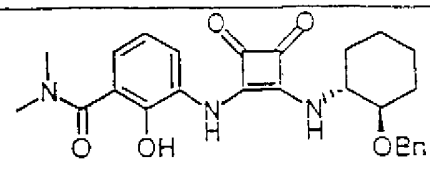
Příklad 261

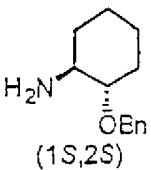
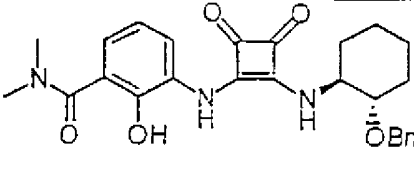
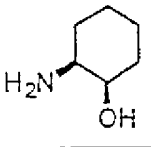
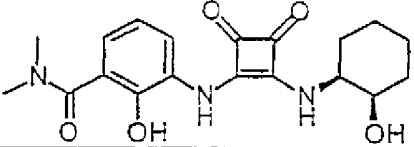
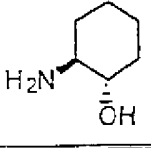
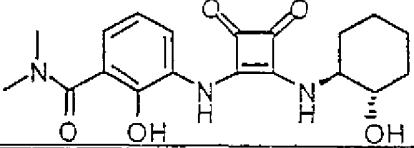
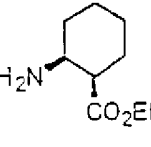
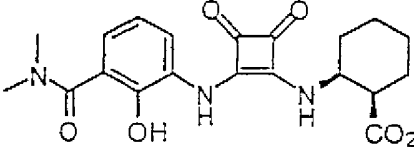
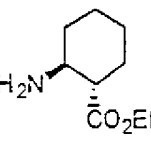
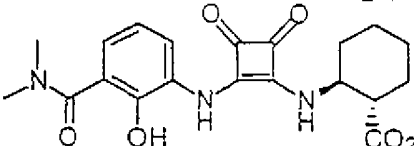
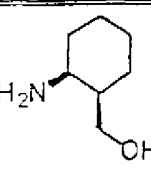
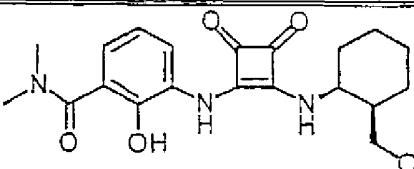
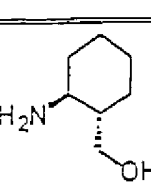
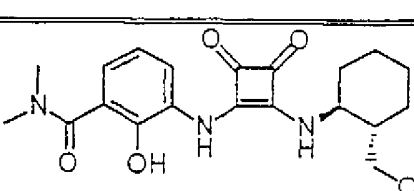
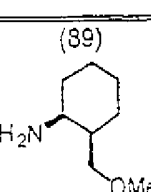
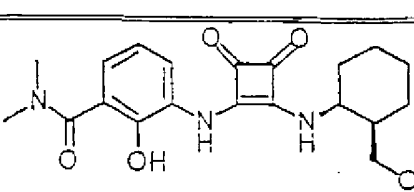
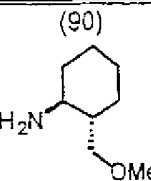
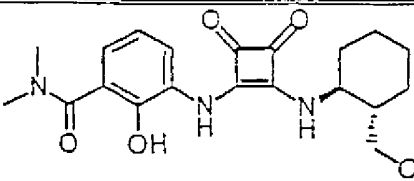


Do roztoku aminu (77 μ l, 0,66 mmol) v EtOH (3 ml) se při pokojové teplotě přidal produkt z preparativního příkladu 19 (100 mg, 0,33 mmol) v jedné dávce. Výsledná směs se míchala 5 hodin (dokud analýzy TLC nezjistily, že reakce je úplná) a potom se zkoncentrovala za sníženého tlaku. Surový zbytek se opět rozpustil v CH_2Cl_2 (15 ml) a promyl po sobě 10% KH_2PO_4 (2 x 15 ml) a solným roztokem (1 x 15 ml). Organická vrstva se sušila (Na_2SO_4) a zkoncentrovala za sníženého tlaku za vzniku surového aduktu. Surový produkt se čistil preparativní TLC (4 x 1000 μ M destičky) elucí směsí $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1) za vzniku 82 mg (72% výtěžek) požadovaného produktu ve formě pevné látky (teplota tání je 126,0-128,0 $^\circ\text{C}$, MH^+ 246).

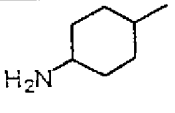
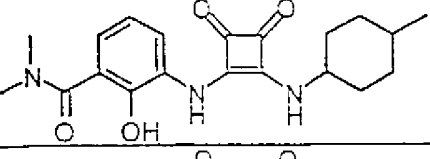
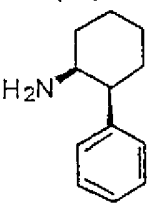
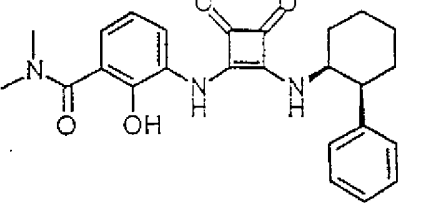
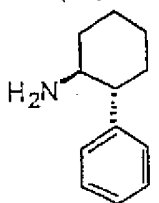
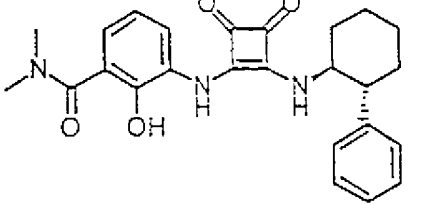
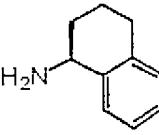
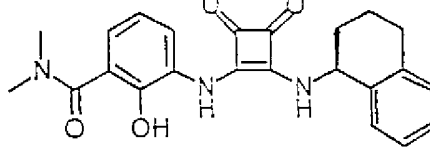
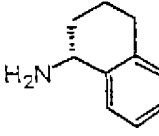
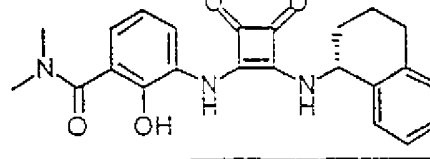
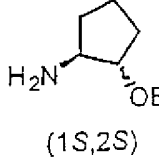
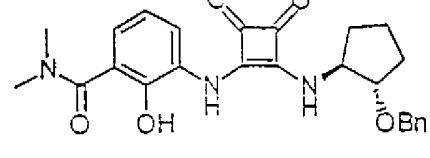
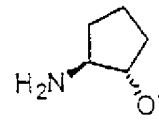
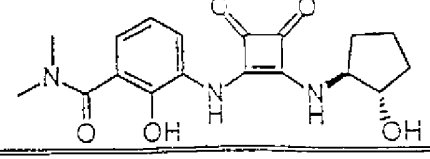
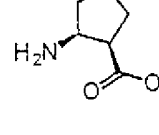
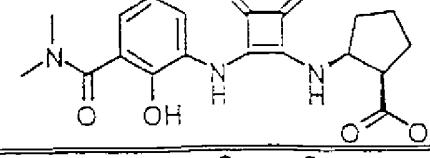
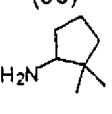
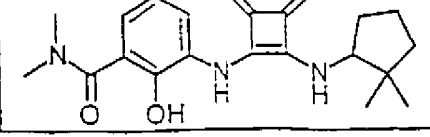
Příklady 262-360.108

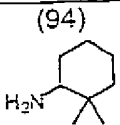
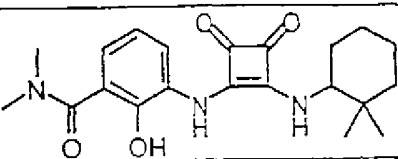
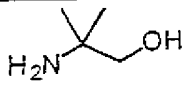
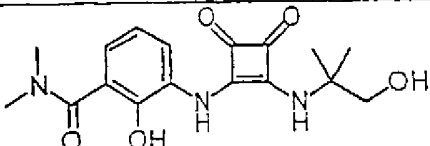
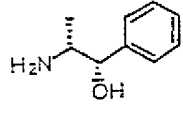
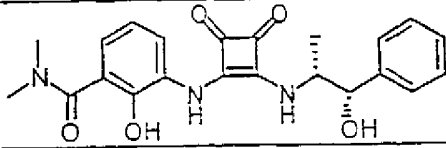
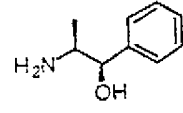
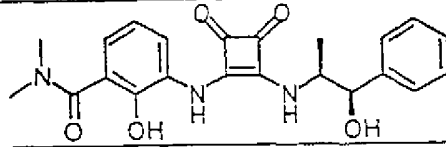
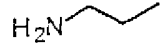
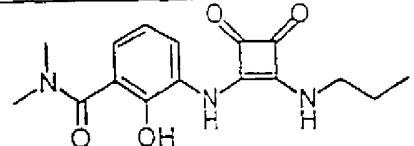
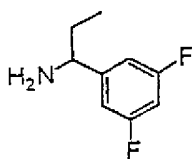
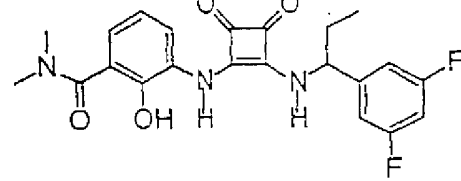
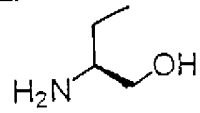
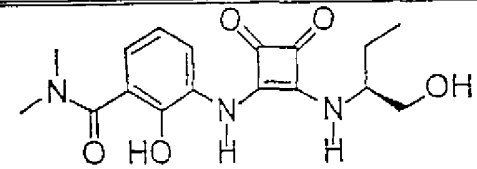
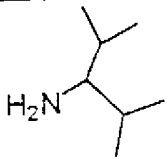
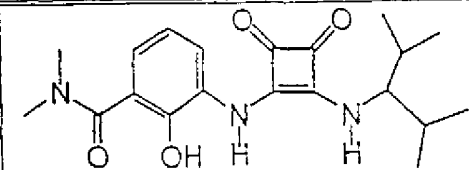
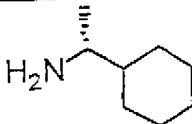
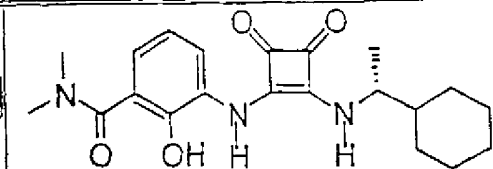
Způsobem, uvedeným v příkladu 261, ale za použití průmyslově dostupného aminu nebo vyrobeného aminu z preparativního příkladu uvedeného v tabulce níže, se získaly následující cyklobutendionové produkty.

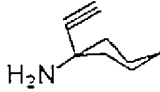
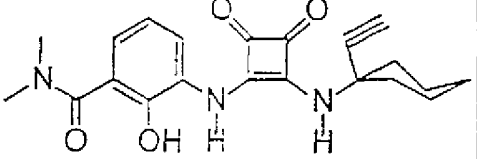
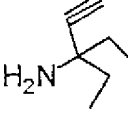
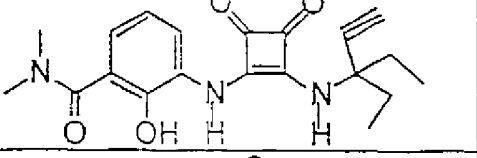
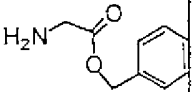
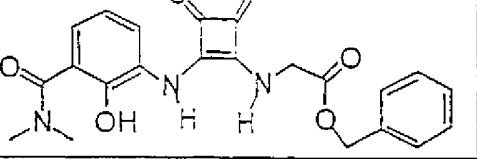
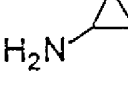
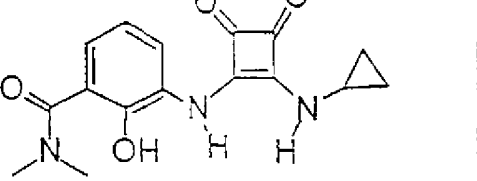
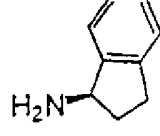
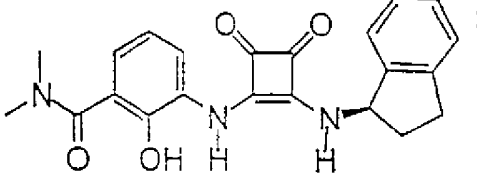
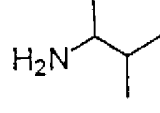
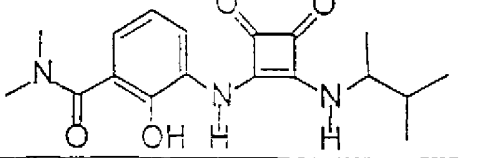
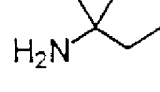
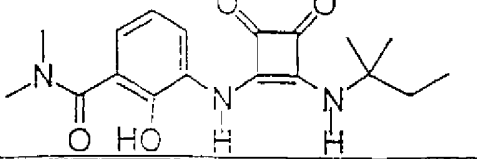
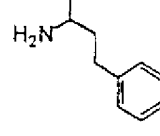
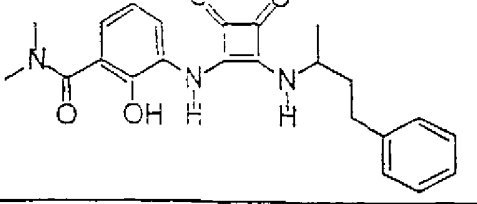
Př.	Amin	Produkt	1. Výtěžek(%) 2. MH ⁺ 3. T.t. (°C)
262			1. 74% 2. 330.1 3. 112-115
263			1. 64% 2. 344.1 3. 120-122
264			1. 72% 2. 358.4 3. 129-132
265			1. 76% 2. 372.1 3. 141-143
266			1. 57% 2. 372.1 3. 102
267			1. 65% 2. 386.1 3. 146
268	 (1R,2R)		1. 65% 2. 464.1 3. 110-112

269	 (1S,2S)		1. 85% 2. 464.1 3. 111-113
270			1. 49% 2. 374.1 3. 146
271			1. 69% 2. 374.1 3. 158-162
272			1. 54% 2. 430.1 3. 108
273			1. 65% 2. 430.1 3. 110
274			1. 53% 2. 388.1 3. 136
275			1. 30% 2. 388.1 3. 114
276	 (89)		1. 53% 2. 402.1 3. 126
277	 (90)		1. 68% 2. 402.1 3. 116

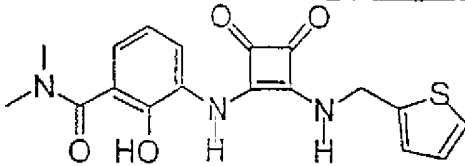
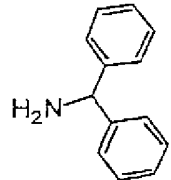
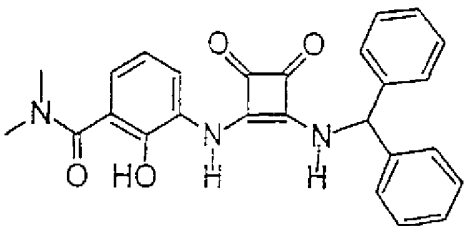
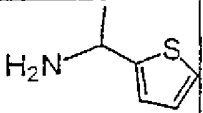
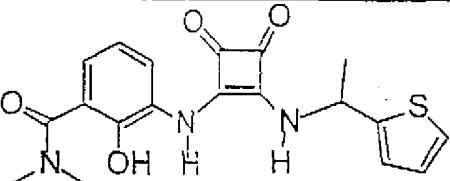
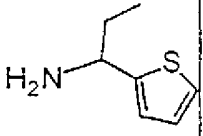
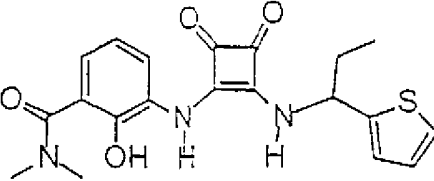
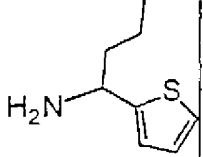
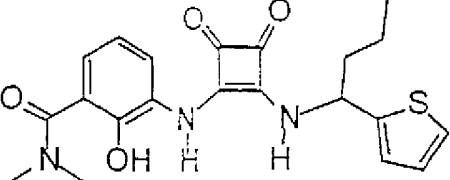
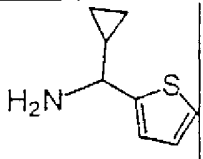
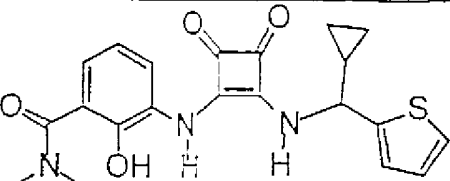
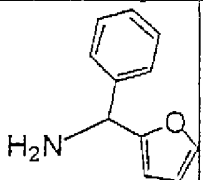
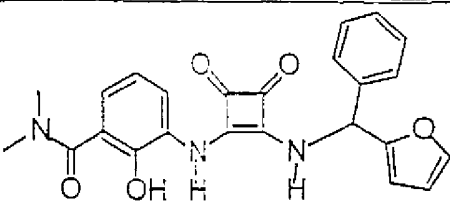
19.12.03

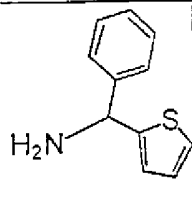
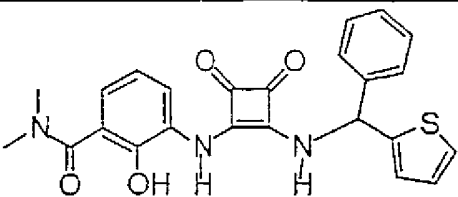
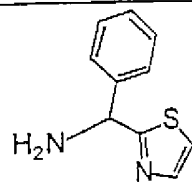
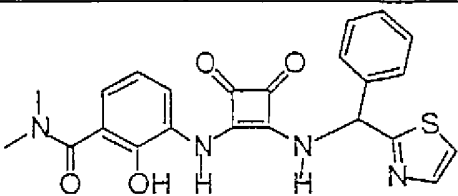
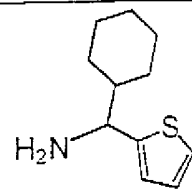
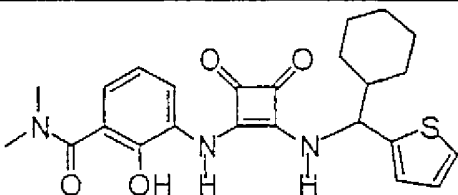
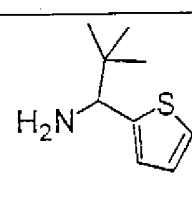
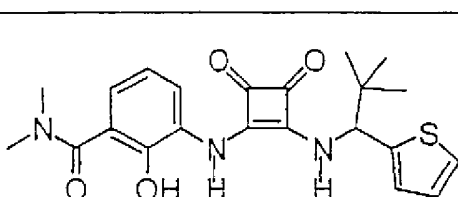
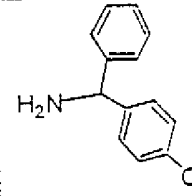
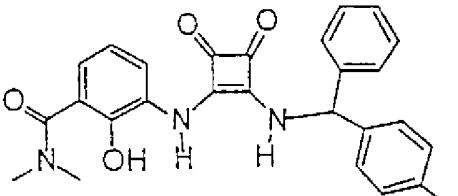
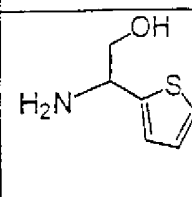
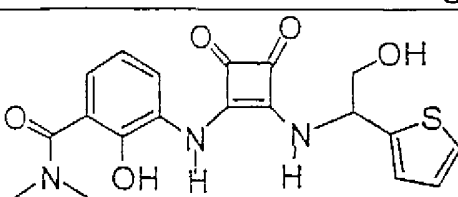
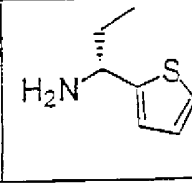
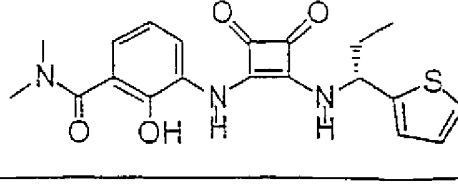
278			1. 64% 2. 372.1 3. 106
279	(91) 		1. 69% 2. 434.1 3. 141-143
280	(92) 		1. 51% 2. 434.1 3. 148-150
281			1. 71% 2. 406.1 3. 146-148
282			1. 66% 2. 406.1 3. 141-144
283	 (1S,2S)		1. 70% 2. 450.1 3. 97-99
284			1. 25% 2. 360.1 3. 139
285			1. 78% 2. 416.1 3. 94
286	(93) 		1. 49% 2. 372.1 3. 139

287	(94) 		1. 95% 2. 386.1 3. 139
288			1. 32% 2. 348 3. 130-133
289			1. 72% 2. 410.1 3. 138
290			1. 72% 2. 410.1 3. 132-134
291			1. 75% 2. 318.1 3. 96-98
292			1. 72% 2. 430.1 3. 125
293			1. 51% 2. 348 3. 109-111
294			1. 84% 2. 374 3. 150.3
295			1. 56% 2. 386 3. 142.3

296			1. 38% 2. 382 3. 173.4
297			1. 13% 2. 370 3. 135.1
298			1. 47% 2. 424 3. 231.2-234.5
299			1. 34% 2. 316 3. 209.5
300			1. 92% 2. 392 3. 152.7
301			1. 52% 2. 346 3. 124.7
302			1. 51% 2. 346 3. 139.2
303			1. 29% 2. 408 3. 105

19.12.03

304			1. 24% 2. 372 3. 223.2
305			1. 25% 2. 442 3. 219.0
306			1. 83% 2. 386 3. 145
307			1. 58% 2. 400 3. 99.6
308			1. 60% 2. 414 3. 123.6
309			1. 44% 2. 412 3. 146.7
310			1. 39% 2. 432 3. 156.6

311			1. 65% 2. 448 3. 162.8
312			1. 53% 2. 449 3. 139.7
313			1. 64% 2. 454 3. 143.2
314			1. 35% 2. 428 3. 146.8
315			1. 72% 2. 476 3. 139.4
316			1. 36% 2. 402 3. 89.6
317			1. 62% 2. 400 3. 130.2

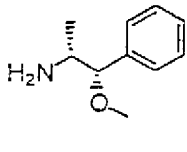
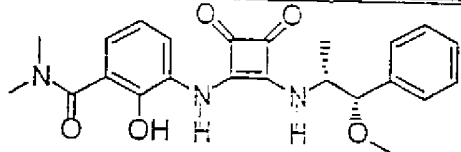
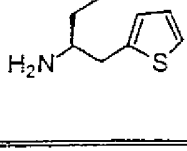
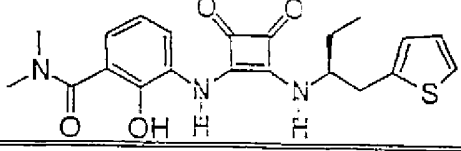
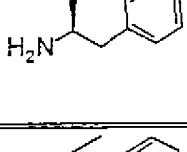
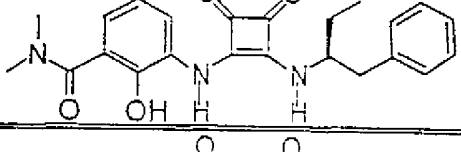
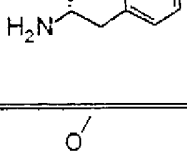
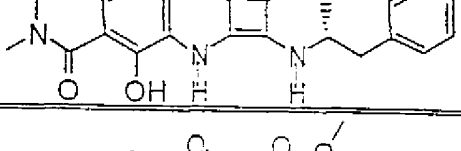
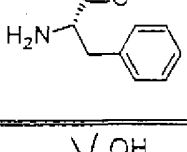
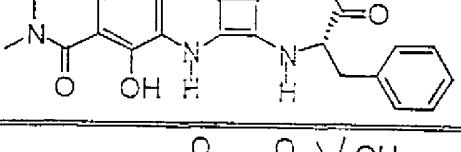
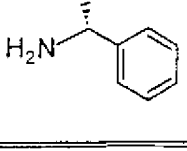
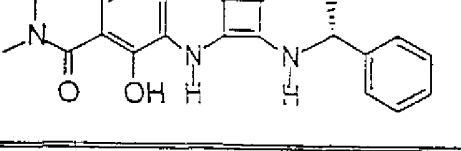
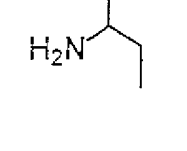
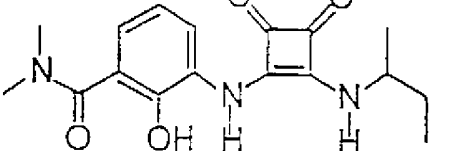
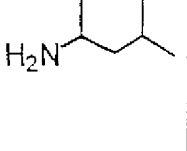
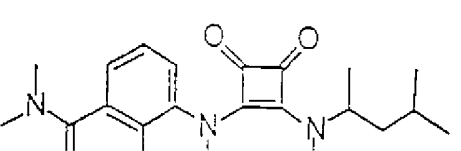
19.12.03

318			1. 46% 2. 400 3. 123.6
319			1. 64% 2. 400 3. 132.5
320			1. 79% 2. 406 3. 123.3
321			1. 17% 2. 440 3. 157.6
322			1. 58% 2. 428 3. 167.9
323			1. 50% 2. 422 3. 150.2
324			1. 20% 2. 462 3. 113.9

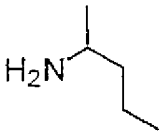
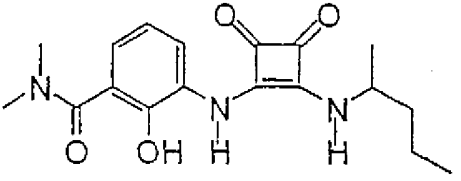
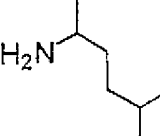
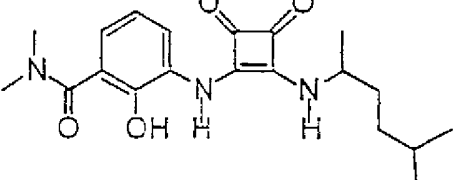
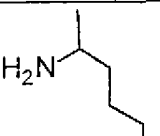
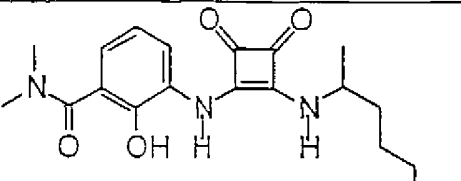
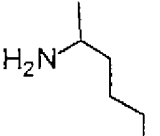
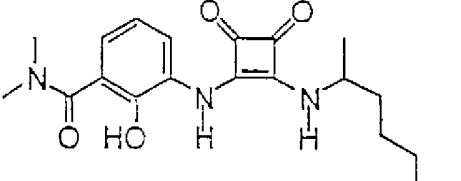
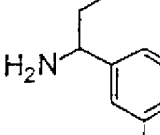
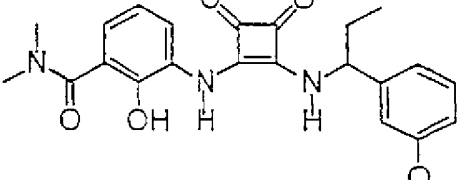
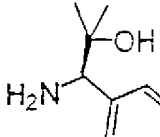
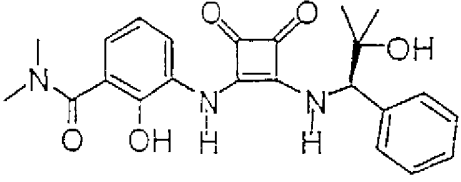
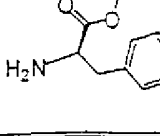
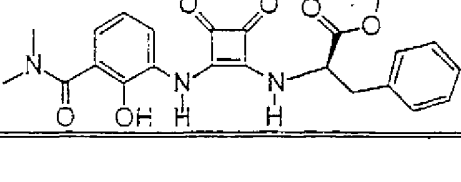
19.12.03

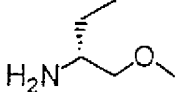
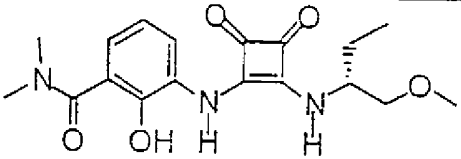
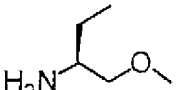
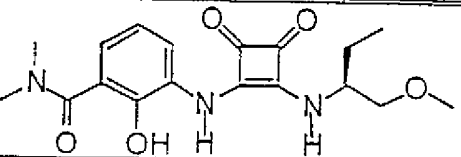
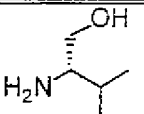
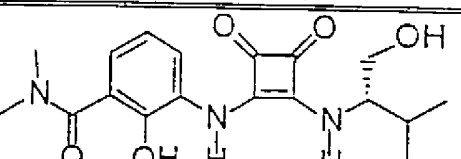
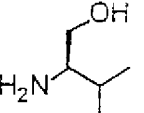
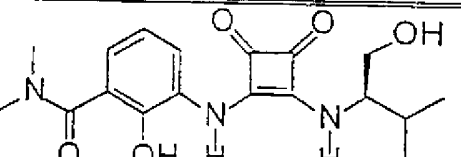
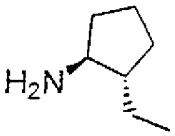
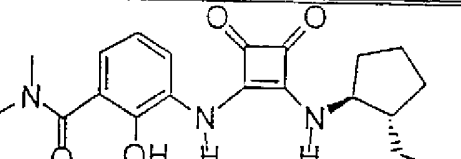
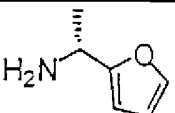
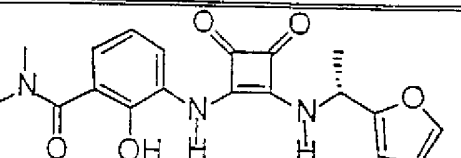
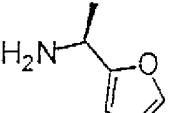
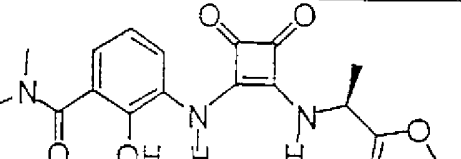
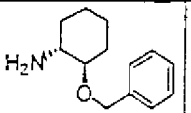
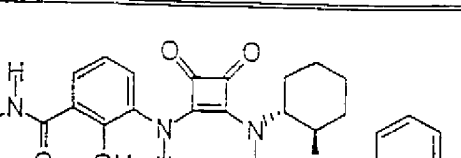
325			1. 95% 2. 360 3. 129.2
326			1. 97% 2. 360 3. 131.5
327			1. 39% 2. 318 3. 138.5
328			1. 54% 2. 408 3. 152.3
329			1. 62% 2. 346 3. 134.8
330			1. 55% 2. 346 3. 145.1
331			1. 61% 2. 400 3. 137.6
332			1. 42% 2. 374 3. 155.1
333			1. 45% 2. 348 3. 108-110

19.12.03

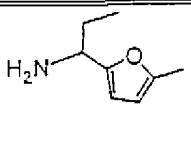
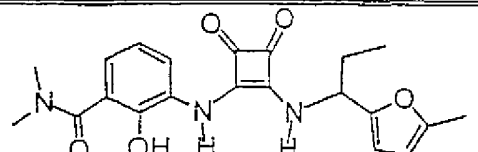
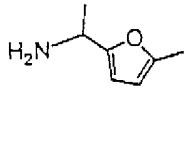
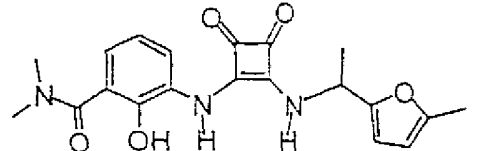
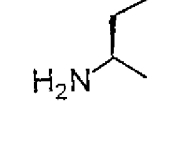
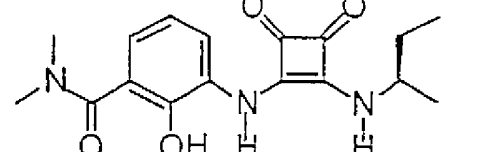
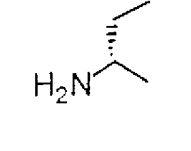
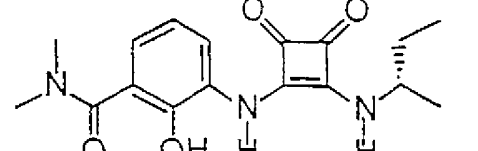
334			1. 29% 2. 424 3. 116
335			1. 15% 2. 414 3. 108-110
336			1. 75% 2. 408 3. 116
337			1. 75% 2. 408 3. 116
338			1. 59% 2. 424 3. 115-117
339			1. 72% 2. 424 3. 157-159
340			1. 19% 2. 332 3. 131
341			1. 86% 2. 360 3. 127

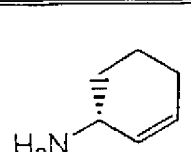
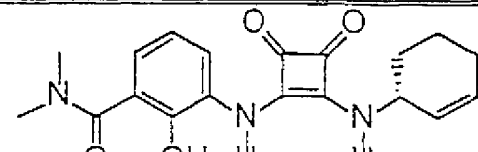
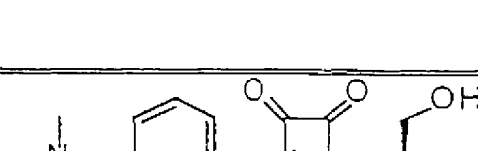
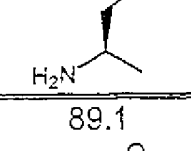
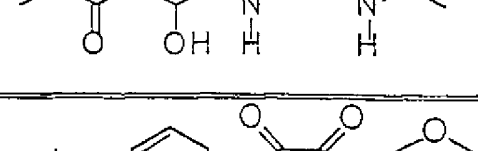
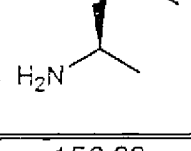
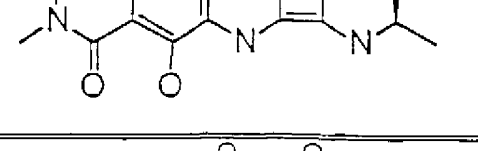
19.12.03

342			1. 98% 2. 346 3. 128
343			1. 80% 2. 374 3. 131.5
344			1. 46% 2. 374 3. 102
345			1. 75% 2. 388 3. 104
346			1. 76% 2. 438 3. 95
347			1. 72% 2. 424 3. 163-165
348			1. 73% 2. 438 3. 96-98

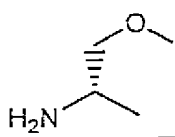
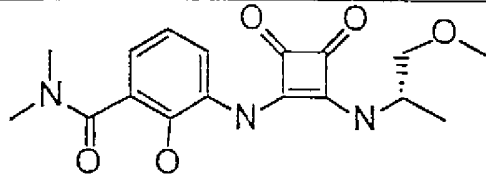
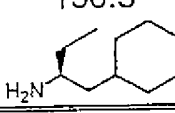
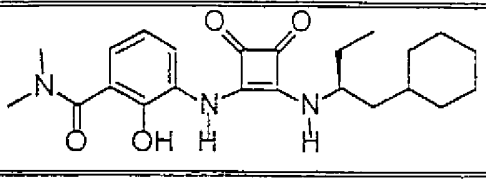
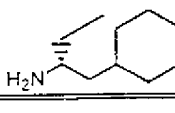
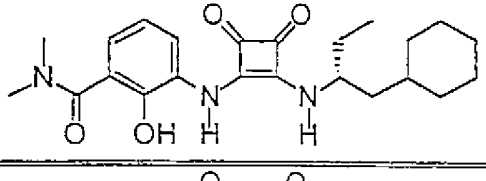
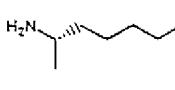
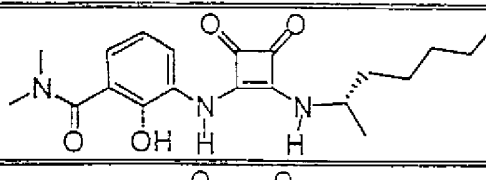
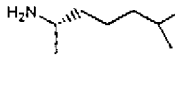
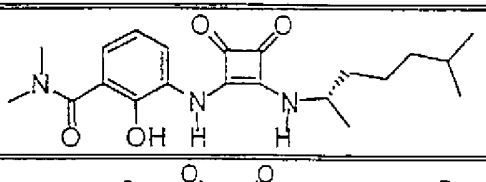
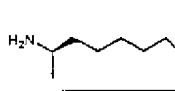
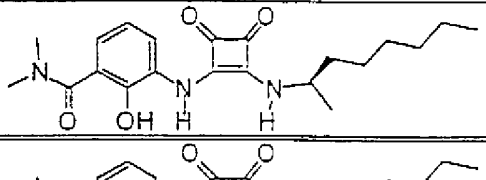
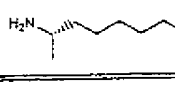
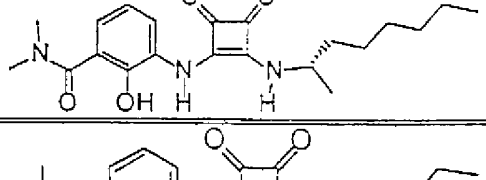
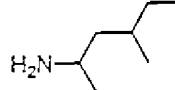
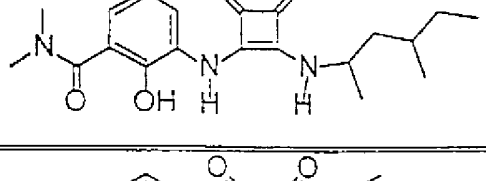
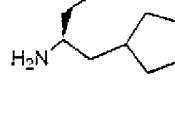
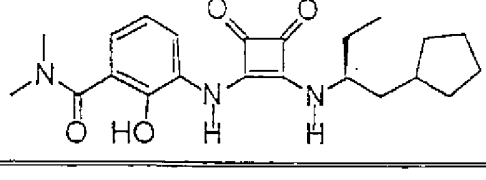
349			1. 53% 2. 362 3. 89-91
350			1. 59% 2. 362 3. 90-92
351			1. 61% 2. 362 3. 120-122
352			1. 70% 2. 362 3. 121-123
353			1. 23% 2. 371 3. 126
354			1. 79% 2. 370 3. 108
355			1. 80% 2. 370 3. 106
356			1. 56% 2. 450 3. 138-140

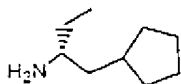
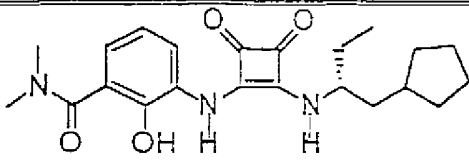
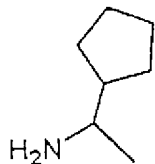
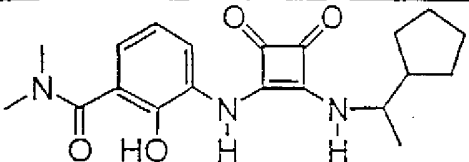
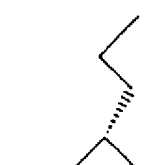
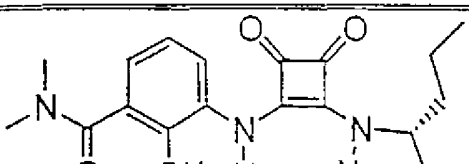
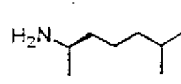
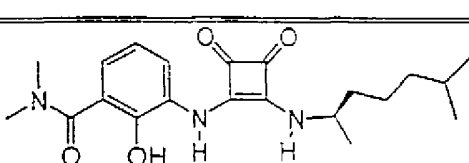
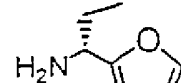
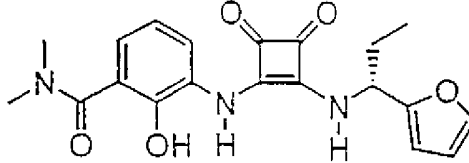
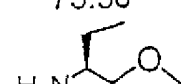
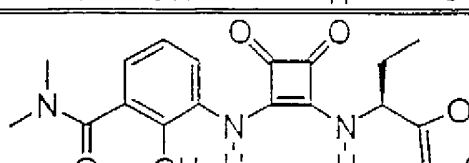
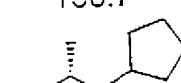
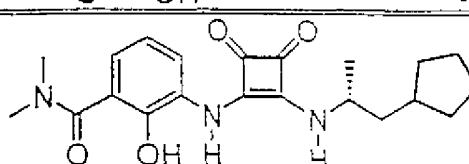
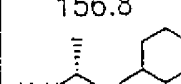
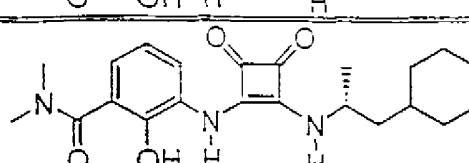
19.12.03

357			1. 76% 2. 398 3. 116
358			1. 85% 2. 384 3. 100
359			1. 59% 2. 332 3. 138.6
360			1. 47% 2. 332 3. 141.6

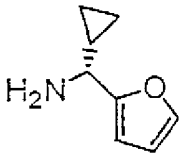
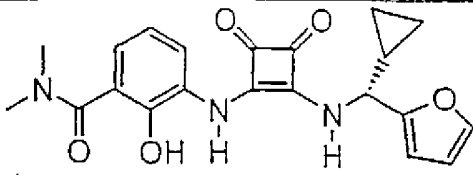
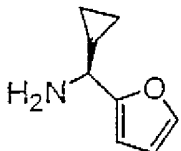
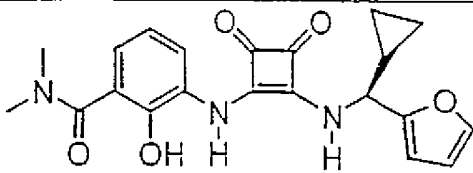
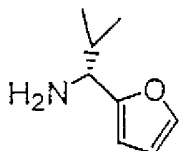
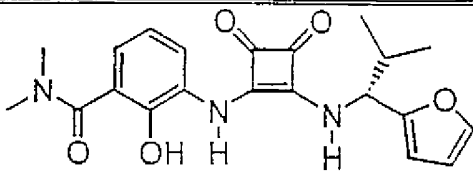
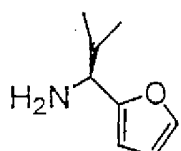
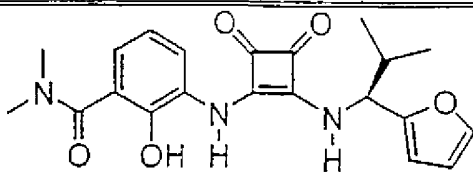
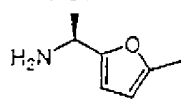
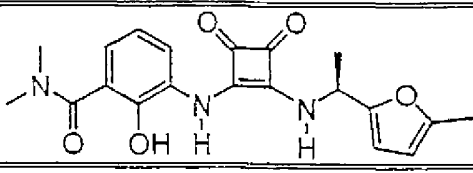
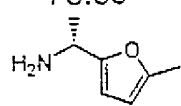
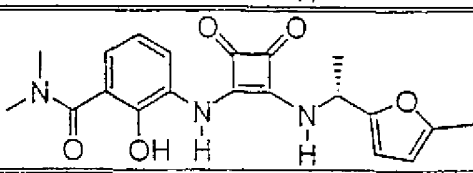
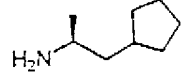
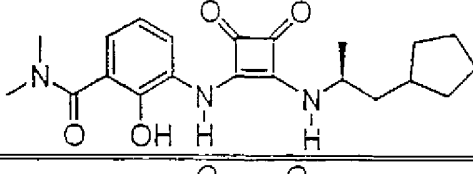
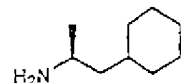
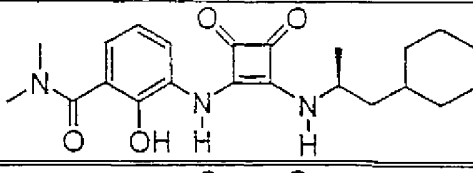
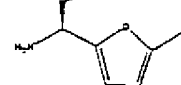
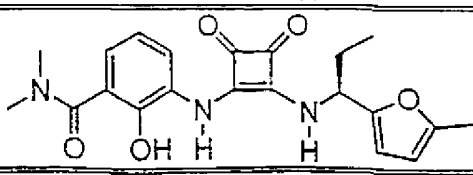
360.1			1. 89% 2. 356.1 3. 133-135
360.2			1. 65% 2. 334.1 3. 121-122
360.3	89.1 		1. 60% 2. 348.1 3. 94-96
360.4	156.23 		1. 29% 2. 414.1 3. 108-110

19.12.03

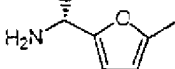
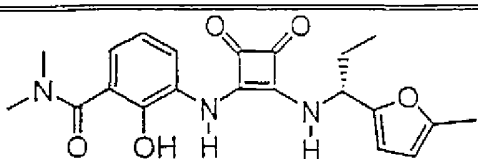
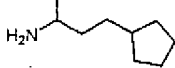
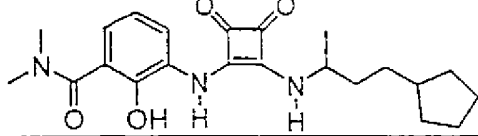
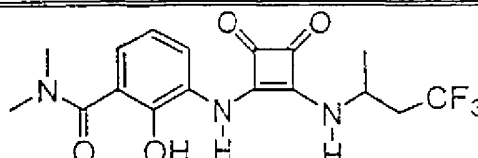
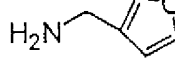
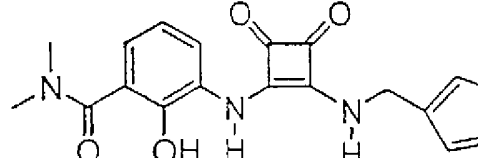
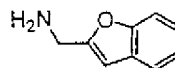
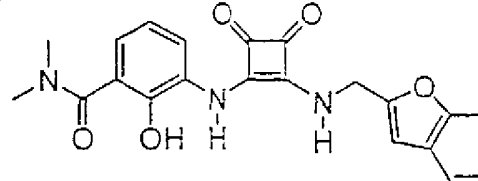
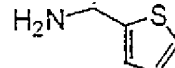
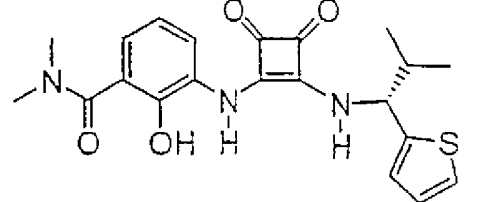
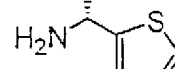
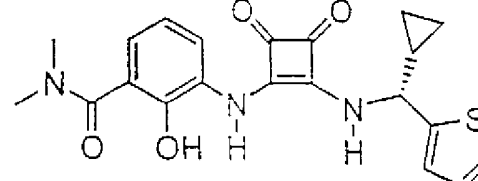
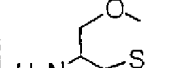
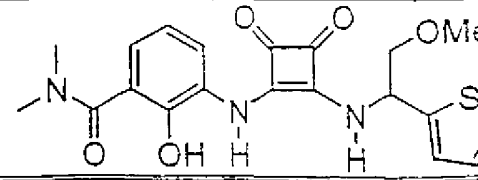
360.5	89.2 		1. 67% 2. 348.1 3. 95-96
360.6	156.3 		1. 62% 2. 414.1 3. 113-115
360.7	156.4 		1. 68% 2. 414.1 3. 114-116
360.8			1. 74% 2. 374 3. 129.8
360.9			1. 61% 2. 388 3. 123.1
360.10			1. 53% 2. 388 3. 117.2
360.11			1. 37% 2. 388 3. 129.9
360.12			1. 62% 2. 374 3. 126.1
360.13	156.5 		1. 71% 2. 400.1 3. 106-109

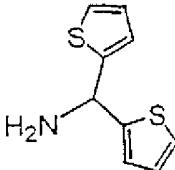
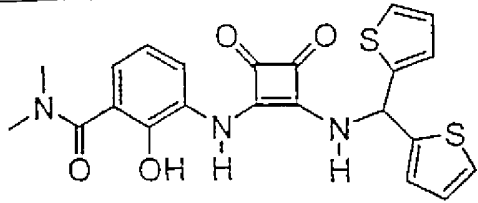
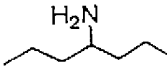
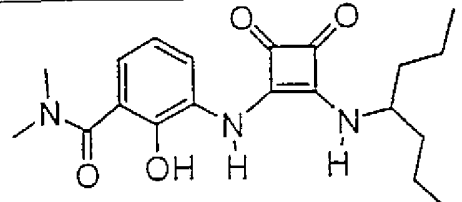
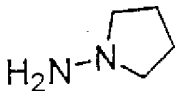
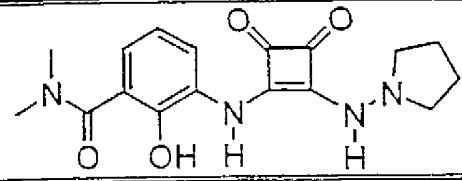
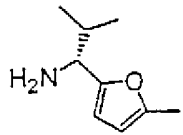
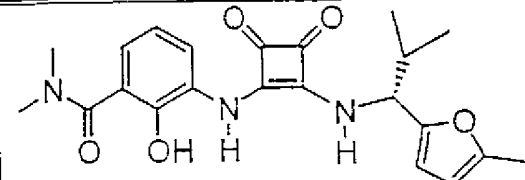
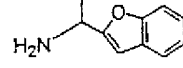
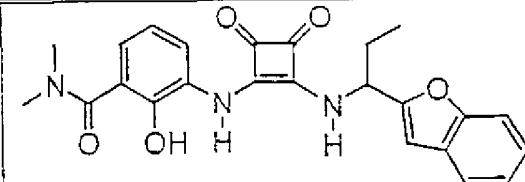
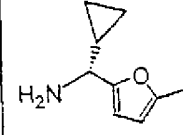
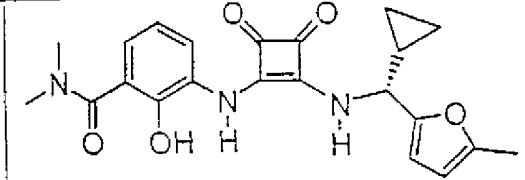
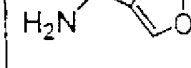
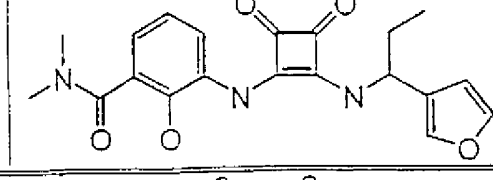
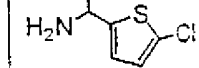
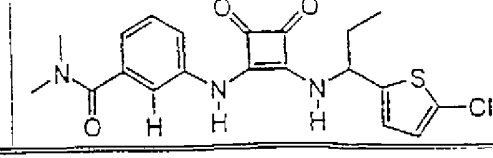
360.14	156.6			1. 66% 2. 400.1 3. 106-109
360.15				1. 69% 2. 372 3. 138.7
360.16				1. 54% 2. 346 3. 123.6
360.17				1. 53% 2. 388 3. 116.9
360.18	75.55			1. 87% 2. 384.1 3. 136
360.19	75.56			1. 92% 2. 384.1 3. 136
360.20	156.7			1. 27% 2. 386.1 3. 109-112
360.21	156.8			1. 31% 2. 400.1 3. 117-120

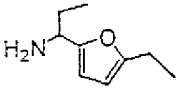
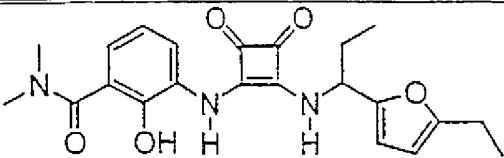
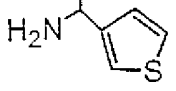
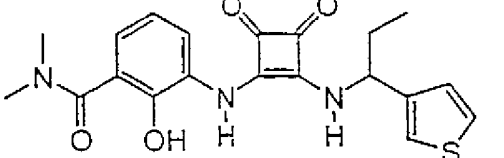
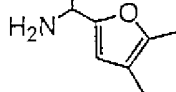
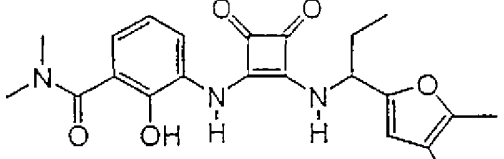
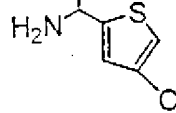
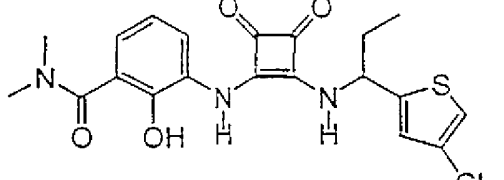
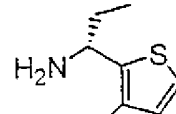
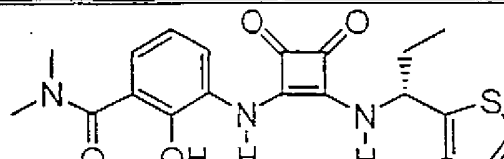
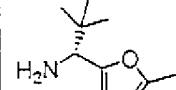
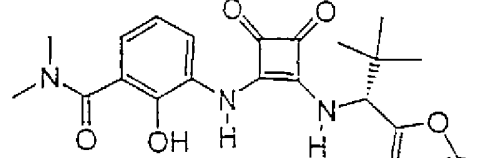
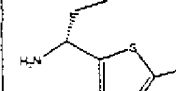
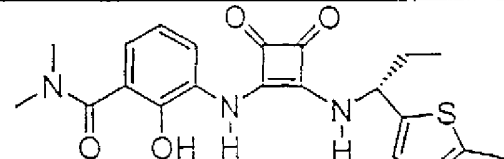
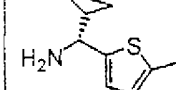
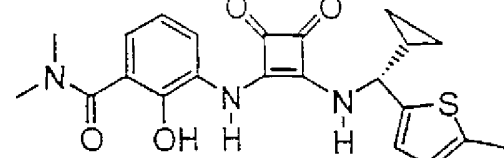
19.12.03

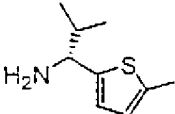
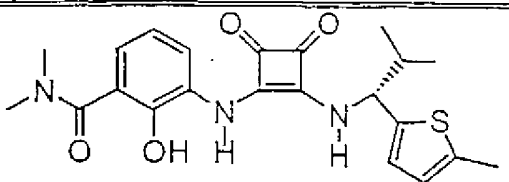
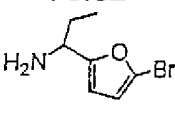
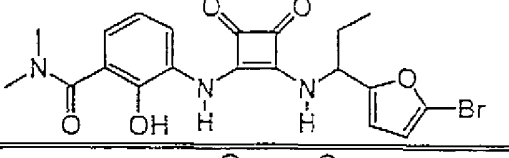
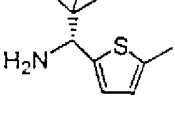
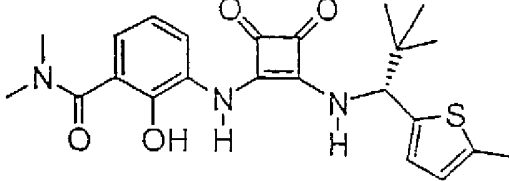
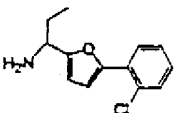
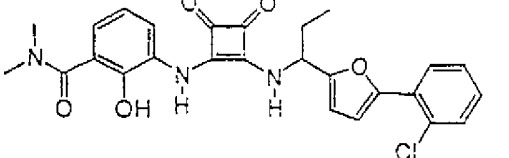
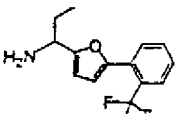
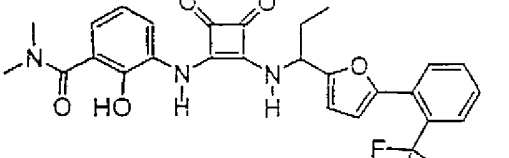
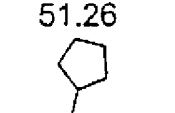
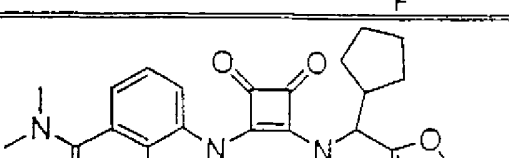
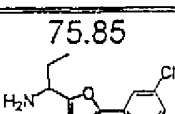
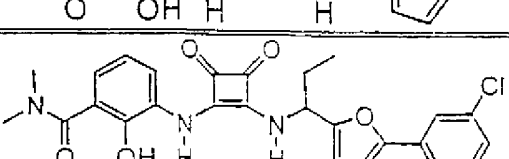
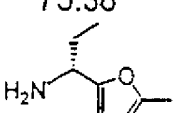
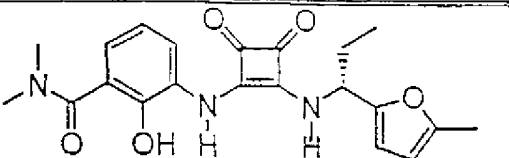
360.22	75.11 		1. 61% 2. 396.1 3. 129
360.23	75.12 		1. 69% 2. 396.1 3. 126
360.24	75.13 		1. 74% 2. 398.1 3. 123
360.25	75.14 		1. 76% 2. 398.1 3. 123
360.26	75.39 		1. 60% 2. 384.1 3. 103-105
360.27	75.35 		1. 67% 2. 384.1 3. 104-106
360.28	156.9 		1. 70% 2. 386.1 3. 103-105
360.29	156.10 		1. 64% 2. 400.1 3. 109-111
360.30	75.2 		1. 63% 2. 398.1 3. 99-101

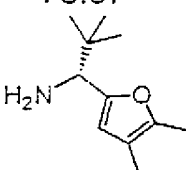
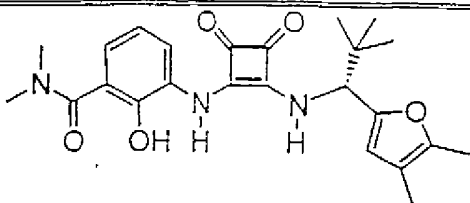
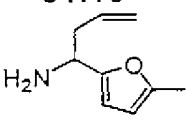
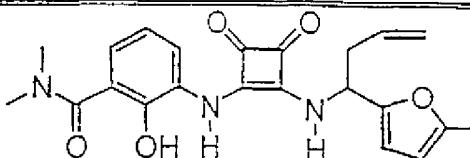
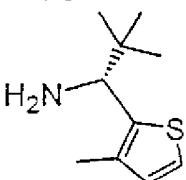
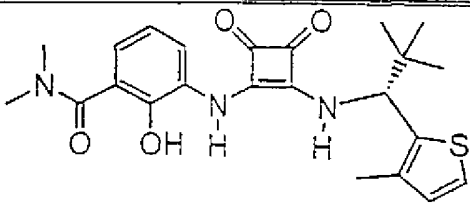
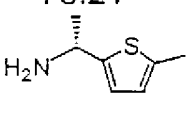
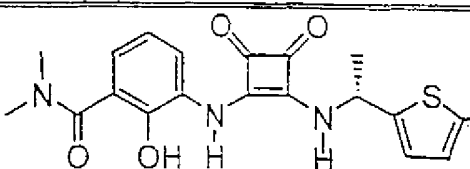
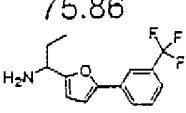
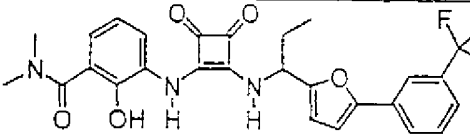
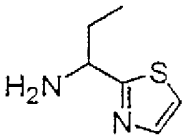
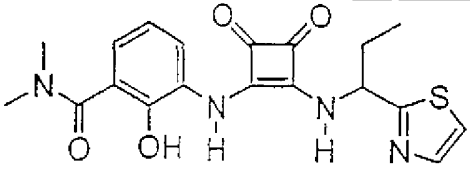
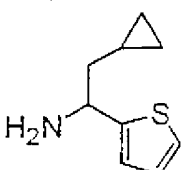
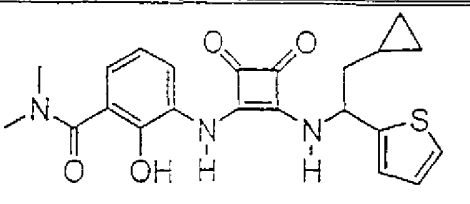
19.12.03

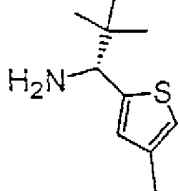
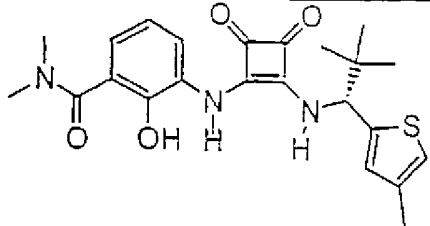
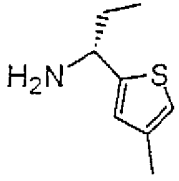
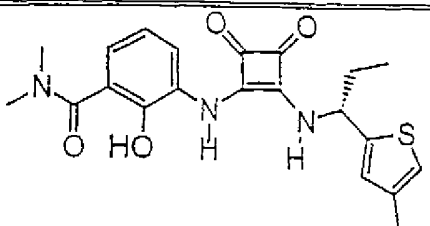
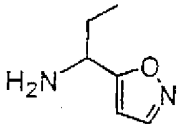
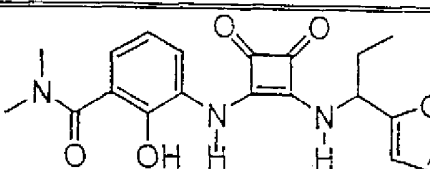
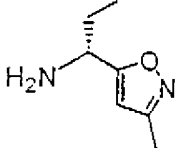
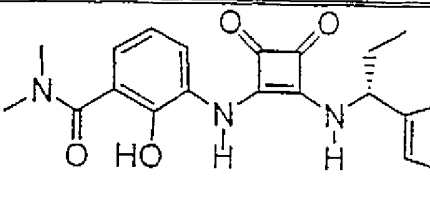
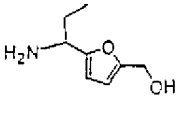
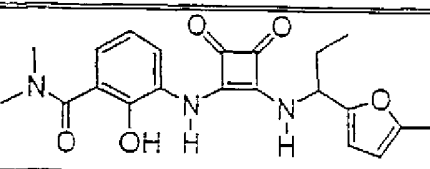
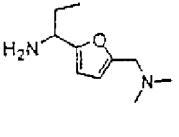
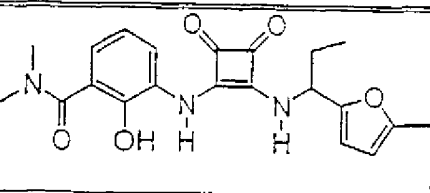
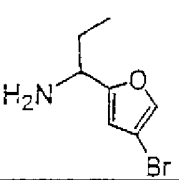
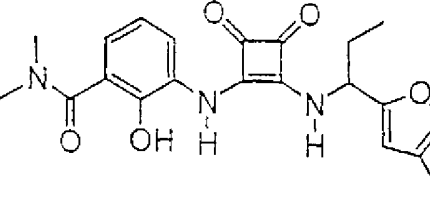
360.31	75.1 		1. 57% 2. 398.1 3. 99-101
360.32			1. 45% 2. 400 3. 104.6
360.33			1. 44% 2. 386 3. 143
360.34			1. 73% 2. 356.1 3. 218-220
360.35			1. 97% 2. 406.1 3. 154
360.36	75.15 		1. 77% 2. 414.1 3. 122-124
360.37	75.16 		1. 70% 2. 412.1 3. 99-101
360.38	156.18 		1. 69% 2. 416.1 3. 107-109

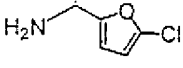
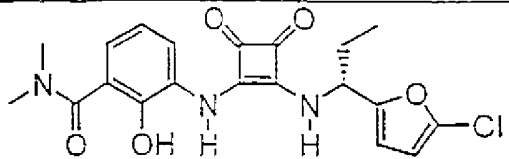
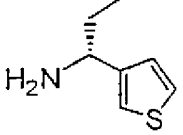
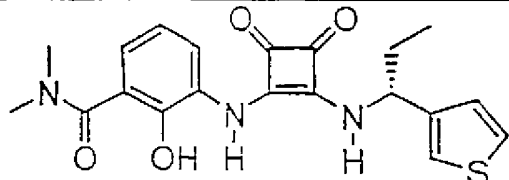
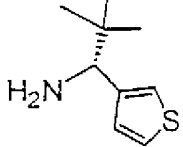
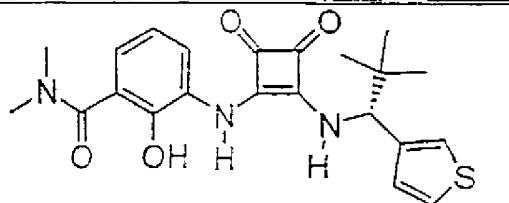
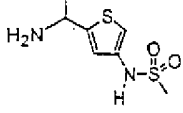
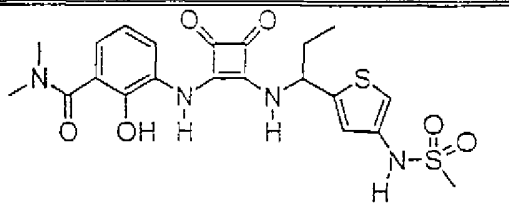
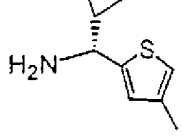
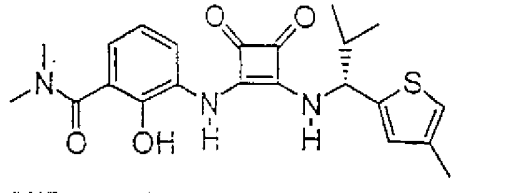
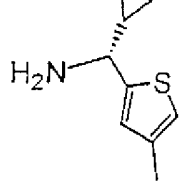
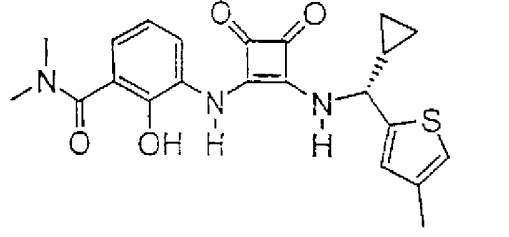
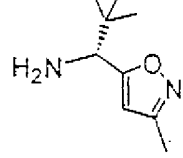
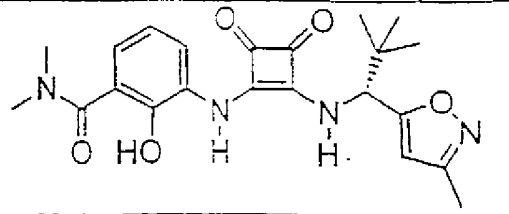
360.39	156.17 		1. 43% 2. 454.1 3. 128-130
360.40			1. 40% 2. 374.1 3. 132-136
360.41			1. 60% 2. 345.1 3. 205-207
360.42	75.45 		1. 96% 2. 412.1 3. 112
360.43	75.77 		1. 30% 2. 434.1 3. 117-119
360.44	75.41 		1. 96% 2. 410.1 3. 139
360.45	75.76 		1. 65% 2. 384.1 3. 87-89
360.46	75.78 		1. 50% 2. 434.1 3. 123-125

360.47	75.79 		1. 74% 2. 412.1 3. 84-86
360.48	75.80 		1. 73% 2. 400.1 3. 136-140
360.49	75.81 		1. 74% 2. 412.1 3. 103-105
360.50	156.19 		1. 63% 2. 434.1 3. 114-117
360.51	75.3 		1. 74% 2. 414.1 3. 130-133
360.52	75.44 		1. 71% 2. 426.1 3. 138
360.53	75.17 		1. 41% 2. 414 3. 139-141
360.54	75.18 		1. 32% 2. 426 3. 148-150

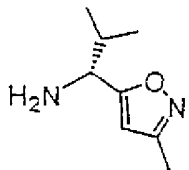
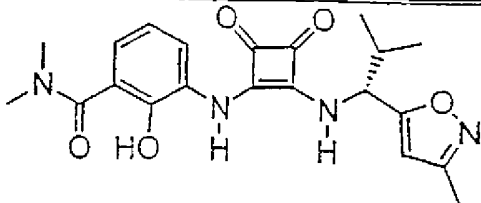
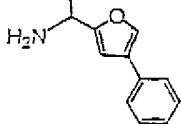
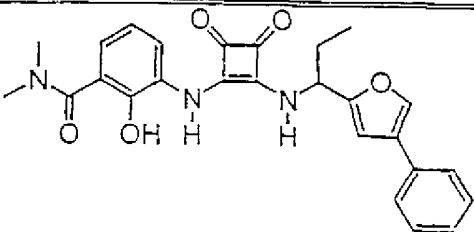
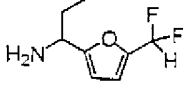
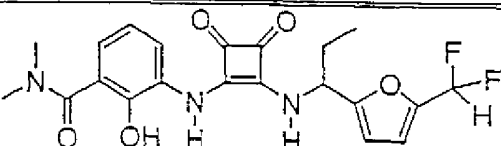
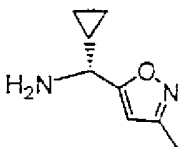
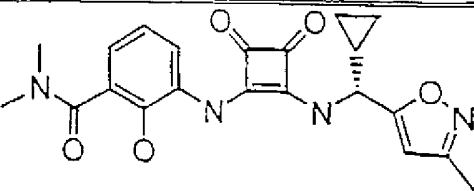
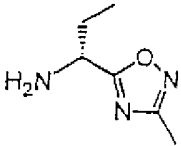
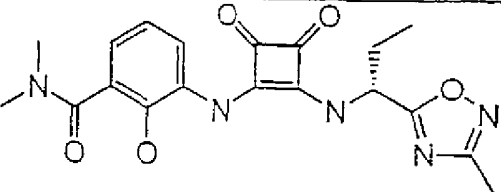
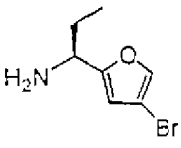
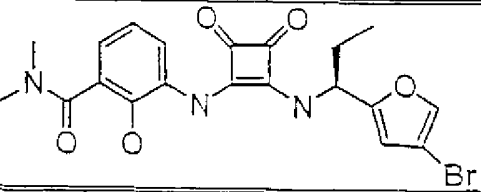
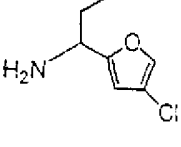
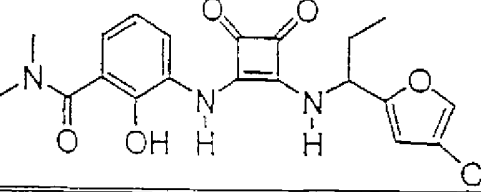
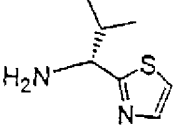
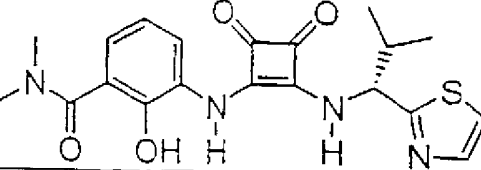
360.55	75.19 		1. 57% 2. 428 3. 159-163
360.56	75.82 		1. 44% 2. 464.1 3. 86-88
360.57	75.20 		1. 37% 2. 442 3. 158-162
360.58	75.83 		1. 53% 2. 494.1 3. 148-151
360.59	75.84 		1. 63% 2. 528.1 3. 90-95
360.60	51.26 		1. 73% 2. 438.1 3. 116
360.61	75.85 		1. 55% 2. 494.1 3. 133-135
360.62	75.38 		1. 83% 2. 412.1 3. 119

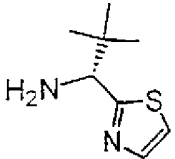
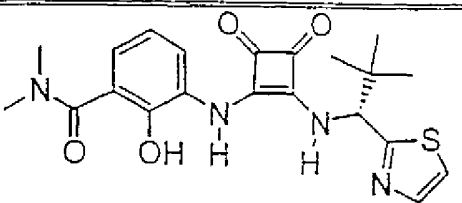
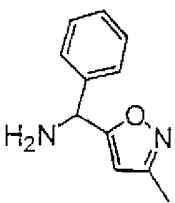
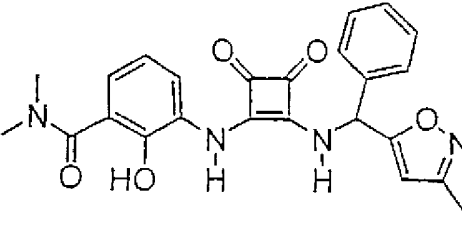
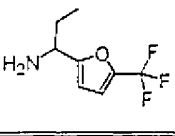
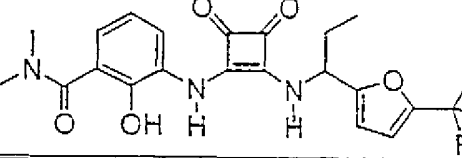
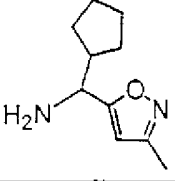
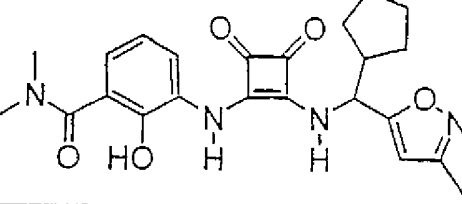
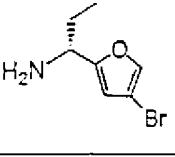
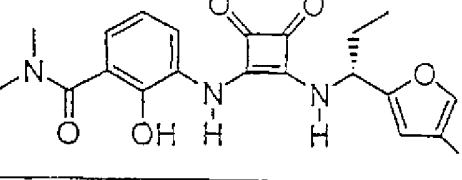
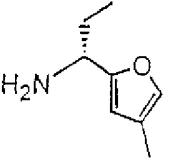
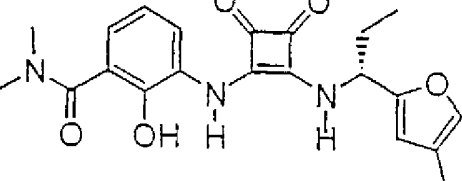
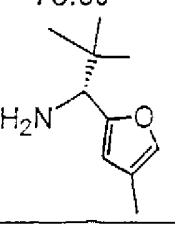
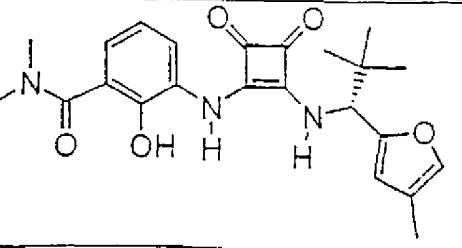
360.63	75.37 		1. 66% 2. 440.1 3. 110
360.64	51.10 		1. 49% 2. 410.1 3. 97
360.65	75.4 		1. 40% 2. 442.1 3. 157-160
360.66	75.21 		1. 75% 2. 400 3. 136-140
360.67	75.86 		1. 63% 2. 528.1 3. 106-108
360.68	75.87 		1. 10% 2. 401.1 3. 111-113
360.69	156.20 		1. 5% 2. 426.1

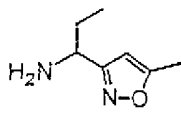
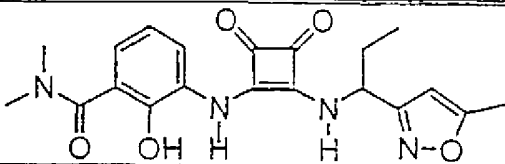
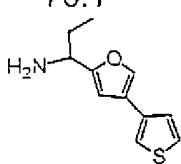
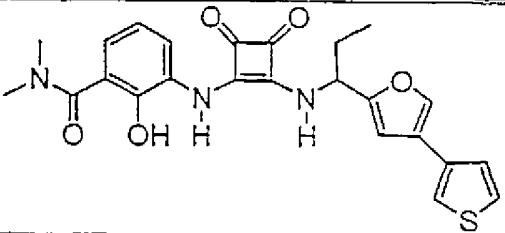
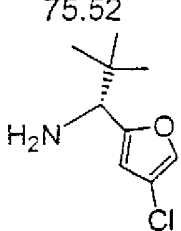
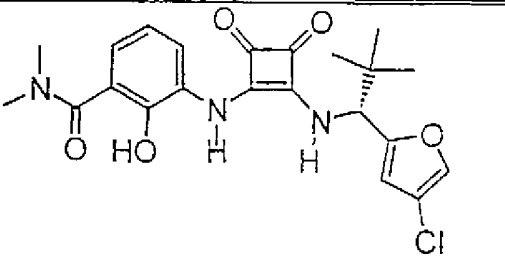
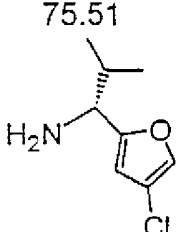
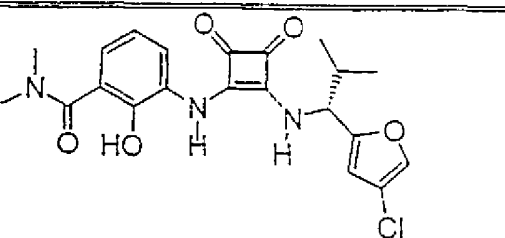
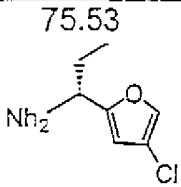
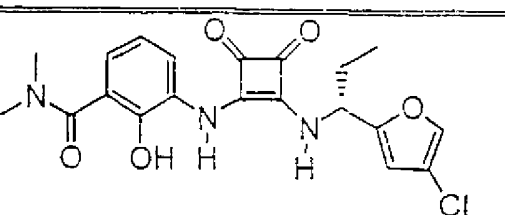
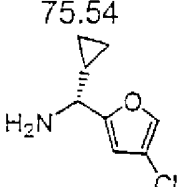
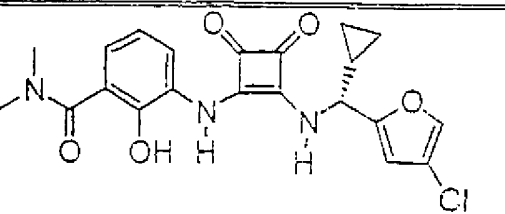
360.70	75.5 		1. 56% 2. 442.1 3. 152-154
360.71	75.6 		1. 46% 2. 414.1 3. 122-124
360.72	156.21 		1. 62% 2. 385.1 3. 130-133
360.73	75.57 		1. 41% 2. 399.1 3. 83-85
360.74	51.11 		1. 70% 2. 414.1 3. 98-101
360.75	51.12 		1. 62% 2. 441.1 3. 98-102
360.76	75.90 		1. 79% 2. 464.1 3. 111

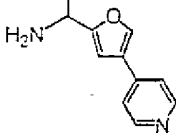
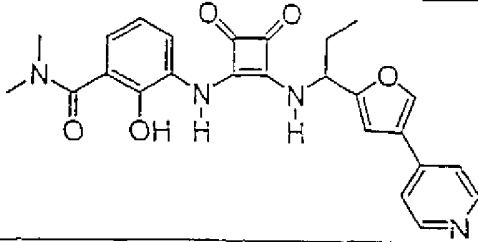
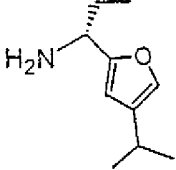
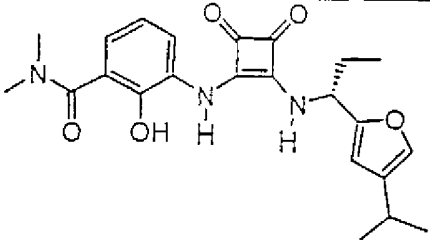
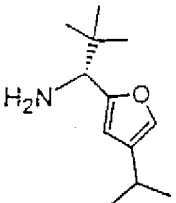
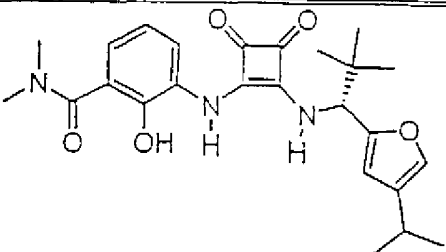
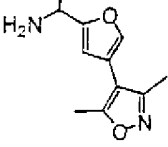
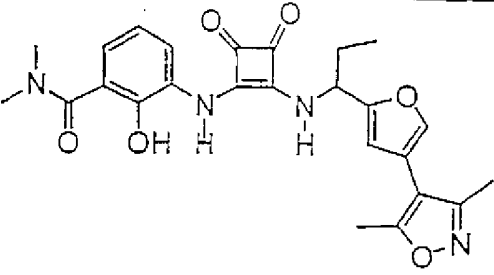
360.77	75.59 		1. 79% 2. 418.1 3. 107
360.78	75.42 		1. 65% 2. 400.1 3. 109-112
360.79	75.43 		1. 21% 2. 428.1 3. 126
360.80	13.28 		1. 55% 2. 493.1 3. 155-158
360.81	75.7 		1. 67% 2. 428.1 3. 138-140
360.82	75.8 		1. 68% 2. 426.1 3. 121-123
360.83	75.46 		1. 25% 2. 427.1 3. 139

19.12.03

360.84	75.47			1. 62% 2. 413.1 3. 128
360.85	75.88			1. 49% 2. 460.1 3. 112-114
360.86	75.89			1. 71% 2. 434.1 3. 91-93
360.87	75.48			1. 57% 2. 411.1 3. 125
360.88	34.10			1. 12% 2. 400.1 3. 131-133
360.89	76.10			1. 60% 2. 464.1 3. 111-113
360.90	51.27			1. 60% 2. 418.1 3. 113
360.91	75.58			1. 55% 2. 415.1 3. 140-143

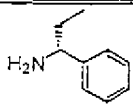
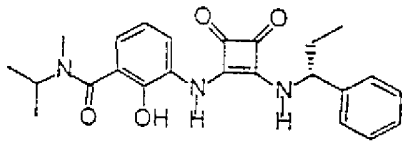
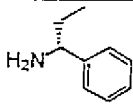
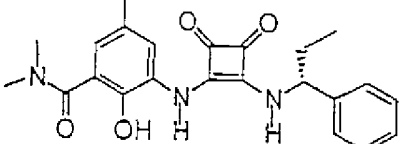
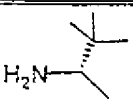
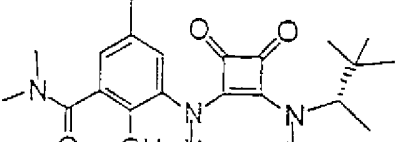
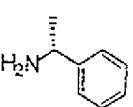
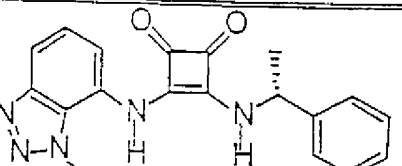
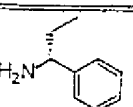
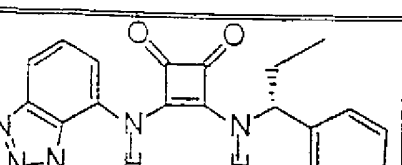
360.92	75.36 		1. 55% 2. 429 3. 185-190
360.93	51.28 		1. 3% 2. 447.1
360.94	51.30 		1. 71% 2. 452.1 3. 106
360.95	51.29 		1. 44% 2. 439.1 3. 112
360.96	76.11 		1. 71% 2. 464.1 3. 111-113
360.97	75.49 		1. 70% 2. 398.1 3. 106-108
360.98	75.50 		1. 46% 2. 426.1 3. 140-142

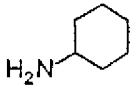
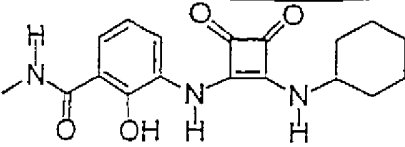
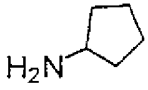
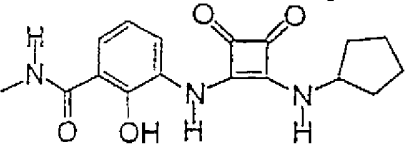
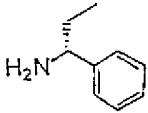
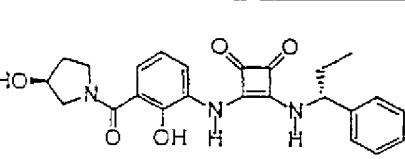
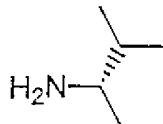
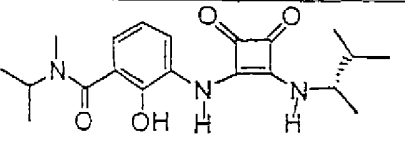
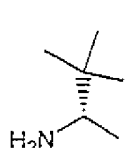
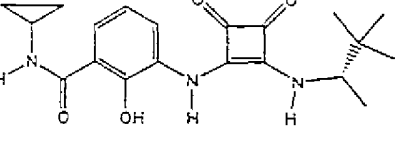
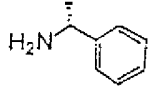
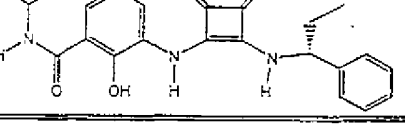
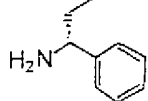
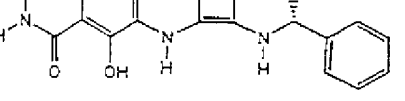
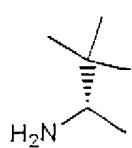
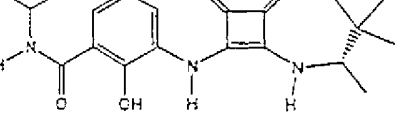
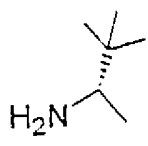
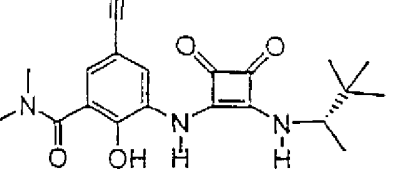
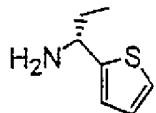
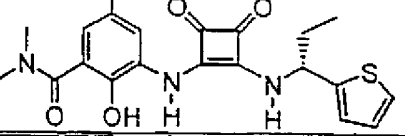
360.99	34.9			1. 62% 2. 399.1 3. 109-112
360.100	76.1			1. 60% 2. 466.1 3. 129-131
360.101	75.52			1. 49% 2. 446.1 3. 146
360.102	75.51			1. 48% 2. 432.1 3. 116
360.103	75.53			1. 62% 2. 418.1 3. 126
360.104	75.54			1. 47% 2. 430.1 3. 136

360.105	76.2 		1. 42% 2. 461.1 3. 131-134
360.106	75.9 		1. 93% 2. 426.1 3. 123-125
360.107	75.10 		1. 26% 2. 454.1 3. 132-134
360.108	76.3 		1. 12% 2. 479.1 3. 129-132

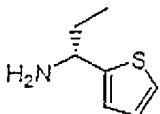
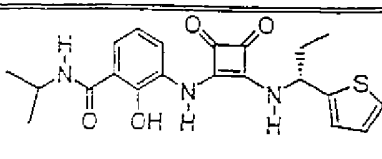
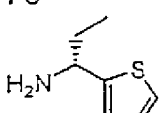
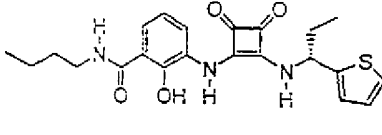
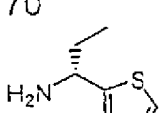
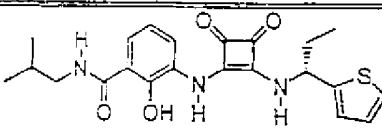
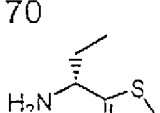
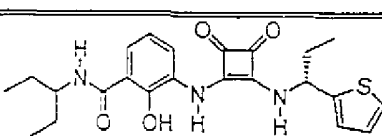
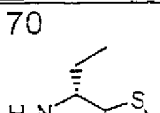
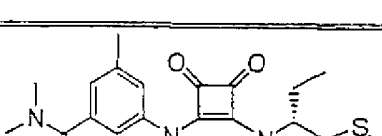
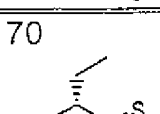
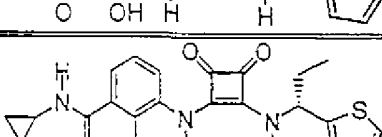
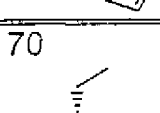
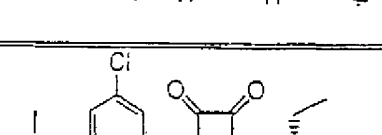
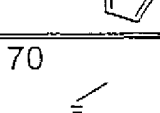
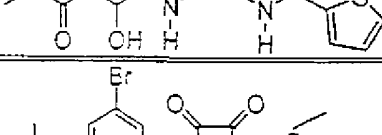
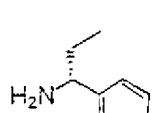
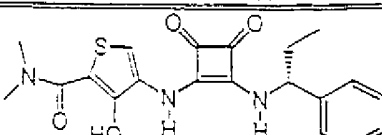
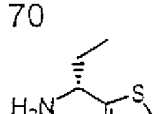
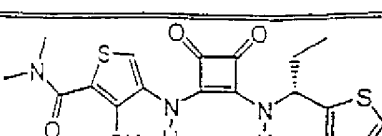
Příklady 361-368.31

Způsobem, uvedeným v příkladu 261, ale za použití průmyslově dostupného aminu, uvedeného v tabulce níže, a cyklobutendionového meziproduktu z uvedeného preparativního příkladu, se získaly následující cyklobutendionové produkty.

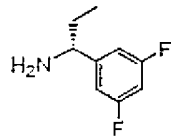
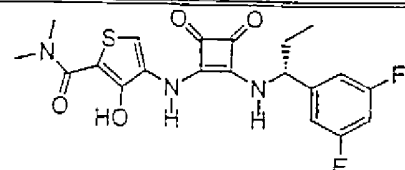
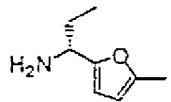
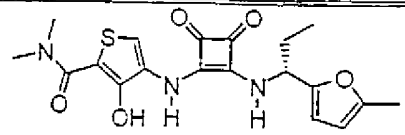
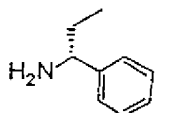
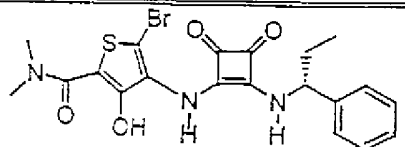
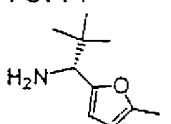
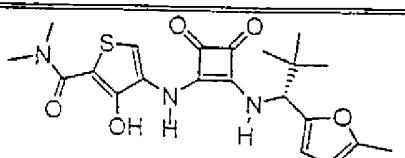
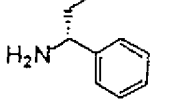
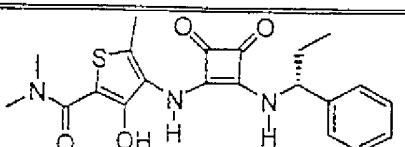
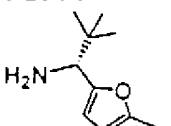
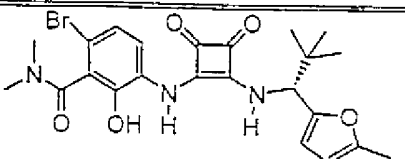
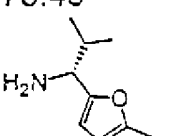
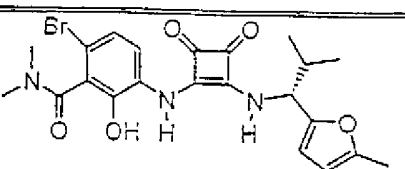
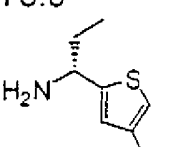
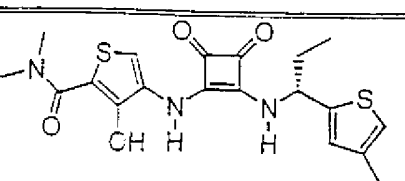
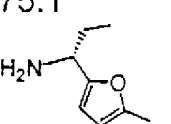
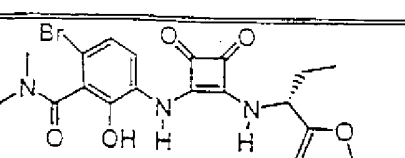
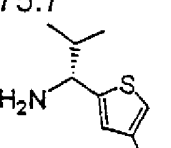
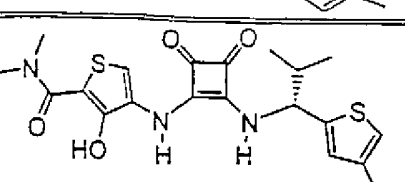
Př.	Amin	Prep. př.	Produkt	1. Výtěžek (%) 2. MH^+ 3. T.t (°C)
361		20		1. 57% 2. 422 3. 172.4
362		21		1. 53% 2. 408 3. 139.8
363		21		1. 70% 2. 374 3. 167.8-170.1
364		23		1. 21% 2. 334 3. 184.3
365		23		1. 61% 2. 348 3. 205.6

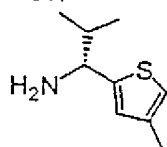
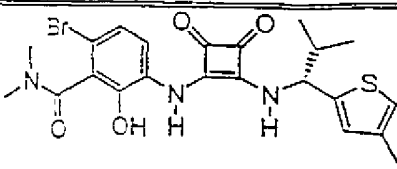
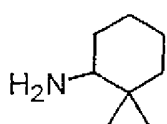
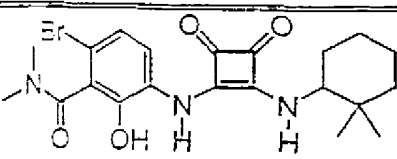
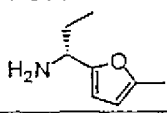
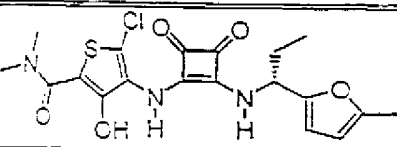
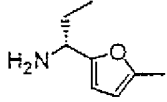
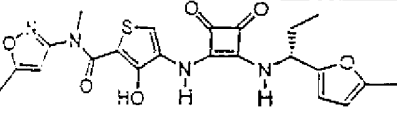
366		21.1		1. 75% 2. 344 3. 170-172
367		21.1		1. 66% 2. 330 3. 160-162
368		22		1. 31% 2. 436 3. 140-145
368.1		20		1. 8% 2. 374 3. 130-133
368.2		23.1		1. 56% 2. 372 3. 188-191
368.3		23.1		1. 67% 2. 406 3. 142-144
368.4		23.2		1. 69% 2. 408 3. 147-150
368.5		23.2		1. 67% 2. 374 3. 177-180
368.6		23.3		1. 45% 2. 385 3. 236-240
368.7	70 	23.3		1. 35% 2. 425 3. 248-251

19.12.03

368.8	70 	23.2		1. 66% 2. 414 3. 156-160
368.9	70 	23.4		1. 78% 2. 428 3. 138-140
368.10	70 	23.5		1. 46% 2. 428 3. 149-153
368.11	70 	23.6		1. 54% 2. 412 3. 136-138
368.12	70 	21		1. 30% 2. 414 3. 164-167
368.13	70 	23.1		1. 25% 2. 412 3. 172-177
368.14	70 	23.7		1. 21% 2. 434 3. 208-211
368.15	70 	23.8		1. 27% 2. 478 3. 216-219
368.16		23.9		1. 63% 2. 400
368.17	70 	23.9		1. 61% 2. 406.1 3. 127 DEC

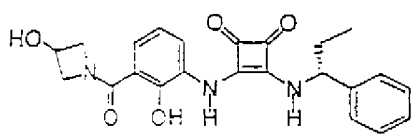
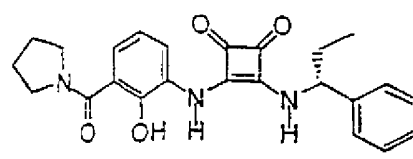
19.12.03

368.18	75.29 	23.9		1.68% 2.436.1 3.128 DEC
368.19	75.1 	23.9		1.72% 2.404.1 3.126 DEC
368.20		23.10		1.8.4% 2.478
368.21	75.44 	23.9		1.39% 2.432.1 3.151-153
368.22		23.12		1.78% 2.414.1 3.210 DEC
368.23	75.44 	23.11		1.4% 2.504
368.24	75.45 	23.11		1.31% 2.490 3.241-245
368.25	75.6 	23.9		1.81% 2.420.1 3.126-128
368.26	75.1 	23.11		1.8% 2.476 3.193-198
368.27	75.7 	23.9		1.70% 2.434.1 3.130 DEC

368.28	75.7 	23.11		1. 83% 2. 506 3. 222-227
368.29		23.11		1. 17% 2. 464 3. 183-190
368.30	75.1 	23.13		1. 6.5% 2. 438.1
368.31	75.1 	23.14		1. 71% 2. 471.1 3. 149-151

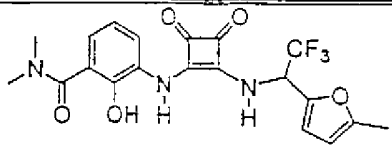
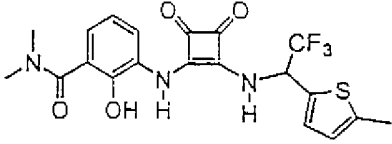
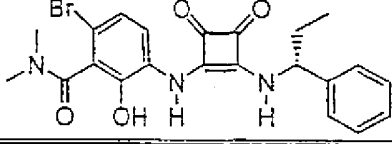
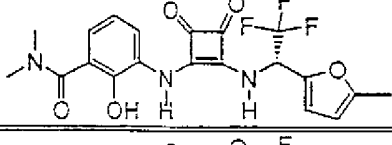
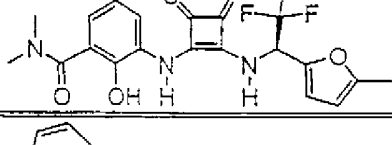
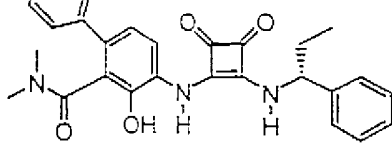
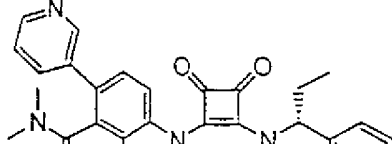
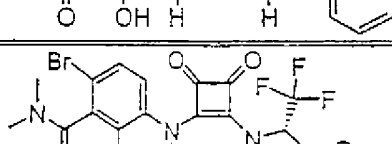
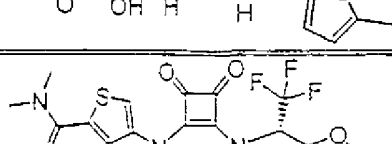
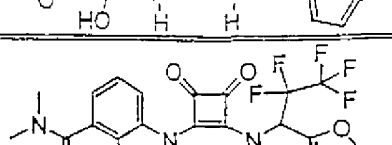
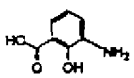
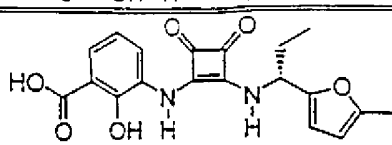
Příklady 369-378.23

Způsobem, uvedeným v příkladu 210, ale z apoužití cyklobutendionového meziproductu z uvedeného preparativního příkladu a aminu z preparativního příkladu uvedeného v tabulce níže, se získaly následující cyklobutendionové produkty.

Př.	Prep.př. Aminu	Prep.př. cyklobuten. meziprod.	Produkt	1. Výtěžek (%) 2. MH ⁺ 3. T.t. (°C)
369	8	87		1. 41% 2. 422 3. 135-140
370	9	87		1. 60% 2. 420 3. 120-125

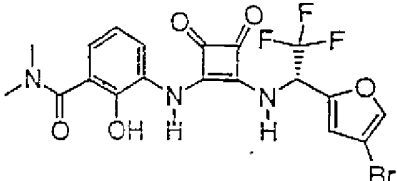
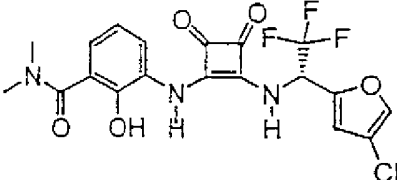
371	10	87		1. 59% 2. 450 3. 162-167
372	12	87		1. 34% 2. 419 3. 157.2-168.2
373	12	88		1. 18% 2. 371 3. 142.3-144.6
374	13	87		1. 41% 2. 408 3. 245.3-247.8
375	5	87		1. 32% 2. 366 3. 165.7
376	6	87		1. 17% 2. 380 3. 173.5
377	7	87		1. 48% 2. 436 3. 175.6
378		87		1. 62% 2. 364 3. 155-160

19.12.03

378.1	3	88.3		1. 73% 2. 438.1 3. 116
378.2	3	88.2		1. 58% 2. 454 3. 140-142
378.3	13.3	87		1. 43% 2. 472 3. 206-209
378.4	3	23.16		1. 69% 2. 438.1 3. 116
378.5	3	23.17		1. 73% 2. 438.1 3. 116
378.6	13.4	87		1. 10% 2. 470 3. 198-201 DEC
378.7	13.5	87		1. 16% 2. 471 3. 246-248
378.8	13.3	23.16		1. 30% 2. 516/518 3. 234-240 DEC
378.9	13.19	23.16		1. 65% 2. 444.1
378.10	3	23.20		1. 78% 2. 488 3. 137-140
378.11		88.1		1. 24% 2. 371 3. 254-260 DEC

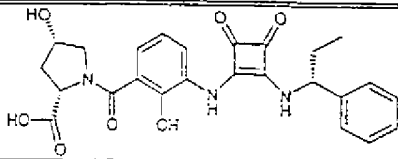
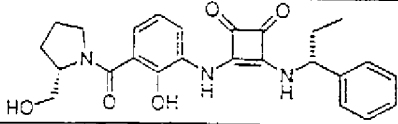
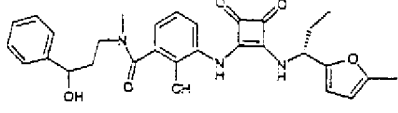
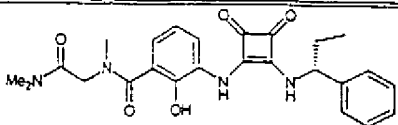
19.12.03

378.12	13.6	88.1		1. 3% 2. 542
378.13	13.7	88.1		1. 9% 2. 542
378.14		88.1		1. 48% 2. 434 3. 150-152
378.15	3	23.19		1. 71% 2. 488 3. 136-138
378.16	3	23.22		1. 35% 2. 424.1 3. 132
378.17	13.9	88.1		1. 13% 2. 440 3. 219-223
378.18	13.10	88.1		1. 26% 2. 406 3. 242-249 DEC
378.19	13.8	88.1		1. 18% 2. 395
378.20	3	23.18		1. 53% 2. 478.1 3. 126
378.21	3	23.21		1. 66% 2. 466 3. 106

378.22	3	23.24		1. 73% 2. 502.1 3. 121
378.23	3	23.23		1. 57% 2. 458.1 3. 129

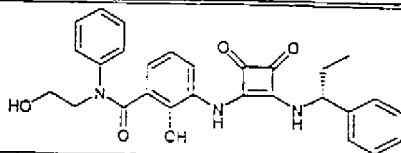
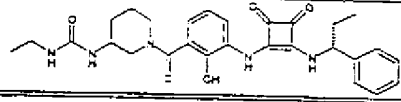
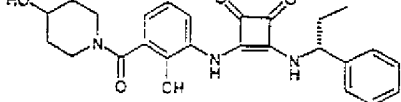
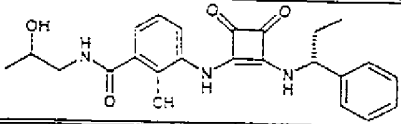
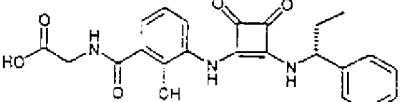
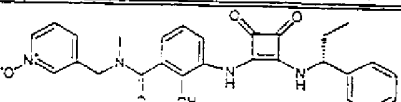
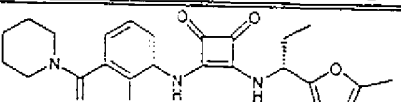
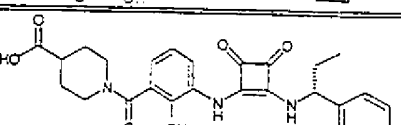
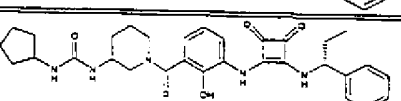
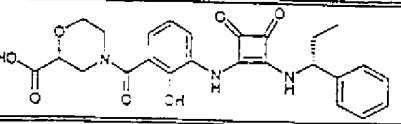
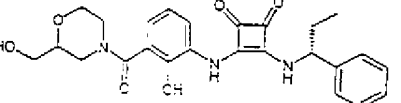
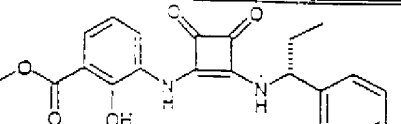
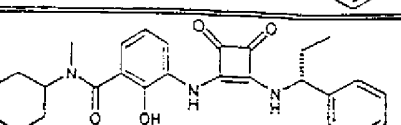
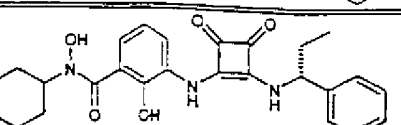
Příklady 378.25-378.89

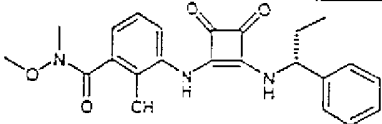
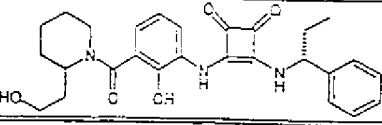
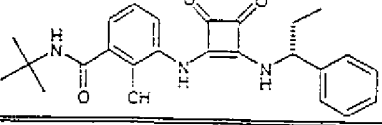
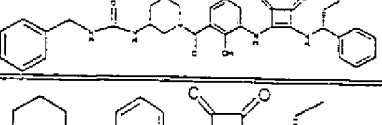
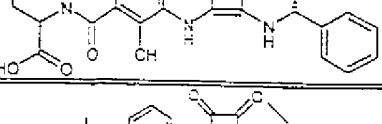
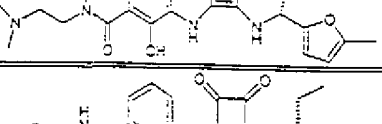
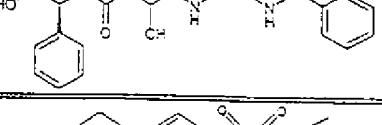
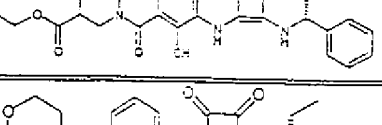
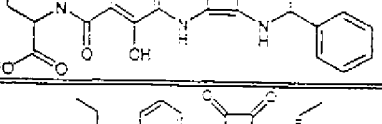
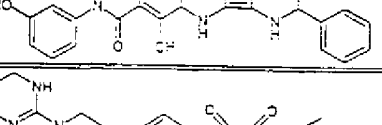
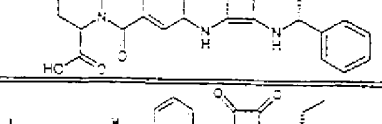
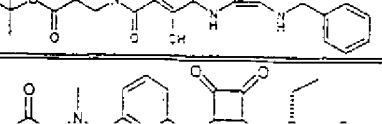
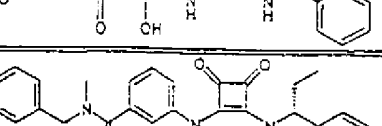
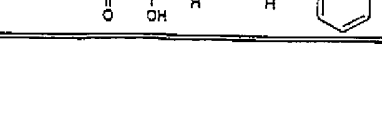
Způsobem, uvedeným v příkladu 210, ale za použití cyklobutendionového derivátu z uvedeného preparativního příkladu a aminu z preparativního příkladu uvedeného v tabulce níže, se získaly následující cyklobutendionové produkty.

Př.	Prep.př. aminu:	Prep.př. cyklobuten. meziprod.	Produkt	1. Výtěžek (%) 2. MH ⁺
378.25	11.10	87.1		1. 71% 2. 480.0
378.26	10.28	87.1		1. 60% 2. 449.9
378.27	11.11	88.4		1. 25% 2. 540.1 [M+Na ⁺]
378.28	10.36	87.1		1. 16% 2. 465.0

378.29	10.7	88.5		1. 46% 2. 440.4
378.30	10.9	88.4		1. 43% 2. 934.9 [dimer+1] ⁺
378.31	11.12	88.4		1. 48% 2. 464.0
378.32	10.35	87.1		1. 17% 2. 437
378.33	10.8	87.1		1. 10% 2. 481.9
378.34	11.13	87.1		1. 55% 2. 463.9
378.35	10.29	87.1		1. 34% 2. 471.9
378.36	10.48	87.1		1. 4% 2. 433.9
378.36	10.10	87.1		1. 85% 2. 451.9
378.37	10.31	87.1		1. 36% 2. 423.8
378.38	10.17	87.1		1. 85% 2. 521.1
378.39	10.32	87.1		1. 63% 2. 409.9
378.40		87.1		1. 44% 2. 323.1

19.12.03

378.41	10.33	87.1		1. 20% 2. 486.0
378.42	10.13	87.1		1. 47% 2. 520.1
378.43	10.34	87.1		1. 18% 2. 449.9
378.44	11.14	87.1		1. 13% 2. 424.0
378.45	2.13	87.1		1. 13% 2. 423.8
378.46	12.1	87.1		1. 51% 2. 487.1
378.47	10.38	88.4		1. 72% 2. 437.7
378.48	11.15	87.1		1. 29% 2. 477.9
378.49	10.14	87.1		1. 61% 2. 560.2
378.50	11.18	87.1		1. 25% 2. 480.0
378.51	10.18	87.1		1. 51% 2. 466.0
378.52	12.2	87.1		1. 32% 2. 380.9
378.53	10.19	87.1		1. 14% 2. 461.4
378.54	11.1	87.1		1. 41% 2. 463.9

378.55	11.2	87.1		1. 5% 2. 409.9
378.56	10.20	87.1		1. 70% 2. 478.1
378.57	10.49	87.1		1. 17% 2. 421.9
378.58	10.15	87.1		1. 51% 2. 582.1
378.59	10.46	87.1		1. 18% 2. 477.9
378.60	11.16	88.4		1. 54% 2. 455.1
378.61	10.21	87.1		1. 84% 2. 485.9
378.62	10.40	87.1		1. 4% 2. 506.1
378.65	2.8	87.1		1. 34% 2. 480
378.66	10.22	87.1		1. 16% 2. 486.0
378.67	2.10	87.1		1. 44% 2. 545
378.68	10.23	87.1		1. 26% 2. 493.9
378.69	2.14	87.1		1. 60% 2. 437.9
378.70	10.24	87.1		1. 64% 2. 469.9

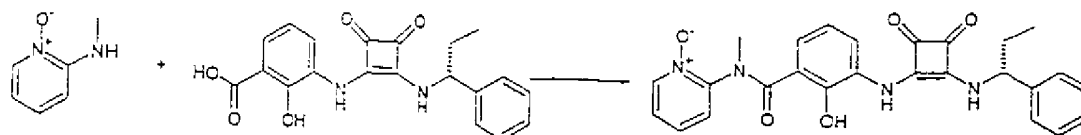
19.12.03

378.71	10.18	88.4		1. 64% 2. 471.1
378.72	10.39	88.4		1. 41% 2. 451.7
378.73	10.30	87.1		1. 60% 2. 464.0
378.74	10.25	87.1		1. 63% 2. 470.1
378.75	10.26	87.1		1. 10% 2. 448.0
378.76	10.50	87.1		1. 5% 2. 477.0
378.77	10.42	88.4		1. 57% 2. 467.7
378.78	11.17	87.1		1. 75% 2. 478.0
378.79	2.9	87.1		1. 21% 2. 561
378.80	10.43	87.1		1. 69% 2. 437.9
378.81	10.41	87.1		1. 3% 2. 436.0
378.82	10.44	87.1		1. 90% 2. 454.0
378.83	10.13	88.4		1. 29% 2. 524.1

378.84	10.45	88.4		1. 46% 2. 511.7
378.86	10.37	87.1		1. 53% 2. 452.0
378.88	10.47	87.1		1. 61% 2. 506.1
378.89	10.16	87.1		1. 30% 2. 568.1

Příklad 378.90

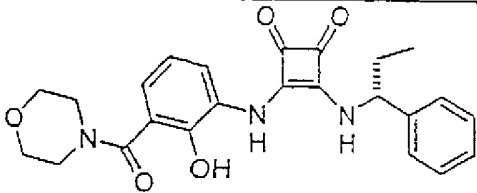
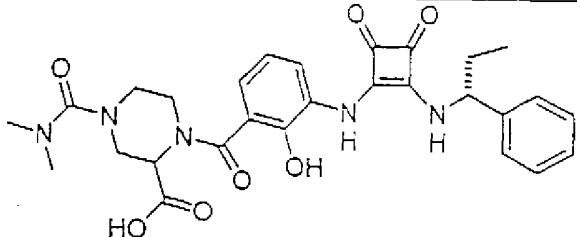
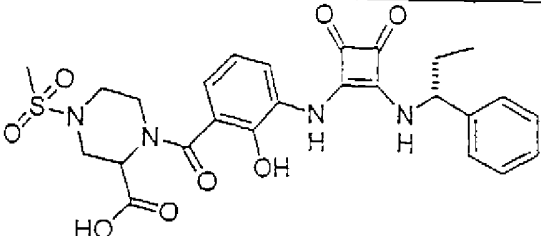
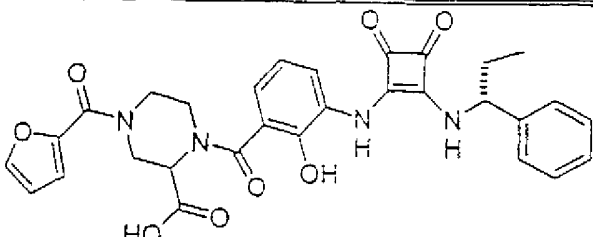
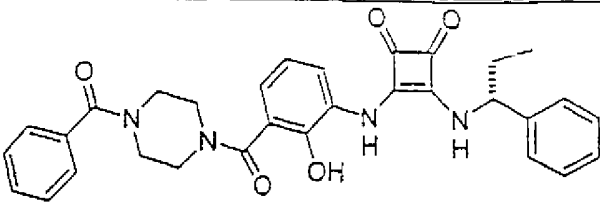
Výše uvedená sloučenina z preparativního příkladu 378.68 se míchala se směsí 4N HCl/dioxan za vzniku produktu (23 %, NH^+ = 437,9).

Příklad 378.91

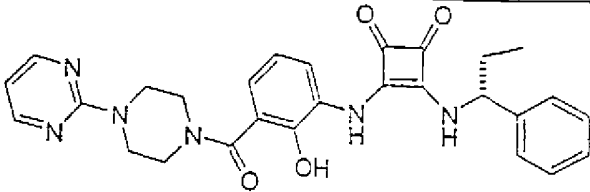
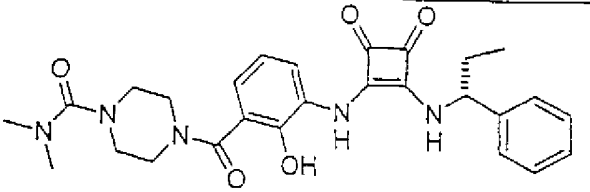
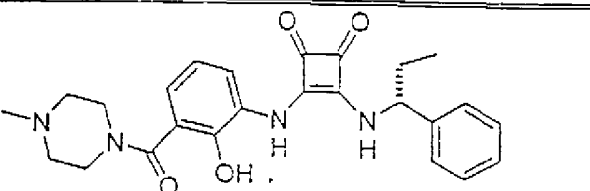
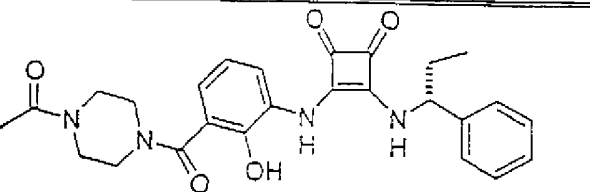
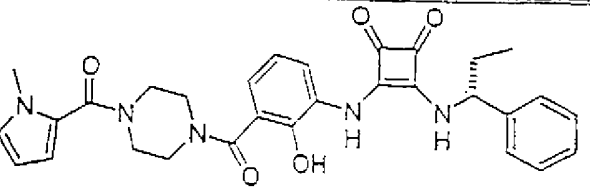
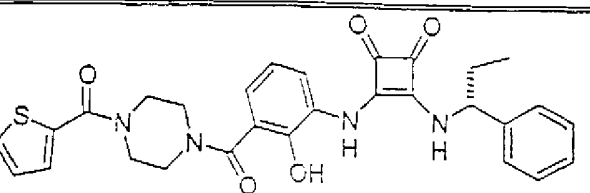
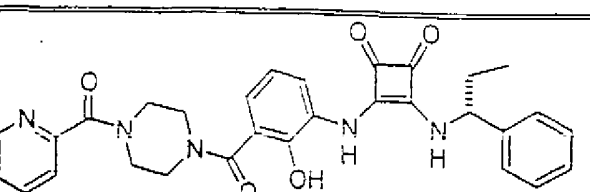
Použitím způsobu, uvedeného v preparativním příkladu 2, krok A, ale za použití preparativního příkladu 2.16 a preparativního příkladu 2.15, se vyrobila titulní sloučenina (20%, NH^+ = 472,9).

Příklad 379-393

Způsobem, uvedeným v příkladu 210, ale z a použití aminu z uvedeného preparativního příkladu a ethoxysquarátové meziproductu z preparativního příkladu 87, se získali následující cyklobutendionové produkty.

Př.	Anilin	Produkt	1. Výtěžek (%) 2. (MH ⁺)
379	109		1. 29% 2. 436.0
380	105		1. 6.3% 2. 550.0
381	106		1. 12% 2. 557.0
382	107		1. 8.6% 2. 573.0
383	143		1. 3.2% 2. 497.0

19.12.03

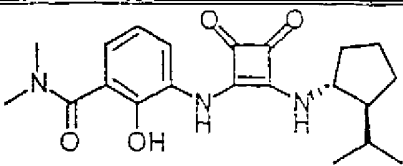
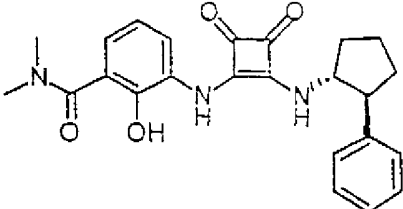
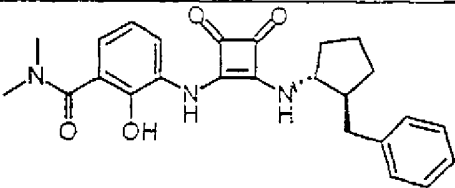
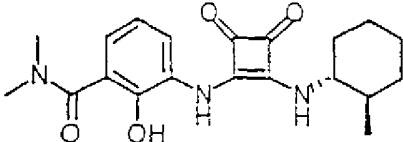
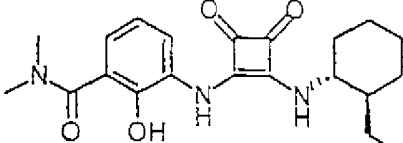
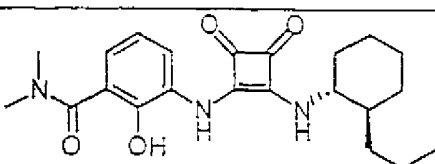
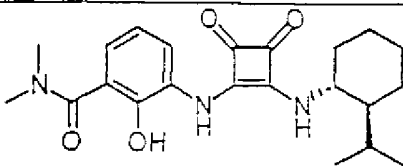
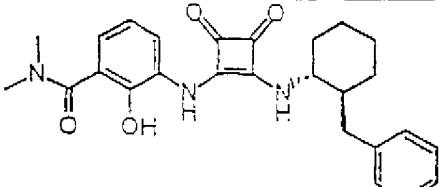
384	135		1. 36% 2. 529.0
385	130		1. 33% 2. 506.1
387	145		1. 27% 2. 449.1
388	140		1. 25% 2. 477.0
389	98		1. 66% 2. 542.1
390	96		1. 60% 2. 545.0
391	97		1. 66% 2. 540.1

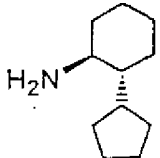
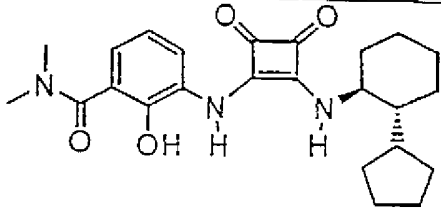
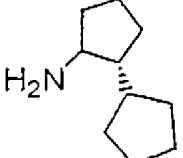
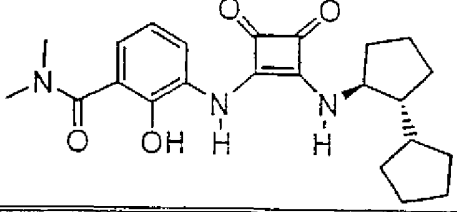
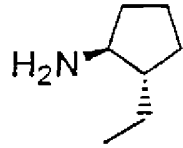
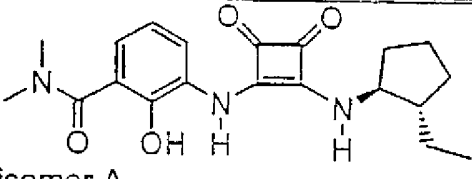
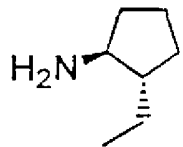
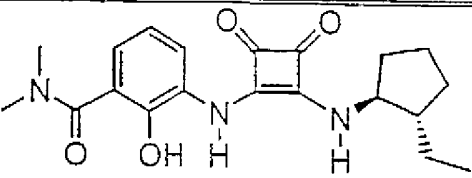
392	100		1. 47% 2. 512.1
393	99		1. 60% 2. 528.1

Příklady 394-404.4

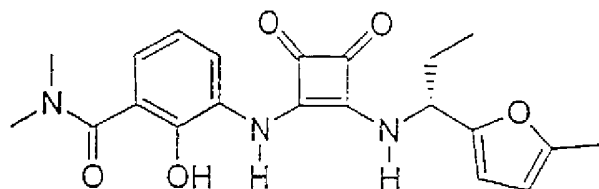
Způsobem, uvedeným v příkladu 261, ale za použití aminů z preparativních příkladů uvedených v tabulce níže a cyklobutendionového derivátu z preparativního příkladu 19, se získaly následující cyklobutendionové produkty jako racemické směsi.

Př.	Prep.př. aminu	Produkt	1. Výtěžek(%) 2. MH^+ 3. T.t (°C)
394	147		1. 64% 2. 358.1 3. 137
395	148		1. 23% 2. 372.1 3. 126
396	149		1. 94% 2. 386.1 3. 108

397	150		1. 86% 2. 386.1 3. 134
398	146		1. 87% 2. 420.1 3. 136
399	151		1. 84% 2. 434.1 3. 129
400	152		1. 90% 2. 372.1 3. 154
401	153		1. 86% 2. 386.1 3. 156
402	154		1. 90% 2. 400.1 3. 153
403	155		1. 91 2. 400.1 3. 153
404	156		1. 83% 2. 448.1 3. 138

404.1	156.2 		1. 30% 2. 426.1 3. 132
404.2	156.1 		1. 74% 2. 412.1 3. 127
404.3	156.11  isomer A	 isomer A	1. 73.4% 2. 372.1 3. 128
404.4	156.11  isomer B	 isomer B	1. 72% 2. 372.1 3. 128

Příklad 405



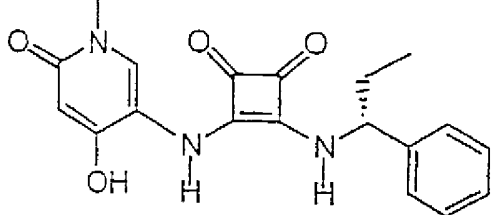
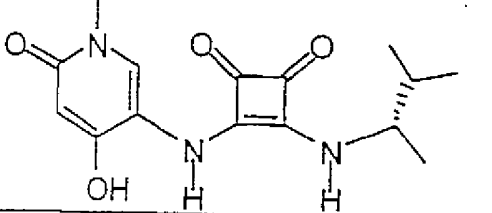
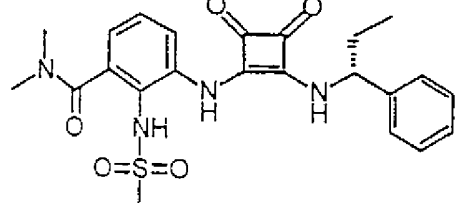
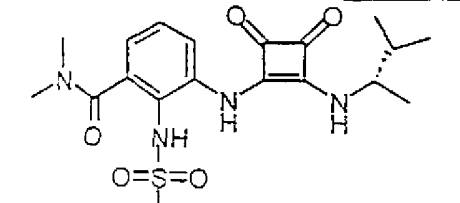
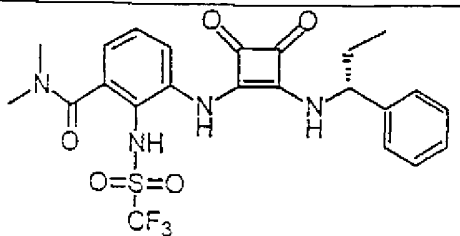
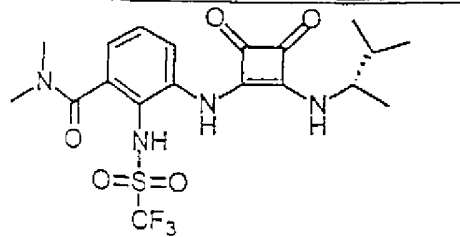
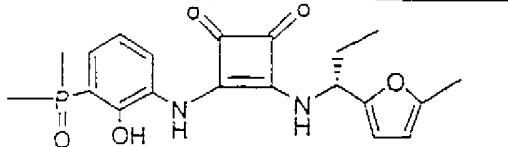
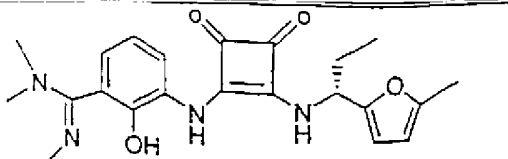
Do roztoku aminu z preparativního příkladu 75.1 (11,3 g) v EtOH (100 ml) se při pokojové teplotě přidal produkt z preparativního příkladu 19 (16,4 g) v jedné dávce. Výsledná směs se míchala při refluxu přes noc a potom se zkoncentrovala za sníženého tlaku. Surový zbytek se opět rozpustil v CH_2Cl_2 (80 ml) a promyl 10% KH_2PO_4 (120 ml). Sraženina, která se vytvořila ve formě pevné látky, se zfiltrovala, promyla vodou a sušila ve vakuu. Zbytek rekrystalizoval ze směsi methanol-methylenchlorid za vzniku krémově zabarvené pevné látky (16 g, 75% výtěžek) (teplota tání 105-108 °C, NH^+ 398,1).

Příklady 1101-1112.10

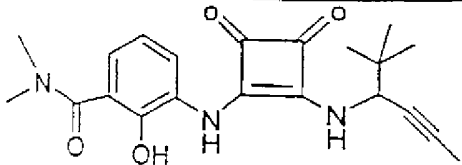
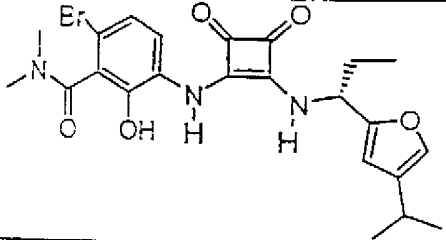
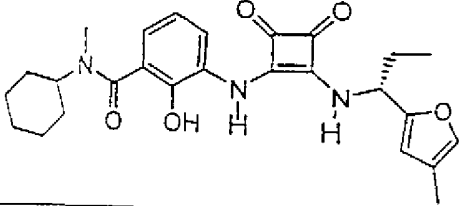
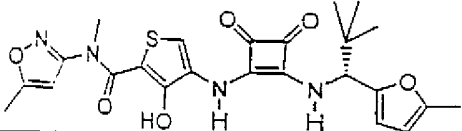
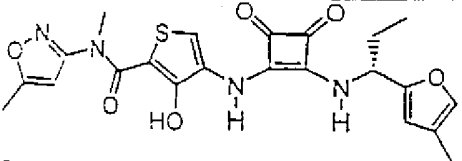
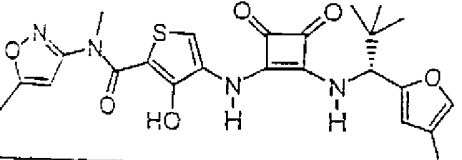
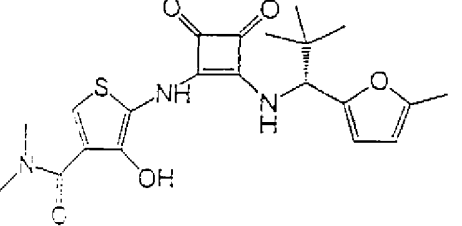
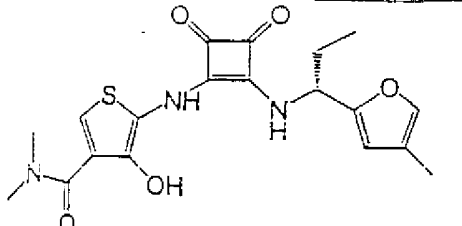
Způsobem, uvedeným v příkladu 210, ale za použití ethoxysquaratu z preparativního příkladu a aminů z preparativního příkladu uvedených v tabulce níže, lze získat následující cyklobutendionové produkty.

Př.	Prep.př. aminu	Prep.př. squaratu	Produkt
1101	15	87	
1102	15	88	
1103	16	87	
1104	16	88	
1105	17	87	
1106	17	88	

19.12.03

1107	18	87	
1108	18	88	
1109	157	87	
1110	157	88	
1111	158	87	
1112	158	88	
1112.1	500.3nebo 500.4	88.1	
1112.2	500.1nebo 500.2	88.1	

19.12.03

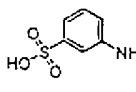
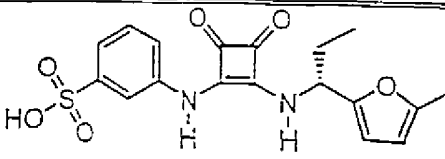
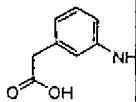
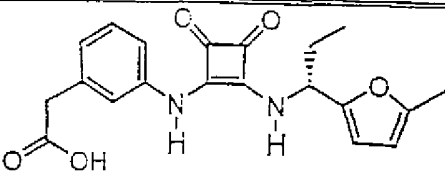
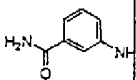
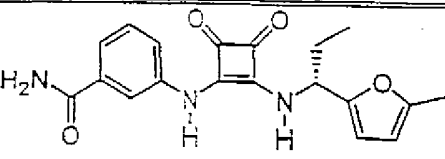
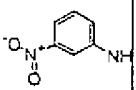
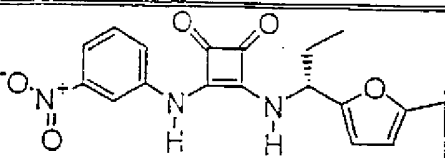
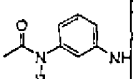
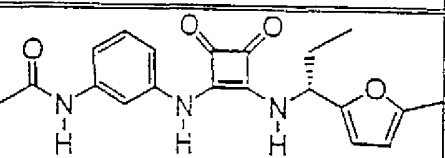
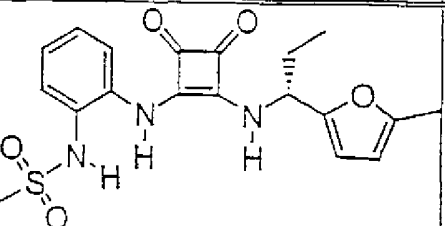
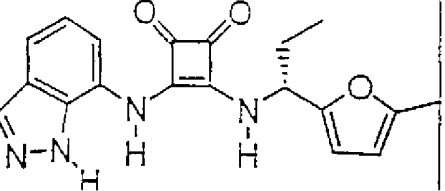
1112.3	500.5	19	
1112.4	75.9	23.11	
1112.5	10.19	88.4	
1112.6	75.44	23.14	
1112.7	75.49	23.14	
1112.8	75.50	23.14	
1112.9	75.44	500.6	
1112.10	75.49	500.6	

Příklady 1120.1-1120.12

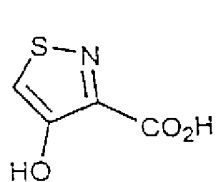
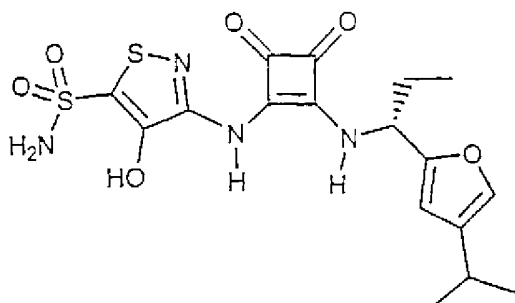
Způsobem, uvedeným v příkladu 210, ale za použití aminu z uvedeného preparativního příkladu a ethoxysquarátového meziproductu z uvedeného preparativního příkladu, se získaly následující cyklobutendionové produkty.

Př.	Prep.př. aminu	Prep.př. squaratu	Produkt	1. Výtěžek (%) 2. MH ⁺ 3. T.t (°C)
1120.1	156.16	87		1. 9% 2. 393.1 3. 154-158
1120.2		88.1		1. 55% 2. 355.1 3. 199-201
1120.3	156.12	88.1		1. 37% 2. 355.1 3. 210-213
1120.4		88.1		1. 30% 2. 391.1 3. 70-73
1120.5	156.14	88.1		1. 73% 2. 466 3. 105-108

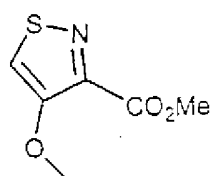
19.12.03

1120.6		88.1		1. 21 % 2. 391 3. 79- 82
1120.7		88.1		1. 15 % 2. 369 3. 167 - 170
1120.8		88.1		1. 47 % 2. 354 3. 121 - 124
1120.9		88.1		1. 15 % 2. 356 3. 200 - 202
1120.1 0		88.1		1. 25 % 2. 468 3. 154 - 156
1120.1 1	156.13	88.1		1. 57 % 2. 404 3. 92- 94
1120.1 2	156.15	88.1		1. 61 % 2. 351 3. 155 - 157

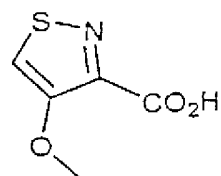
Příklad 1125



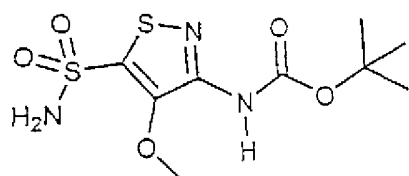
Krok A



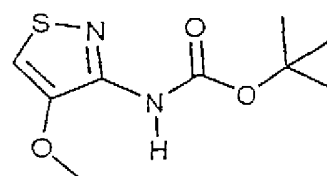
Krok B



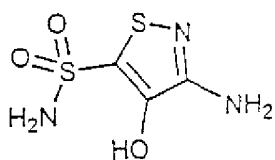
Krok C



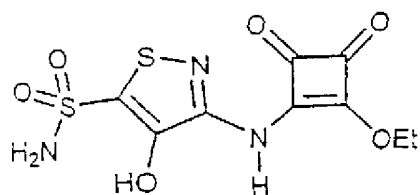
Krok D



Krok E



Krok F



Krok A

Podobným způsobem, použitým v preparativním příkladu 13.3, krok B, s výjimkou použití hydroxykyseliny z *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6(9), 1996, 1043, by se získala požadovaná sloučenina methoxy.

Krok B

Podobným způsobem, použitým v preparativním příkladu 13.19, krok B, s výjimkou použití produktu z výše uvedeného kroku A, by se získala požadovaná sloučenina.

Krok C

Podobným způsobem, použitým v *Synth. Commun.* 1980, 10, str. 107, s výjimkou použití produktu z výše uvedeného kroku B a t-butanolu, by se získala požadovaná sloučenina.

Krok D

Podobným způsobem, použitým v *Synthesis*, 1986, 1031, s výjimkou použití produktu z výše uvedeného kroku C, by se získala požadovaná sulfonamidová sloučenina.

Krok E

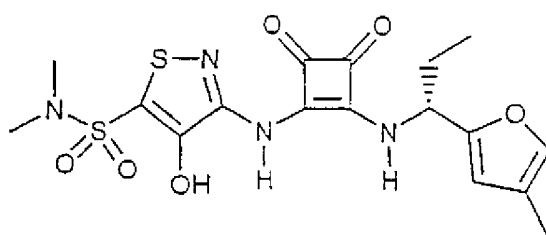
Podobným způsobem, použitým v preparativním příkladu 13.19, krok E, s výjimkou použití produktu z výše uvedeného kroku D, by se získala požadovaná sloučenina.

Krok F

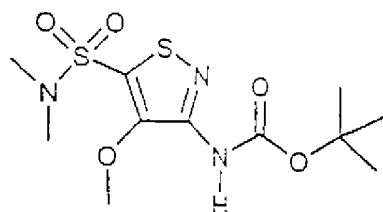
Podobným způsobem, použitým v preparativním příkladu 19, s výjimkou použití produktu z výše uvedeného kroku E a přidáním uhličitanu draselného jako baze, by se získala požadovaná sloučenina.

Krok G

Podobným způsobem, uvedeným v příkladu 210 s výjimkou použití produktu z výše uvedeného kroku F a aminu z preparativního příkladu 75.9, by se potom získala titulní sloučenina.

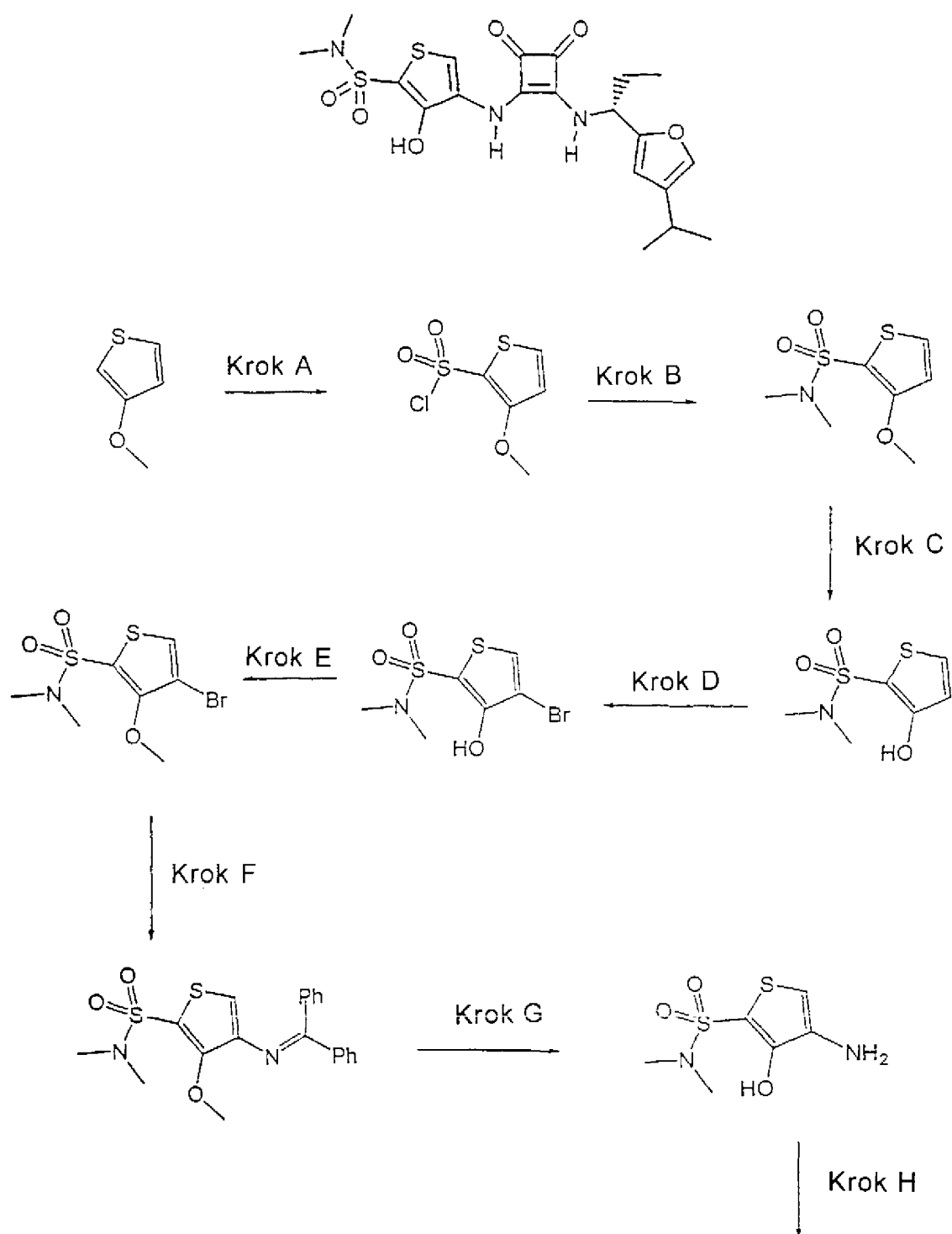
Příklad 1130Krok A

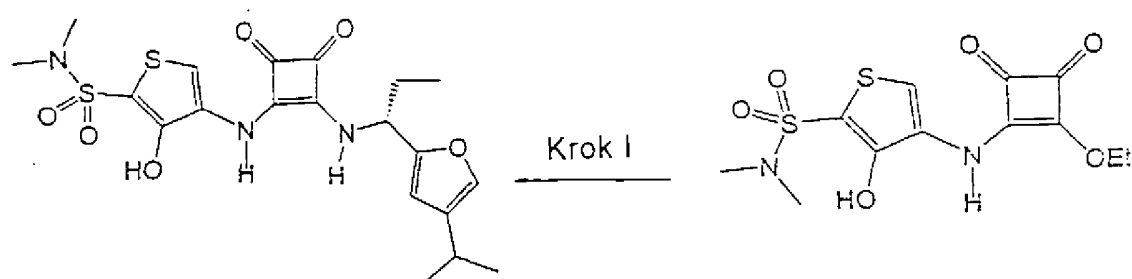
Úpravou produktu z kroku C příkladu 1125 BuLi (2,2 ekv.) v THF a následným průdkým ochlazením reakční směsi N,N-dimethylsulfamoylchloridem (1,1 ekv.) by se potom získala sloučenina



Krok B

Použitím produktu z výše uvedeného kroku A a následně kroků E, F a G příkladu 1125, s výjimkou použití aminu z preparativního příkladu 75.49 v kroku G, by se potom získala titulní sloučenina.

Příklad 1131



Krok A

Do roztoku 3-methoxythiofenu (3 g) v dichlormethanu (175 ml) se při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po kapkách přidala kyselina chlorsulfonová (8,5 ml). Směs se míchala 15 minut při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a 1,5 hodiny při pokojové teplotě. Potom se směs opatrně nalila do roztříštěného ledu a extrahovala dichlormethanem. Extrakty se promyly solným roztokem, sušily nad síranem hořečnatým, zfiltrovaly vrstvou silikagelu 1. Filtrát se zkoncentroval ve vakuu za vzniku požadované sloučeniny (4,2 g).

Krok B

Produkt z výše uvedeného kroku A (4,5 g) se rozpustil v dichlormethanu (140 ml) a přidal se triethylamin (8,8 ml) a následně diethylamin v THF (2M, 21 ml). Výsledná směs se míchala při pokojové teplotě přes noc. Směs se promyla solným roztokem a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu a opět solným roztokem, sušila nad síranem sodným, filtrovala vrstvou silikagelu 1. Filtrát se zkoncentroval ve vakuu za vzniku požadované sloučeniny (4,4 g).

Krok C

Produkt z výše uvedeného kroku B (4,3 g) se rozpustil v dichlormethanu (125 ml) a ochladil v lázni o teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidal se roztok boritého (1,0 M v dichlormethanu, 24,3 ml). Směs se míchala 4 hodiny, zatímco se pomalu zvyšovala teplota z $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ na teplotu $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidala se H_2O , oddělily se dvě vrstvy a vodná vrstva se extrahovala dichlormethanem. Spojená organická vrstva a extrakty se promyly v solném roztoku, sušily nad síranem

hořečnatým, filtrovaly a koncentrovaly ve vakuu za vzniku 3,96 g požadované sloučeniny hydroxy.

Krok D

Produkt z výše uvedeného kroku C (3,96 g) se rozpustil ve 125 ml dichlormethanu a přidal se uhličitan draselný (6,6 g) a následně brom (2 ml). Směs se míchala 5 hodin při pokojové teplotě, prudce ochladila 100 ml H₂O. Vodná směs se upravila na hodnotu pH ~ 5 za použití 0,5N vodného roztoku chlorovodíku a extrahovala dichlormethanem. Extrakty se promyly solným roztokem, sušily nad síranem sodným a filtrovaly vrstvou celitu. Filtrát se zkoncentroval ve vakuu za vzniku 4,2 g požadované bromosloučeniny.

Krok E

Produkt z kroku D (4,2 g) se rozpustil ve 100 ml acetonu a přidal se uhličitan draselný (10 g) a následně jodomethan (9 ml). Směs se zahřívala při refluxu 3,5 hodiny. Po ochlazení na pokojovou teplotu se směs zfiltrovala vrstvou celitu. Filtrát se zkoncentroval ve vakuu na tmavě hnědý zbytek, který se čistil rychlou kolonovou chromatografií elucí směsí dichlormethan-hexany (1:1, obj./obj.) za vzniku 2,7 g požadovaného produktu.

Krok F

Produkt z kroku E (2,7 g) se převedl na požadovanou iminovou sloučeninu (3 g) podobným způsobem, uvedeným v preparativním příkladu 13.19, krok D.

Krok G

Iminový produkt z kroku F (3 g) se rozpustil v 80 ml dichlormethanu a ochladil v lázni o teplotě -78 °C. Po kapkách se přidával roztok bromidu boritého (1,0M v dichlormethanu, 9,2 ml). Směs se míchala 4,25 hodin, přičemž se zvýšila teplota z -78 °C na 5 °C. Přidala se voda (50 ml) a vrstvy se oddělily. Vodná vrstva se extrahovala dichlormethanem. Organická vrstva a extrakty se

spojily, promyly solným roztokem a zkoncentrovaly na olejový zbytek. Zbytek se rozpustil v 80 ml methanolu, míchal s octanem sodným (1,5 g) a hydroxyamin-hydrochloridem (0,95 g) při pokojové teplotě 2 hodiny. Směs se nalila do vodné směsi hydroxidu sodného (1,0M vodný roztok, 50 ml) a etheru (100 ml). Oddělily se dvě vrstvy. Vodná vrstva se promyla třikrát etherem. Spojené etherové promývací roztoky se reextrahovaly jednou vodou. Vodné vrstvy se spojily, promyly jednou dichlormethanem, upravily na hodnotu pH ~ 6 za použití 3,0M a 0,5 M vodného roztoku chlorovodíku a extrahovaly dichlormethanem. Organické extrakty se spojily, promyly solným roztokem, sušily nad síranem sodným a zkoncentrovaly ve vakuu za vzniku 1,2 g požadované aminové sloučeniny.

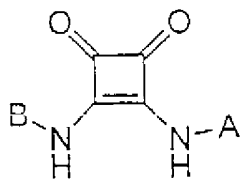
Krok H

Produkt z kroku F (122 mg) se míchal s diethoxysquaratem (0,25 ml) a uhličitanem draselným (75 mg) v 5 ml ethanolu při pokojové teplotě 5 hodin. Směs se zředila dichlormethanem, zfiltrovala vrstvou celitu a zkoncentrovala na olejový zbytek, který se oddělil preparativní TLC (CH_2Cl_2 -MeOH = 15:1, obj./obj.) za vzniku 91 mg požadovaného produktu.

Krok I

Způsobem, uvedeným v příkladu 210, a za použití aminu z preparativního příkladu 75.9 se produkt (43 mg) z kroku H převedl na požadovanou sloučeninu (20 mg).

Tento vynález se týká nových sloučenin vzorce (I)



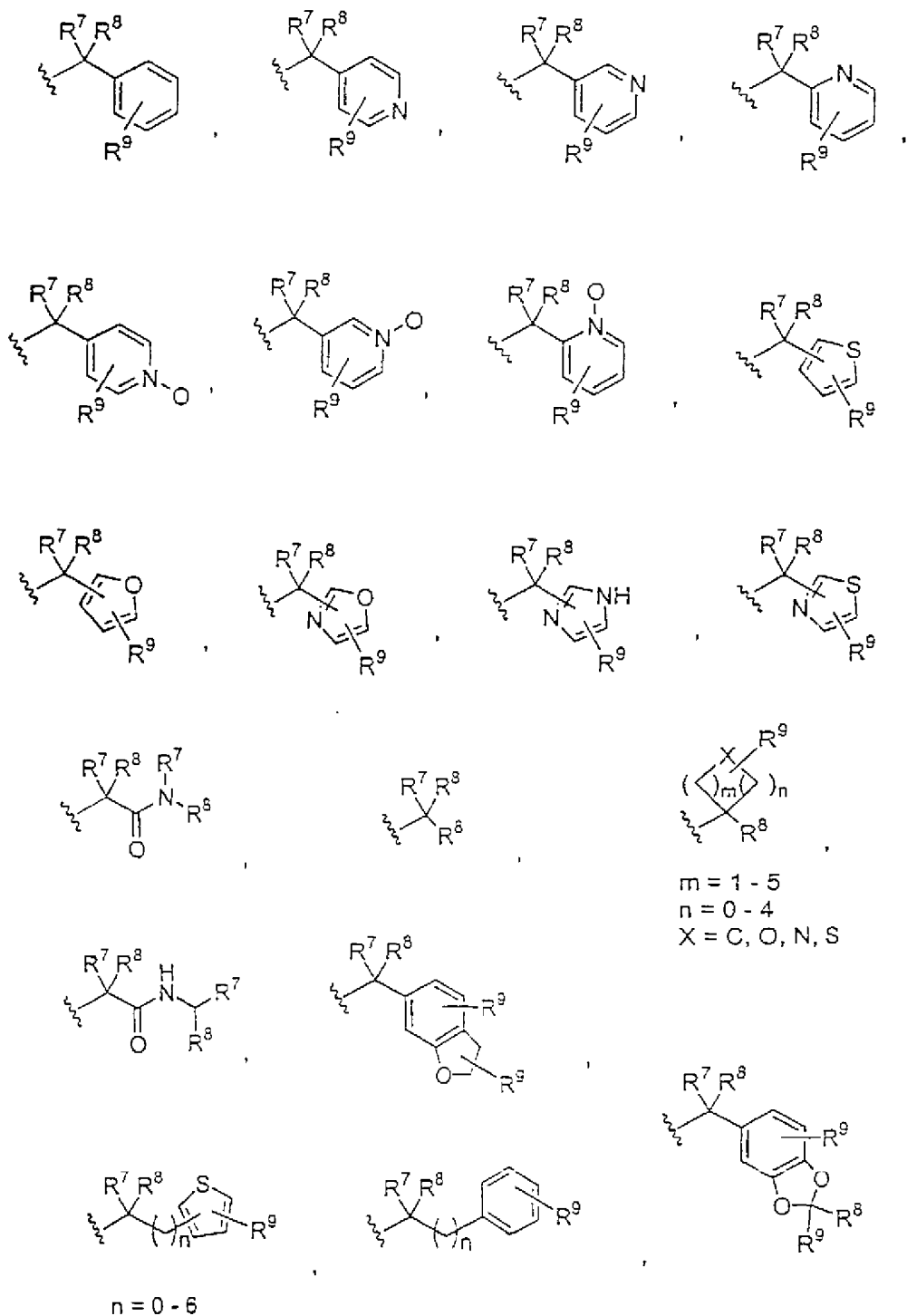
(I)

19.12.03

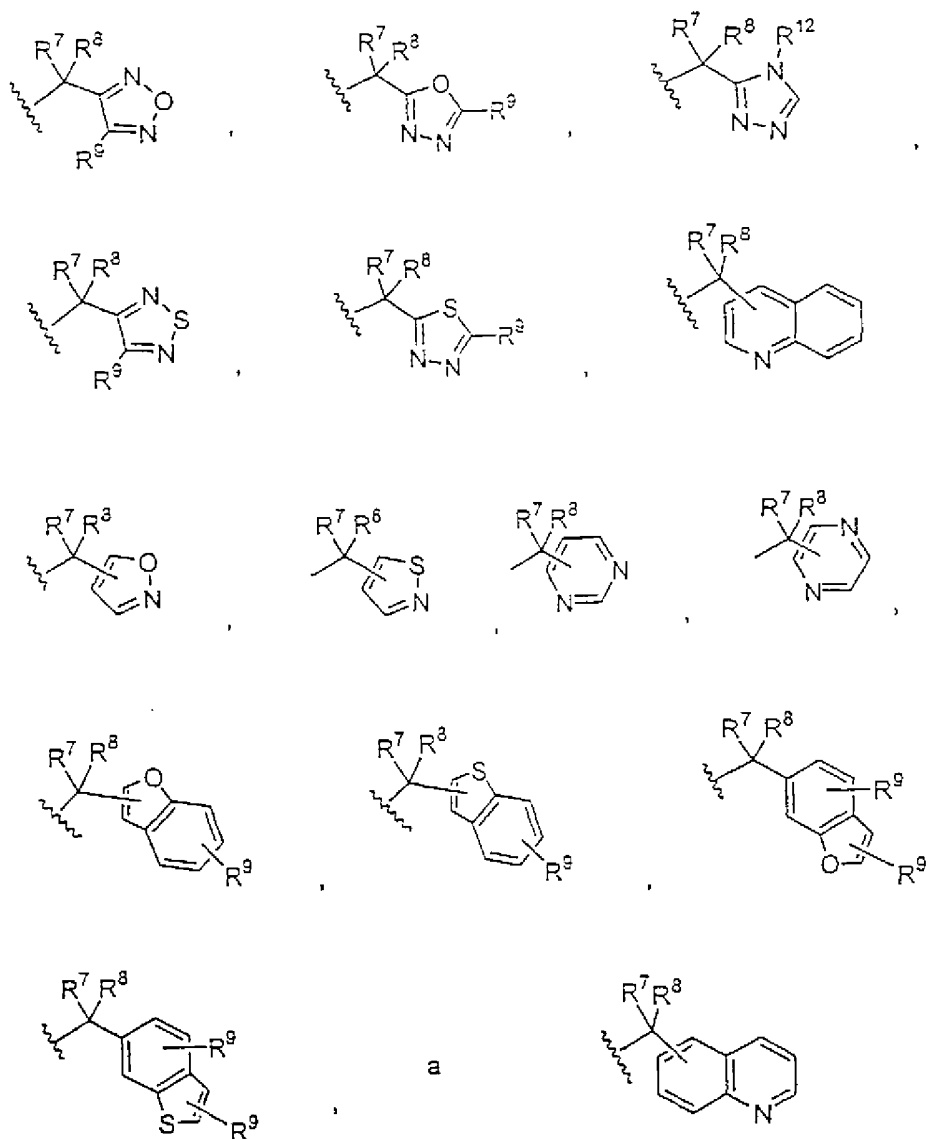
jejich prekurzorů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu sloučeniny
nebo uvedeného prekurzoru,

kde

A je zvolena ze skupin



19.12.03



kde

R^7 a R^8 jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle zvoleny ze skupiny,
 sestávající z H; případně substituovány nebo nesubstituovány skupinou
 alkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cykloalkyl, cykloalkyl-
 alkyl, CO_2R^{13} , $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, fluoralkyl, alkinyl, alkenyl, alkinylalkyl,
 alkenylalkyl a cykloalkenyl,

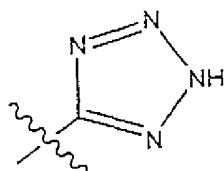
kde uvedené substituenty na uvedených substituovaných skupinách jsou zvoleny ze skupin:

- a) kyano;
- b) CO_2R^7 ;
- c) CONR^7R^8 ;
- d) $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$;
- e) SO_2R^7 ;
- f) NO_2 ;
- g) CF_3 ;
- h) $-\text{OR}^7$;
- i) $-\text{NR}^7\text{R}^8$;
- j) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^7$;
- k) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$; a
- l) halogen;

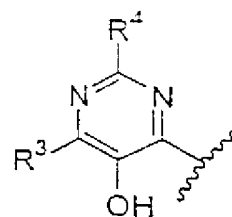
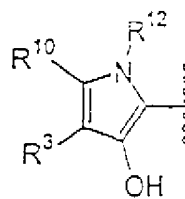
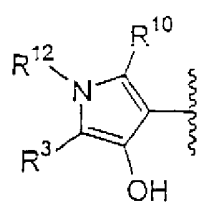
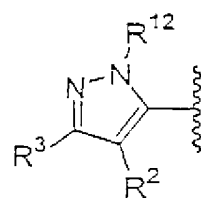
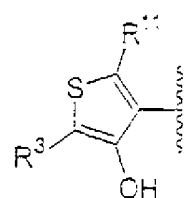
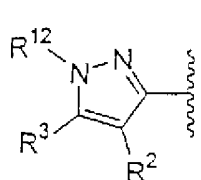
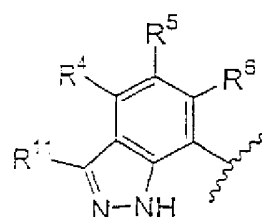
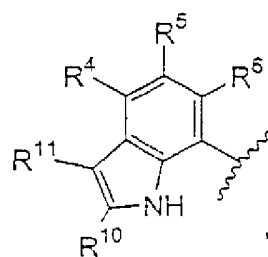
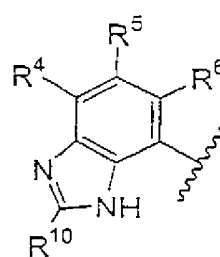
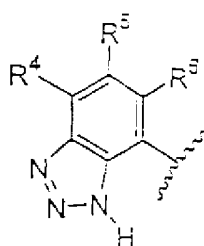
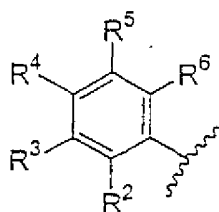
R^9 je zvolen z jedné nebo více skupin

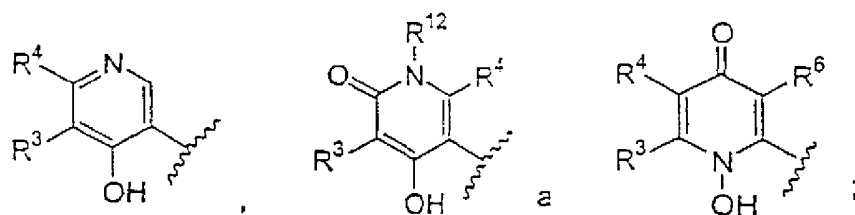
- a) R^7 ;
- b) R^8 ;
- c) halogen;
- d) $-\text{CF}_3$;
- e) $-\text{COR}^7$;
- f) $-\text{OR}^7$;
- g) $-\text{NR}^7\text{R}^8$;
- h) $-\text{NO}_2$;
- i) $-\text{CN}$;
- j) $-\text{SO}_2\text{R}^7$;

- k) $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$;
 l) $-\text{NR}^7\text{COR}^8$;
 m) $-\text{CONR}^7\text{R}^8$;
 n) $-\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^8$;
 o) CO_2R^7 ; a
 p)



B je případně substituovaná skupina aryl nebo heteroaryl, zvolená z

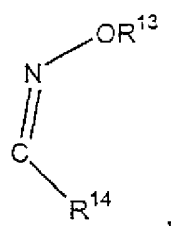




kde

R^2 je vodík, OH, C(O)OH, SH, $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, NHC(O)R^{13} , $\text{NH}\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{13}\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, C(O)NHR¹³, C(O)NR¹³OH, OC(O)R¹³ nebo případně substituovaná cyklická nebo heterocyklická kyselá funkční skupina s podmínkou, že pokud R^2 je $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, alespoň některá ze skupin R^{13} a R^{14} musí být vodík;

R^3 a R^4 jsou nezávisle vodík, halogen, alkyl, alkoxy, OH, CF₃, OCF₃, NO₂, C(O)R¹³, C(O)OR¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, $\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{SO}_{(t)}\text{R}^{13}$, C(O)NR¹³OR¹⁴,



kyano, případně substituovaná skupina aryl nebo heteroaryl,

kde substituenty nebo případně substituované skupiny mohou být zvoleny z jedné nebo více skupin R^9 ;

R^5 a R^6 nezávisle znamenají vodík, halogen, alkyl, alkoxy, CF₃, OCF₃, NO₂, C(O)R¹³, C(O)OR¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, $\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, C(O)NR¹³OR¹⁴, kyano nebo případně substituovanou skupinu aryl nebo heteroaryl,

kde substituenty na případně substituovaných skupinách mohou být zvoleny z jedné nebo více skupin R^9 ;

R^{10} a R^{11} nezávisle znamenají halogen, CF₃, OCF₃, $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C(O)N-}$ $\text{R}^{13}\text{R}^{14}$, OH, C(O)OR¹³, SH, $\text{CO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, SO_2R^{13} , NHC(O)R^{13} ,

$\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$, $\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{C(O)NR}^{13}\text{OR}^{14}$, OC(O)R^{13}
nebo kyano;

R^{12} je vodík, OC(O)R^{13} nebo případně substituovaná skupina aryl, heteroaryl, arylalkyl, cykloalkyl, alkyl, cykloalkylalkyl nebo heteroarylalkyl;

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle zvoleny ze skupiny sestávající z H; případně substituované nebo nesubstituované skupiny alkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl a fluoroalkyl; nebo

R^{13} a R^{14} společně tvoří případně substituovaný 3- až 7-členný heterocyklický kruh, obsahující jeden až dva heteroatomy, zvolené z O, S a N, a kde substituenty na případně substituovaných skupinách mohou být zvoleny z jedné nebo více skupin R^9 ; a

t je 1 nebo 2.

Níže uvedené definice se týkají vzorce (I), který přímo předchází těmto definicím.

Tyto definice se uplatní bez ohledu na to, zda se pojem použije jako takový nebo v kombinaci s jinými pojmy. Proto definice „alkyl“ se použije pro „alkyl“ a také na části „alkyl“ skupina „alkoxy“, atd.

Když kterákoliv proměnná (například aryl, R^2) se objeví více než jednou v kterékoliv části, její definice v každě výskytu je nezávislá na její definici každého jiného výskytu. Také kombinace substituentů a/nebo proměnných jsou přípustné pouze, pokud tyto kombinace způsobí vznik stabilních sloučenin.

Alkyl znamená uhlovodíkový řetězec s přímým nebo rozvětveným řetězcem, který má stanovený počet atomů uhlíku. Kde není počet atomů uhlíku specifikován, předpokládá se 1 až 20 atomů uhlíku.

Pojem halogen nebo Halo zahrnuje atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Pojem fluoralkyl znamená přímý nebo rozvětvený nasycený uhlovodíkový řetězec, který má stanovený počet atomů uhlíku, substituovaný jedním nebo více atomy fluoru. Kde není specifikován počet atomů uhlíku, předpokládá se 1 až 20 atomů uhlíku.

Aryl znamená mono- nebo bicyklický kruhový systém, který má jeden nebo dva kruhy, zahrnující, aniž by tím byl omezen, skupiny fenyly, naftyly, indenyl, tetrahydronaftyly, indanly, antracenyl, fluorenyly a podobně. Arylová skupina může být nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi substituenty, nezávisle zvolenými ze skupiny nižší alkyl, halo, kyano, nitro, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, karboxy, karboxyalkyl, karboxamid, merkaptó, sulfhydryl, amino, alkylamino, dialkylamino, sulfonyl, sufonamido, aryl a heteroaryl.

Pojem heterocykl nebo heterocyklický kruh je definován všemi nearomatickými, heterocyklickými kruhy o 3-7 atomech, obsahující 1-3 heteroatomy, zvolené z N, O a S, jako je oxiran, oxetan, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, pyrrolidin, piperidin, piperazin, tetrahydropyridin, tetrahydropyrimidin, tetrahydrothiofen, tetrahydrothiopyran, morfolin, hydantoin, valerolaktam, pyrrolidin a podobně.

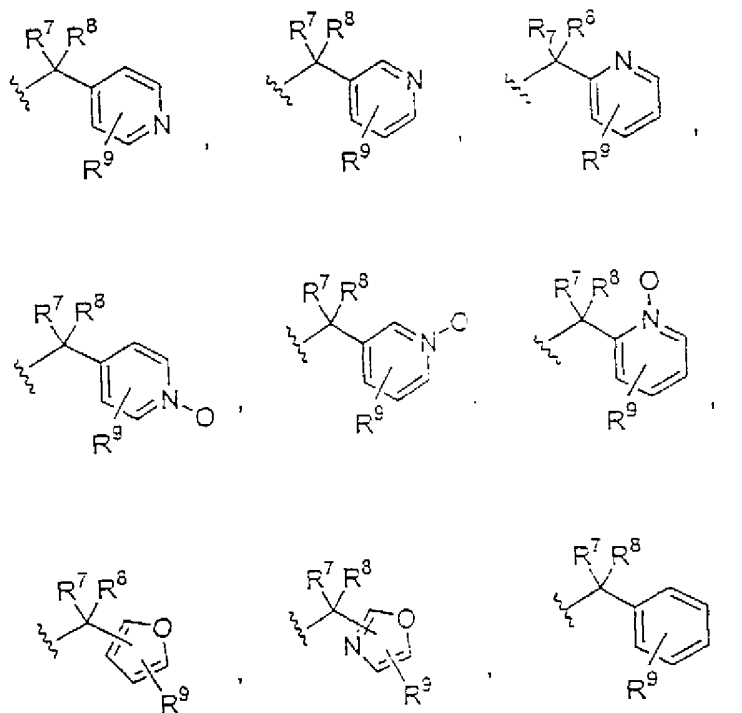
Pojem heterocyklická kyselá funkční skupina zahrnuje skupiny, jako je pyrrol, imidazol, triazol, tetrazol a podobně.

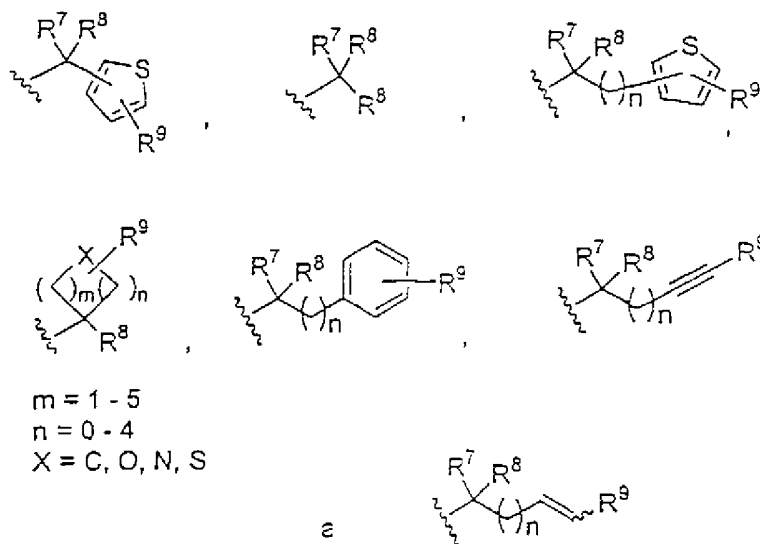
Heteroaryl znamená 5- nebo 10-členný jednoduchý nebo benzokondenzovaný aromatický kruh, sestávající z 1 až 3 heteroatomů, nezavilse zvolených ze skupiny, sestávající z O-, S- a -N=, s podmínkou, že kruhy nemají přilehlý atom kyslíku a/nebo síry. Heteroarylová skupina může být nesubstituovaná nebo substituovaná jedním, dvěma nebo třemi substituenty, zvolenými ze skupiny nižší alkyl, halo, kyano, nitro, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, karboxy, karboxyalkyl, karboxamid, sulfhydryl, amino, alkylamino a dialkylamino.

N-oxidy se mohou tvořit na terciárním dusíku přítomném v substituentu R nebo na =N- v substituentu heteroarylového kruhu a jsou zahrnuty do sloučenin vzorce (I).

Výhodné skupiny, popsané níže, představují vzorec (I), který přímo uvádí tyto výhodné skupiny.

Ve výhodné skupině sloučenin vzorce (I) je skupina A zvolena ze skupiny sestávající z:





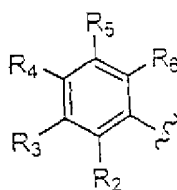
kde

R^7 a R^8 jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle zvoleny ze skupin alkyl a cykloalkyl, jako je například skupina methyl, ethyl, t-butyl, isopropyl a cyklohexyl, přičemž skupiny methyl, ethyl, t-butyl a isopropyl jsou nejvýhodnější; a

R^9 je zvolená z jedné nebo více částí, zvolených ze skupin halogen (například brom, fluor nebo chlor), CH_3 , CF_3 , kyano, $-OCH_3$ a NO_2 ; a

n je 0 - 6.

Výhodně je B



kde

R^2 je zvolen ze skupiny, sestávající z OH , $NHC(O)R^{13}$ a $NHSO_2R^{13}$;

R^3 je zvolen ze skupiny, sestávající z $SO_2NR^{13}R^{14}$, NO_2 , kyano, $C(O)$, $NR^{13}R^{14}$, SO_2R^{13} a $C(O)OR^{13}$;

R^4 je zvolen ze skupiny, sestávající z H, NO_2 , kyano a CF_3 ;

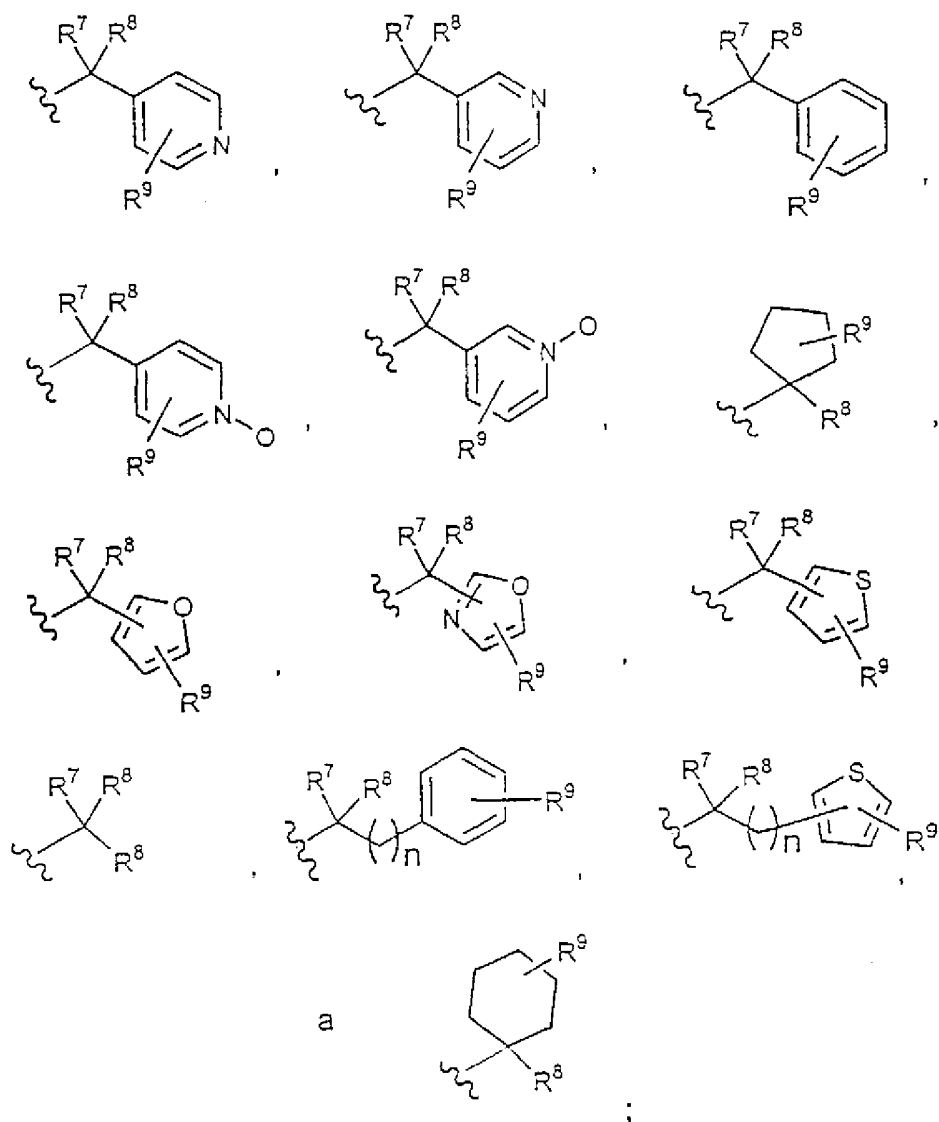
R^5 je zvolen ze skupiny, sestávající z H, CF_3 , NO_2 , halogen a kyano;

a

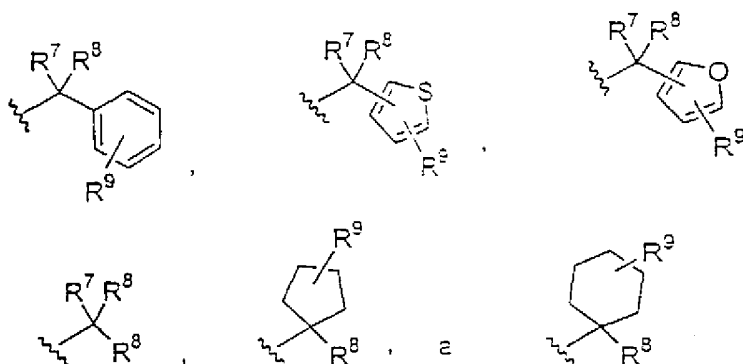
R^6 je zvolen ze skupiny, sestávající z H, alkyl a CF_3 .

R^{13} a R^{14} jsou nezávisle zvoleny ze skupin methyl, ethyl a isopropyl nebo společně tvoří 3- až 7-členný heterocyklický kruh, obsahující jeden až dva heteroatomy, zvolené z atomů O, S a N, případně substituované jednou nebo více skupinami R^9 .

Výhodněji je skupina A zvolena z:



Nejvýhodněji je skupina A zvolena z:



Nejvýhodněji pro sloučeniny podle předkládaného vynálezu

R^2 je -OH;

R^3 je $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$;

R^4 je H;

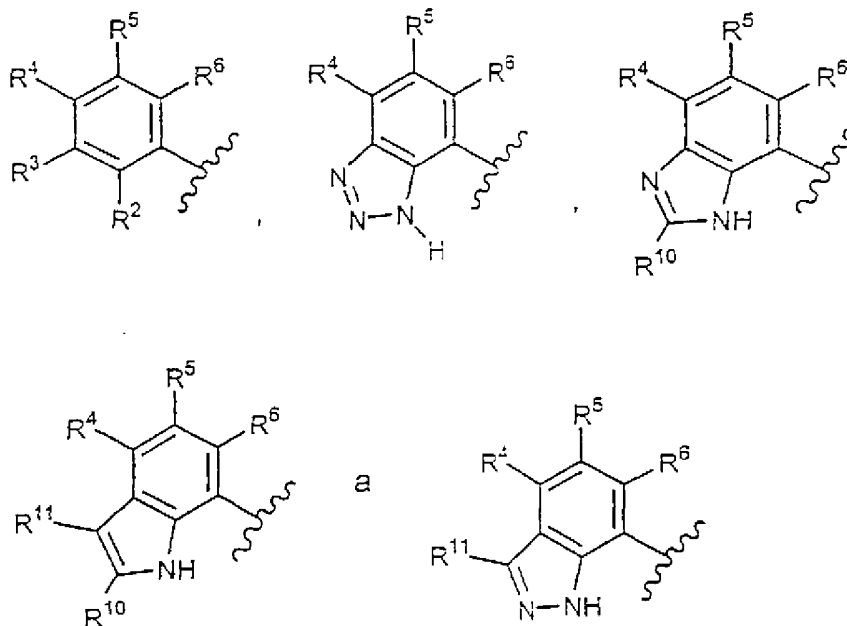
R^5 je H nebo kyano;

R^6 je H nebo alkyl;

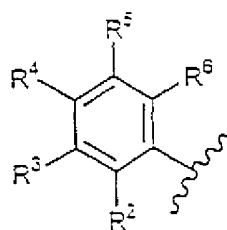
R^7 , R^8 jsou nezávisle zvoleny ze skupin H, methyl, ethyl, isopropyl a t-butyl;

R^{13} a R^{14} jsou nezávisle zvoleny ze skupin methyl a ethyl.

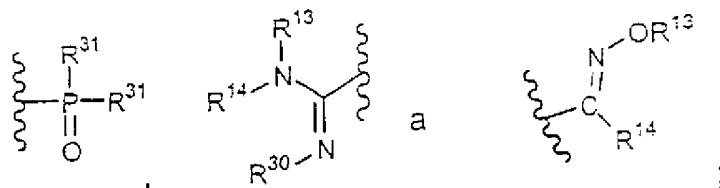
V jedné formě provedení způsobů léčby podle tohoto vynálezu za použití sloučenin vzorce (IA) nebo za použití výroby léčiva za použití sloučenin vzorce (IA) je skupina B zvolena ze skupin, sestávající z:



s podmínkou, že pro skupinu B



R³ není zvolen ze skupiny, sestávající z : -C(O)NR¹³R¹⁴,

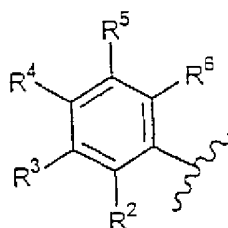


a všechny ostatní substituenty jsou definované způsobem uvedeným pro vzorec (IA).

Další reprezentativní formy provedení nových sloučenin podle tohoto vynálezu jsou popsány níže. Formy provedení byly očíslovány pro účely reference.

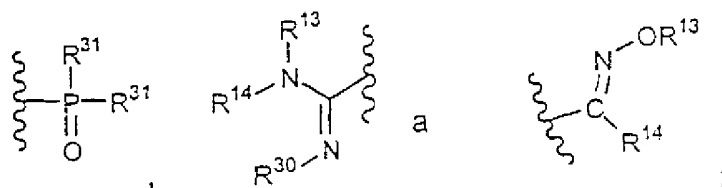
Provedení č. 47 se týká sloučenin vzorce (IA), kde skupina B je zvolena ze skupiny, sestávající z:

(1)

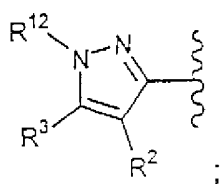


s podmínkou, že R^3 pro tuto skupinu je zvolen ze skupiny, sestávající z:

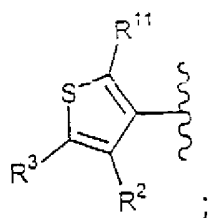
$-(O)NR^{13}R^{14}$,



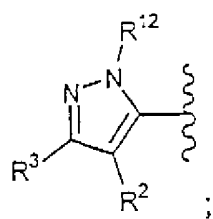
(2)



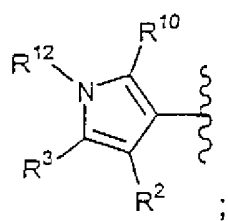
(3)



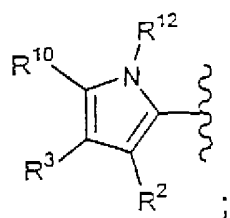
(4)



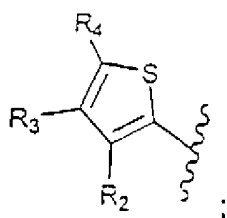
(5)



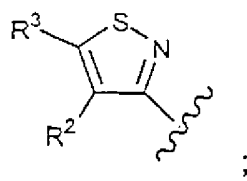
(6)



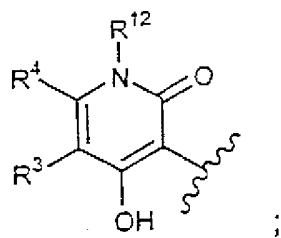
(7)



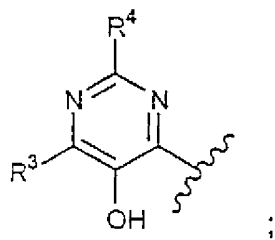
8)



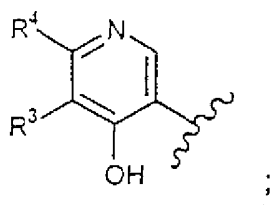
(9)



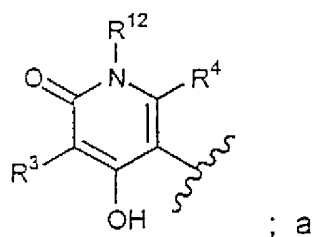
(10)



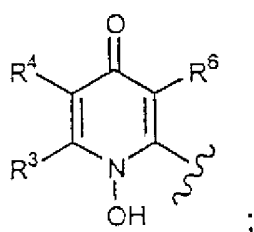
(12)



(13)



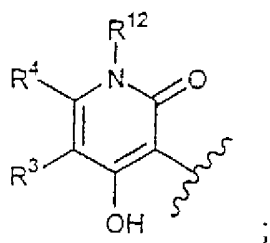
(14)



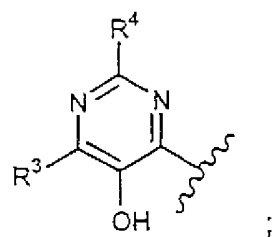
kde všechny ostatní substituenty jsou definovány způsobem, uvedeným pro vzorec (IA).

Provedení č.48 se týká sloučenin vzorce (IA), kde skupina B je zvolena ze skupiny sestávající z:

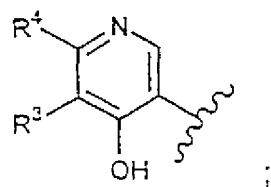
(1)



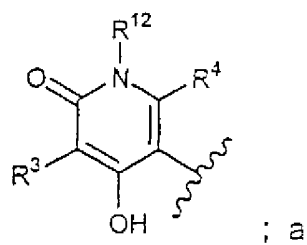
(2)



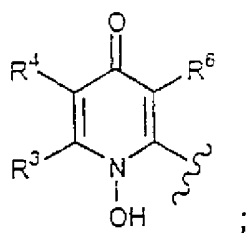
(3)



(4)

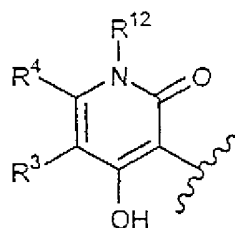


(5)



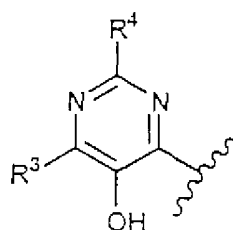
kde všechny substituenty jsou definovány způsobem, uvedeným pro vzorec (IA).

Provedení č. 49 se týká sloučenin vzorce (IA), kde skupina B je zvolená ze skupiny, sestávající z:



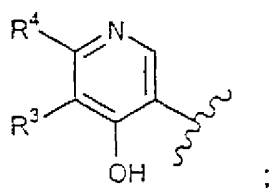
kde všechny substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorec (IA).

Provedení č.50 se týká sloučenin vzorce (IA), kde skupina B je zvolená ze skupiny, sestávající z:



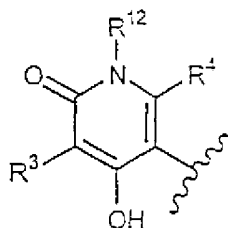
kde všechny substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorec (IA).

Provedení č.51 se týká sloučenin vzorce (IA). Kde skupina B je zvolena ze skupiny, sestávající z:



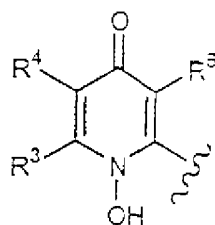
kde všechny substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorec (IA).

Provedení č.52 se týká sloučenin vzorce (IA), kde skupina B je zvolena ze skupiny, sestávající z:



kde všechny substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorec (IA).

Provedení č.53 se týká sloučenin vzorce (IA), kde skupina B je zvolena ze skupiny, sestávající z:



kde všechny substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorec (IA).

Provedení č.54 se týká některého z provedení č.48 až 53, kde sloučenina vzorce (IA) je farmaceuticky přijatelná sůl.

Provedení č.55 se týká některého z provedení č.48 až 53, kde sloučenina vzorce (IA) je sodná sůl.

Provedení č.56 se týká některého z provedení č.48 až 53, kde sloučenina vzorce (IA) je vápenatá sůl.

Provedení č.57 se týká farmaceutického prostředku, který obsahuje alespoň jednu (například 1 až 3, obvykle 1) sloučeninu vzorce (IA), popsanou v některém z provedení č.48 až 53 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

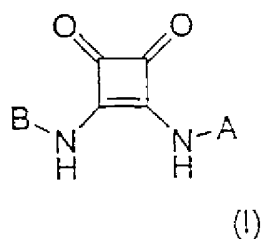
Provedení č.58 se týká způsobu léčby některého z onemocnění, popsaného výše, zahrnující podávání účinného množství (například terapeuticky účinného množství) sloučeniny vzorce (IA), popsané v některém z provedení č. 48 až 53, pacientovi v případě potřeby této léčby. Onemocnění, týkající se tohoto provedení jsou onemocnění, popsaná ve způsobech léčby za použití sloučenin vzorce (I).

Provedení č.59 se týká použití sloučeniny vzorce (IA), popsané v některém z provedení č.48 až 53, pro výrobu léčiva pro léčbu některého z onemocnění, popsaného výše. Onemocnění, uvedená v tomto provedení, jsou onemocnění, popsaná ve způsobech léčby za použití sloučenin vzorce (I).

Zastupuje:

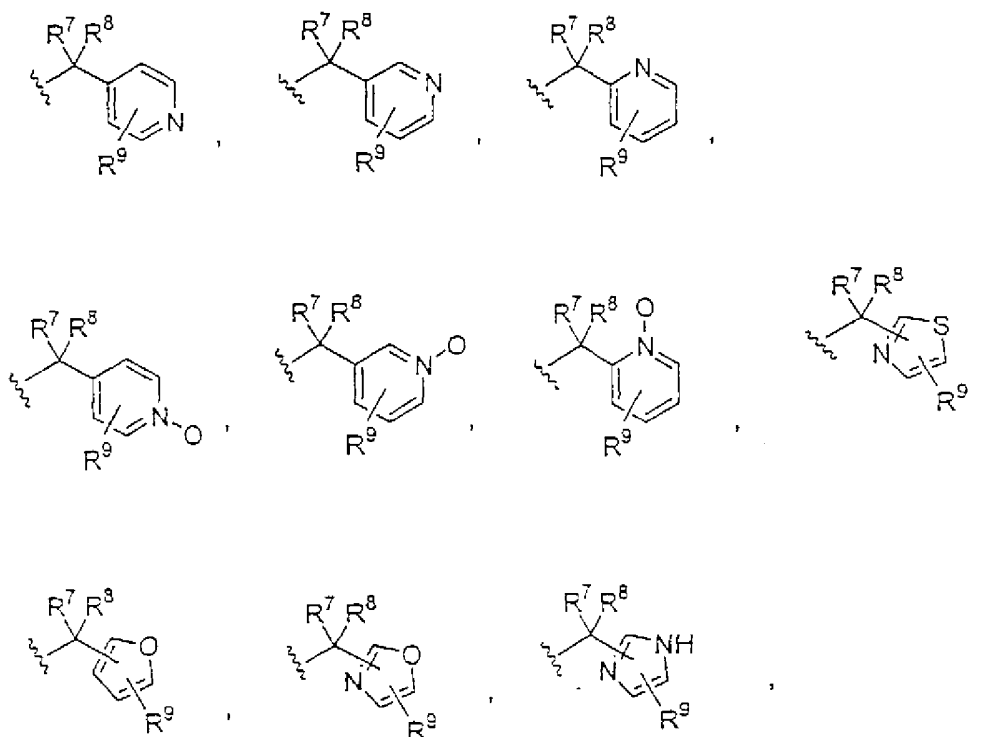
Patentové nároky

1. Sloučenina vzorce (I)

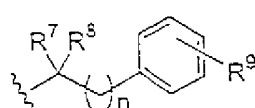
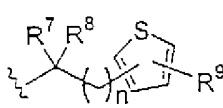
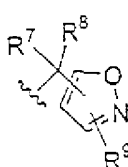
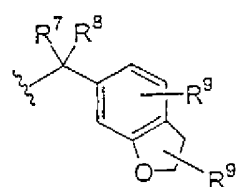
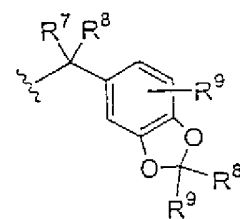
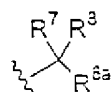
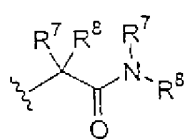


nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát, kde

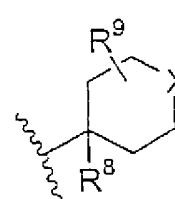
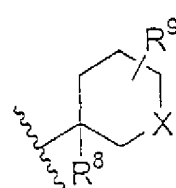
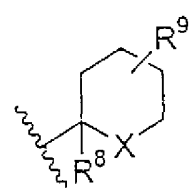
A je zvolená ze skupiny, sestávající z



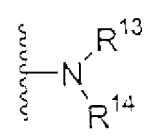
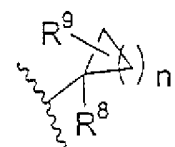
19.12.03



$n = 0 - 6$

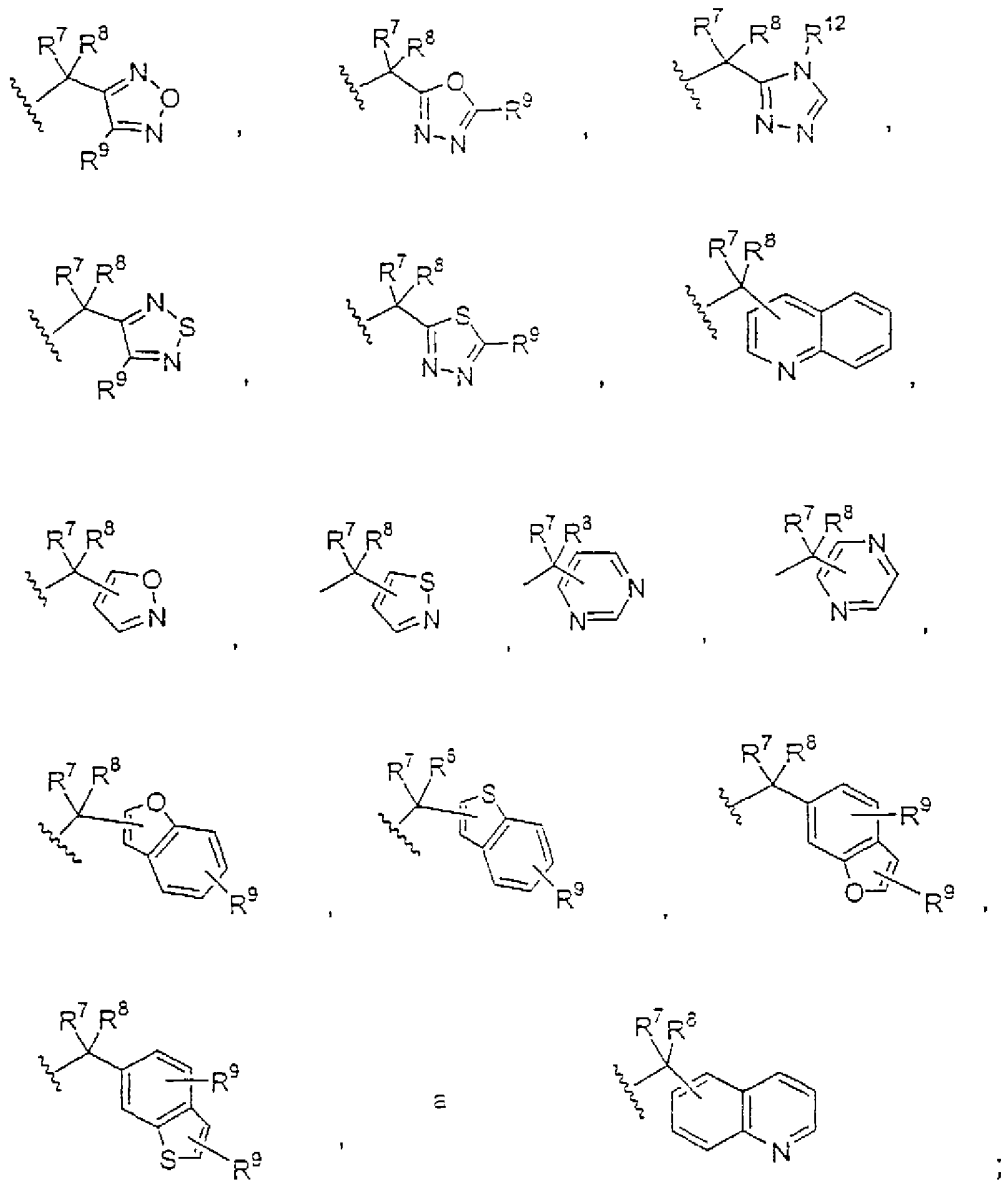


$X = -O-, -NH-, -S-$

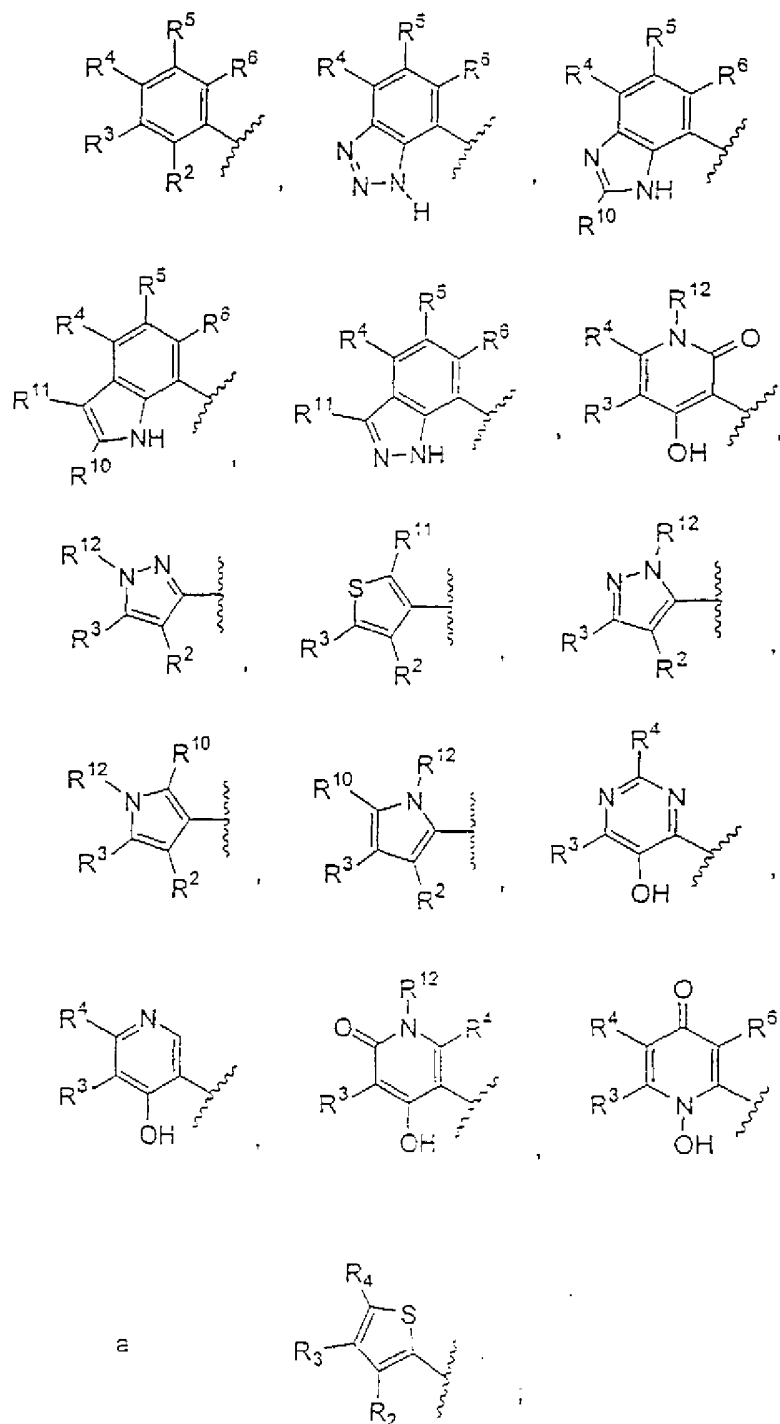


$n = 1 - 5$

19.12.03



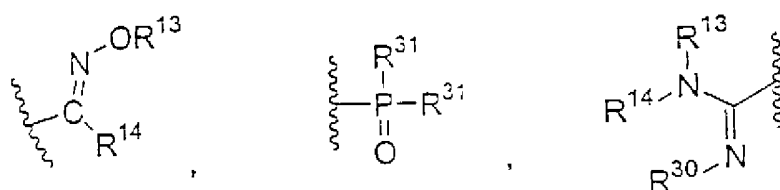
B je zvolená ze skupiny, sestávající z



R^2 je vodík, OH, $-C(O)OH$, $-SH$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NHSO_2N-R^{13}R^{14}$, $-NHSO_2R^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NHR^{13}$, $-C(O)N-R^{13}OH$, $-S(O_2)OH$, $-OC(O)R^{13}$ nebo nesubstituovaná nebo substituovaná heterocyklická kyselá funkční skupina,

kde substituenty na substituované skupině R^2 jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené z 1 až 6 skupin R^9 ;

R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené ze skupiny, sestávající ze skupin vodík, kyano, halogen, alkyl, alkoxy, $-OH$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NHR^{17}$, $-C(O)N-R^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}R^{13}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$,



$-NHC(O)R^{17}$, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina aryl a nesubstituovaná nebo substituovaná skupina heteroaryl,

kde substituenty na substituovaných skupinách R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a nezávisle zvoleny z 1 až 6 skupin R^9 ;

R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, sestávající ze skupin vodík, halogen, alkyl, alkoxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, kyano, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina aryl a nesubstituovaná nebo substituovaná skupina heteroaryl,

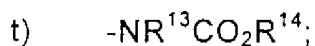
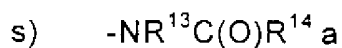
kde substituenty na substituovaných skupinách R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené z 1 až 6 skupin R^9 ;

R^7 a R^8 jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle zvolené ze skupin, sestávající z atomu H, nesubstituované nebo substituované

skupiny alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny arylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroarylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkylalkyl, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, fluoralkyl, alkynyl, alkenyl a cykloalkenyl,

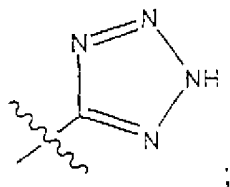
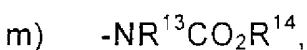
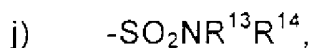
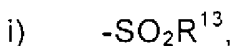
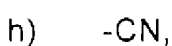
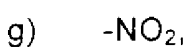
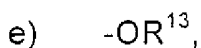
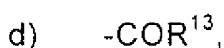
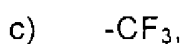
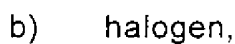
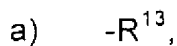
kde substituenty na substituovaných skupinách R_7 a R_8 jsou zvoleny ze skupiny, sestávající z

- a) H,
- b) halogen,
- c) $-\text{CF}_3$,
- d) $-\text{COR}^{13}$,
- e) $-\text{OR}^{13}$,
- f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- g) $-\text{NO}_2$,
- h) $-\text{CN}$,
- i) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$,
- j) $-\text{Si}(\text{alkyl})_3$,
- k) $-\text{Si}(\text{aryl})_3$,
- l) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$,
- m) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,
- n) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- o) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- p) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
- q) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13}$,
- r) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,



R^{8a} je zvolen ze skupin, sestávající ze skupin vodík, cykloalkyl a cykloalkylakyl;

R^9 je nezávisle zvolen z 1 až 6 skupiny, sestávajících z



R^{10} a R^{11} jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle zvolené ze skupiny, sestávající ze skupin vodík, halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

$-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NHC(O)}-\text{R}^{13}$, $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{C(O)N}-\text{R}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C(O)NR}^{13}\text{OR}^{14}$, $-\text{OC(O)R}^{13}$ a kyano;

R^{12} je vodík, $-\text{OC(O)R}^{13}$ nebo nesubstituovaná nebo substituovaná skupina aryl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina heteroaryl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina arylalkyl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina cykloalkyl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina alkyl, nesubstituovaná nebo substituovaná skupina cykloalkyl nebo nesubstituovaná nebo substituovaná skupina heteroarylalkyl, kde substituenty na substituovaných skupinách R^{12} jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené z 1 až 6 skupin R^9 ;

R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle zvolené ze skupiny, sestávající z H, nesubstituované nebo substituované skupiny alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny arylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkyl a nesubstituované nebo substituované skupiny fluoroalkyl, nebo

R^{13} a R^{14} mohou společně, pokud jsou vázané na atom dusíku, tvořit nesubstituovaný nebo substituovaný 3- až 7-članný heterocyklický kruh, obsahující jeden nebo dva heteroatomy, zvolené z atomu kyslíku, síry a dusíku,

kde substituenty na substituovaných skupinách R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a nezávisle zvolené z 1 až 6 skupiny H, alkyl, aryl, arylalkyl, fluoroalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, amino, $-\text{C(O)OR}^{15}$, $-\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{NHC(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$ a halogen;

R^{15} a R^{16} jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle zvolené ze skupiny, sestávající z H, alkyl, arylalkyl, cykloalkyl a heteroaryl;

R^{17} je $-\text{SO}_2$ -alkyl, $-\text{SO}_2$ -aryl, $-\text{SO}_2$ -cykloalkyl nebo $-\text{SO}_2$ -heteroaryl;

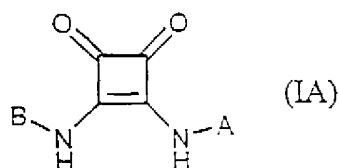
R^{30} je alkyl, cykloalkyl, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ nebo $-\text{SO}_2R^{15}$;

R^{31} jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle zvolené ze skupiny, sestávající z nesubstituované nebo substituované skupiny alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl a nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkyl;

kde substituenty na substituovaných skupinách R^{31} jsou stejné nebo rozdílné a nezávisle zvolené z 1 až 6 skupin R^9 ; a

t je 0, 1 nebo 2.

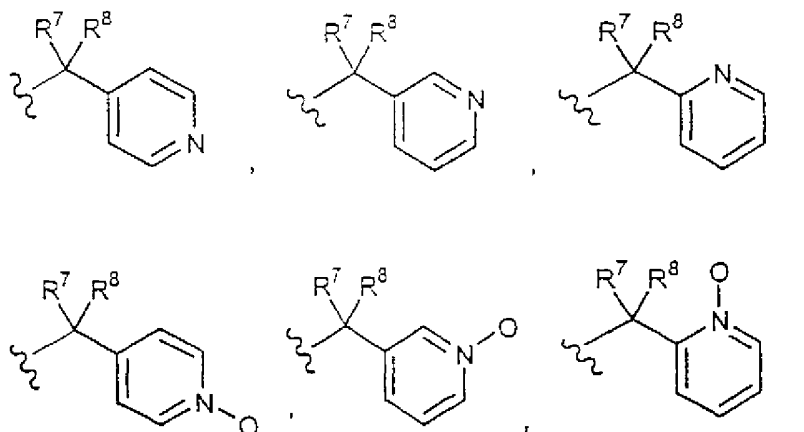
2. Použití sloučeniny vzorce (IA) pro výrobu léčiva pro léčbu onemocnění, uvedených v tomto vynálezu



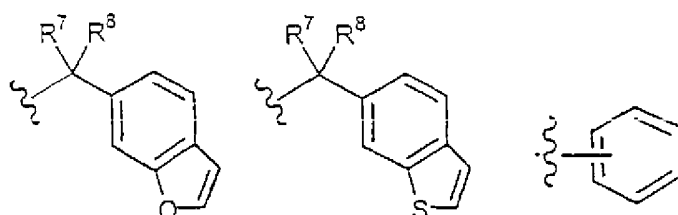
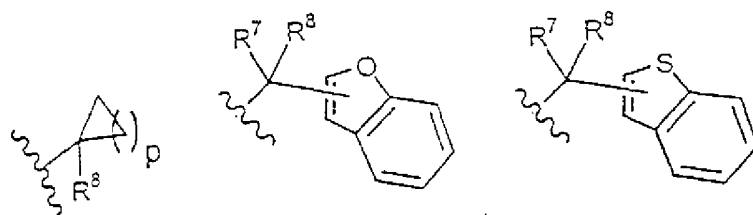
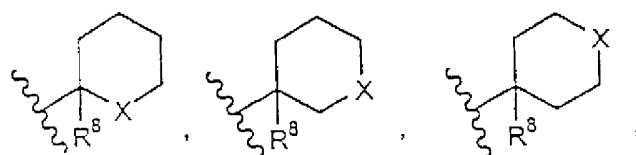
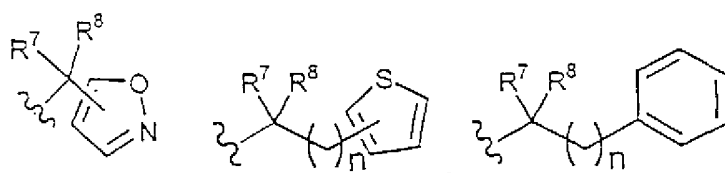
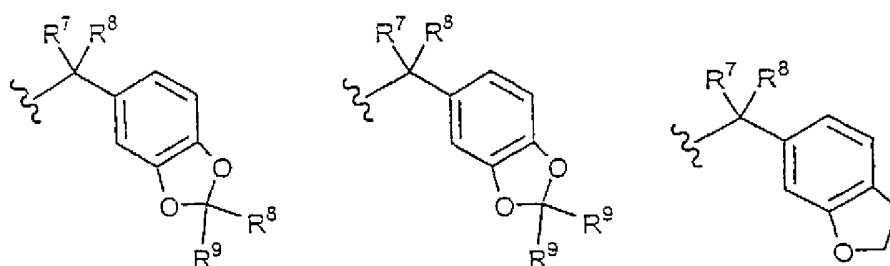
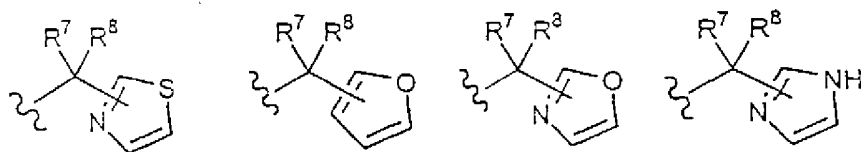
a jejích farmaceuticky přijatelných solí, například sodné nebo vápenaté soli, a solvátů, kde

A je zvolená ze skupiny, sestávající z

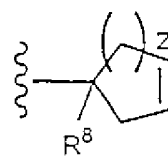
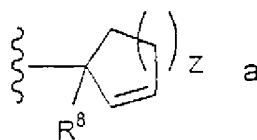
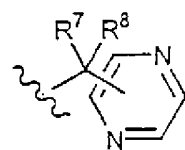
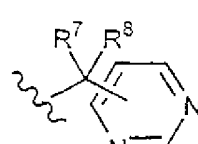
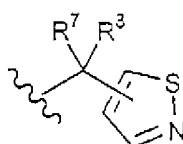
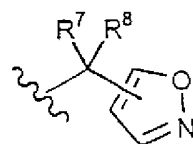
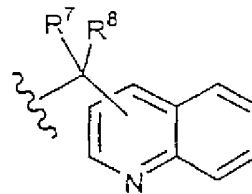
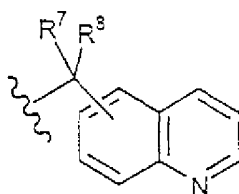
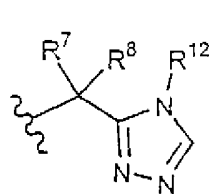
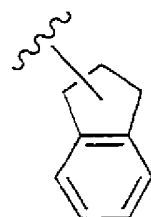
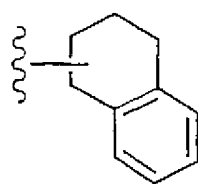
(1)



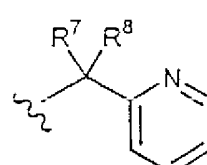
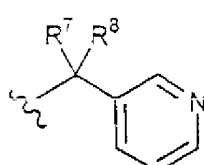
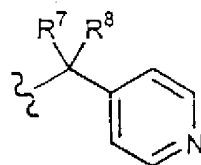
19.12.03



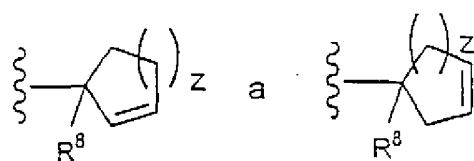
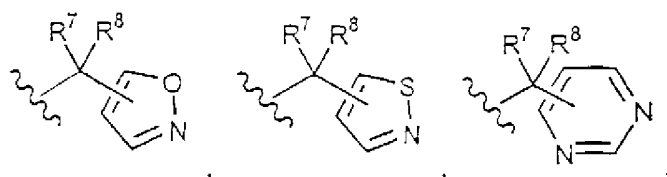
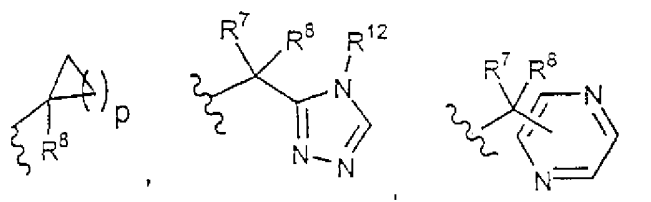
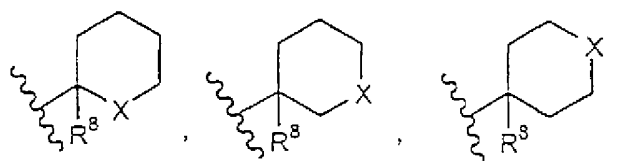
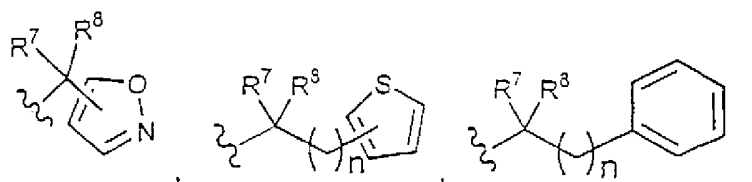
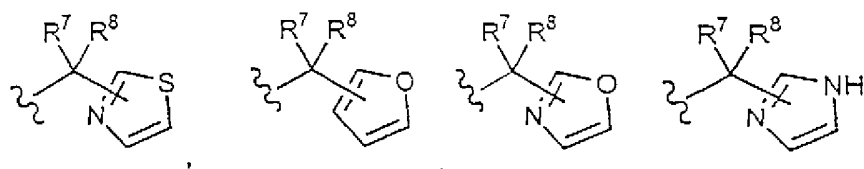
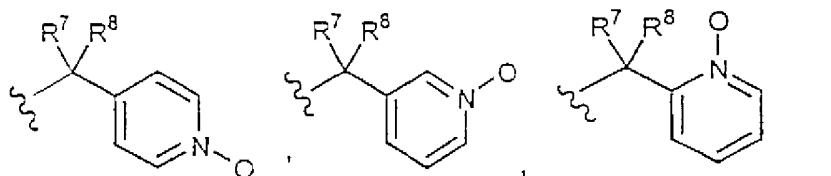
19.12.03



(2)

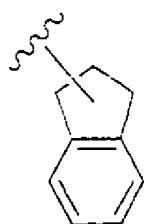
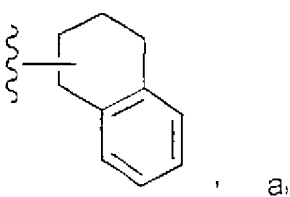
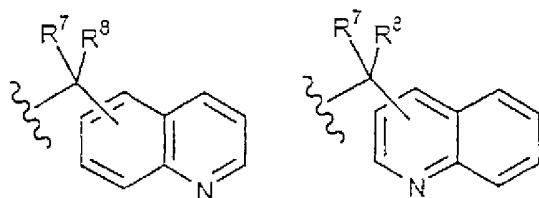
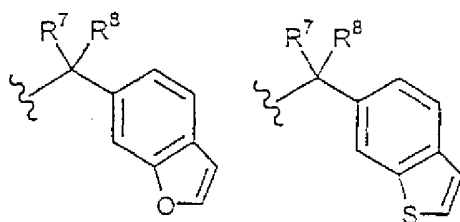
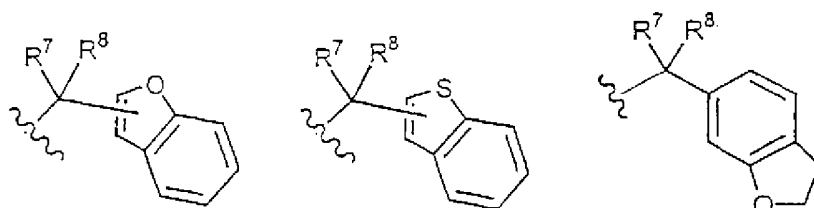


19.12.03



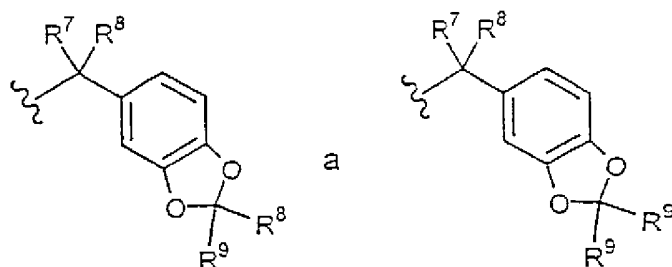
kde výše uvedené kruhy uvedených skupin A jsou substituované 1 až 6 substituenty, přičemž každý substituent je zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin R^9 ;

(3)



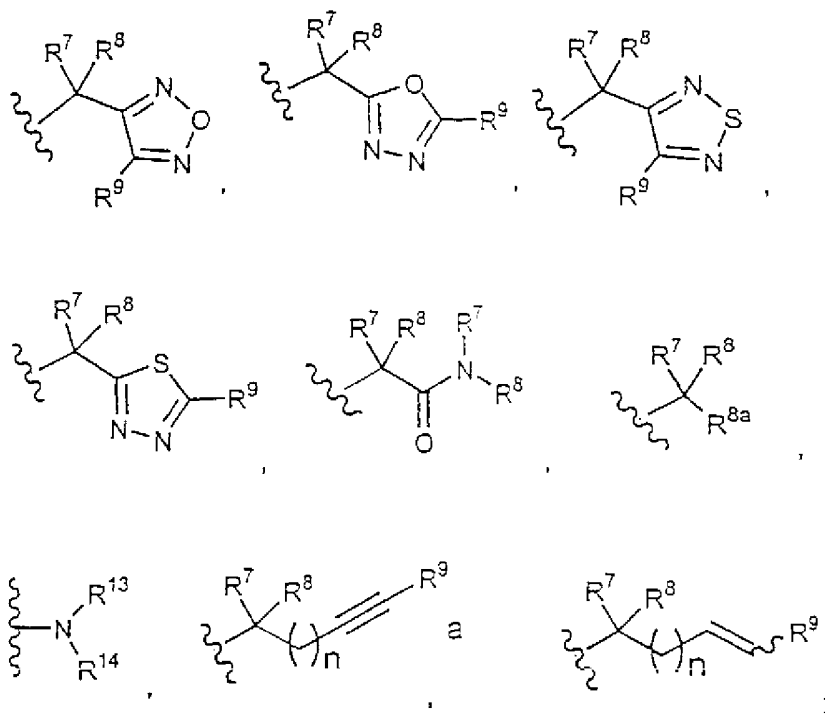
kde jeden nebo oba výše uvedené kruhy uvedených skupin A jsou substituované 1 až 6 substituenty, přičemž každý substituent je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin R^9 ;

(4)

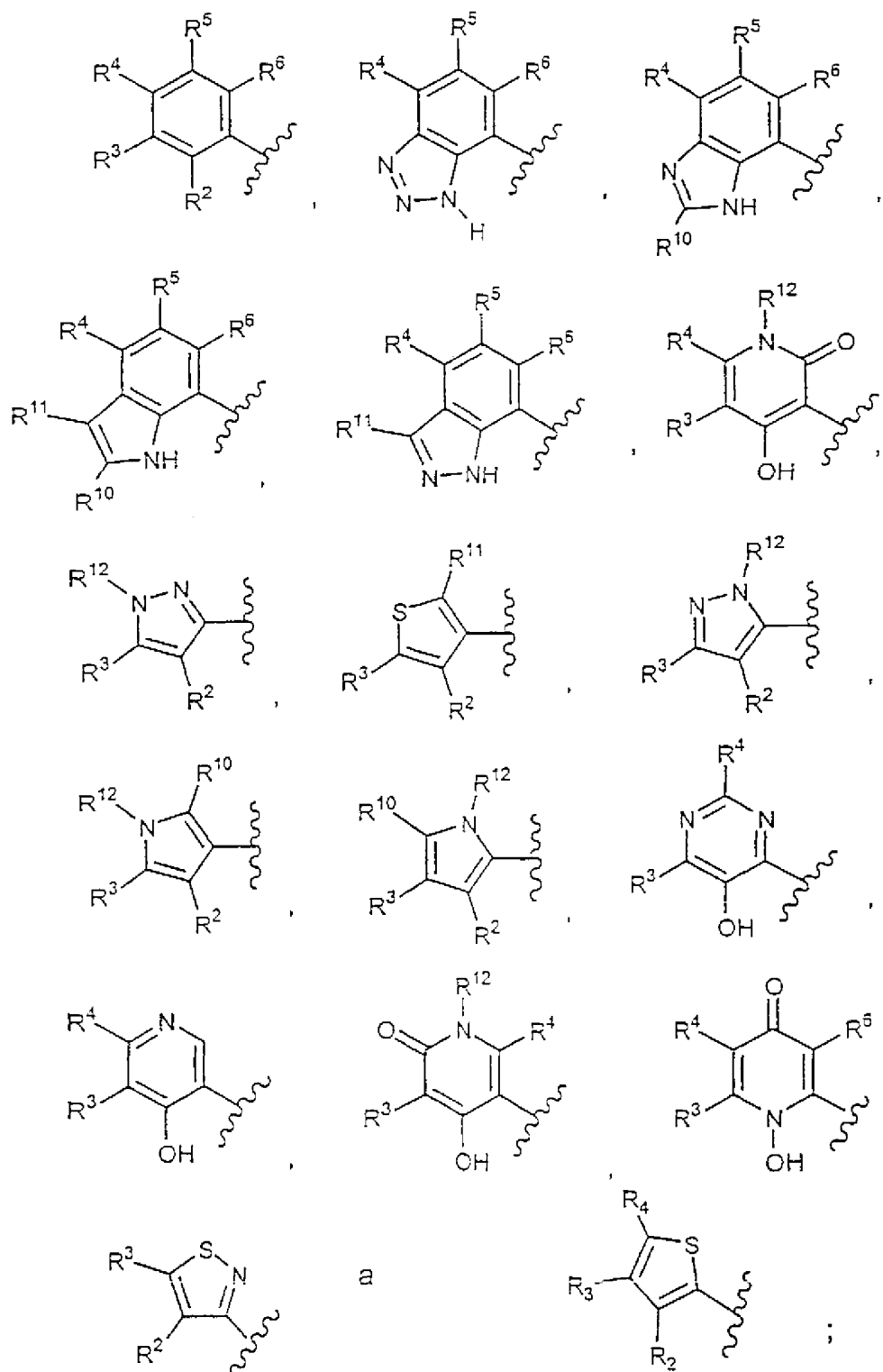


kde výše uvedené fenylové kruhy uvedených skupin A jsou substituované 1 až 3 substituenty, přičemž každý substituent je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin R^9 ; a

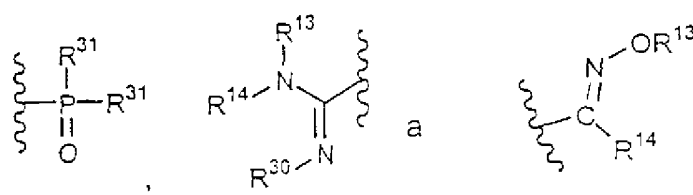
(5)



B je zvolen ze skupiny, sestávající z



- n je 0 až 6;
- p je 1 až 5;
- X je O, NH nebo S;
- Z je 1 že 3;
- R^2 je zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin H, OH, $-C(O)OH$, $-SH$, $-SO^2NR^{13}R^{14}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2R^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NHR^{13}$, $-C(O)NR^{13}OH$, $-S(O_2)OH$, $-OC(O)R^{13}$, nesubstituované heterocyklické kyselé funkční skupiny a substituované heterocyklické kyselé funkční skupiny; kde na uvedené substituované heterocyklické kyselé funkční skupině je 1 až 6 substituentů, přičemž každý substituent je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin R^9 ;
- každý R^3 a R^4 je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin vodík, kyano, halogen, alkyl, alkoxy, $-OH$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NHR^{17}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}N-R^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}R^{13}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl,



kde na uvedené skupině aryl je 1 až 6 substituentů a každý substituent je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin R^9 ; a kde na uvedené substituované skupině heteroaryl je 1 až 6 substituentů a každý substituent je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin R^9 ;

každý R^5 a R^6 je stejný nebo různý a jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, sestávající ze skupin vodík, halogenm alkyl, alkoxy, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, kyano, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl a nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl; a kde na uvedené substituované skupině aryl je 1 až 6 substituentů a každý substituent je nezávisle zvolen ze skupin, sestávající ze skupin R^9 ; a kde na uvedené substituované skupině heteroaryl je 1 až 6 substituentů a každý substituent je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin R^9 ;

každý R^7 a R^8 je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající z H, nesubstituované nebo substituované skupiny alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny arylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroarylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cyklalkylalkyl, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, alkynyl, alkenyl a cykloalkenyl; a kde na uvedených substituovaných skupinách R^7 a R^8 je jeden nebo více substituentů, kde každý substituent je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin

- a) halogen,
- b) $-CF_3$,
- c) $-COR^{13}$,
- d) $-OR^{13}$,
- e) $-NR^{13}R^{14}$,
- f) $-NO_2$,
- g) $-CN$,
- h) $-SO_2OR^{13}$,
- i) $-Si(alkyl)_3$, kde každá skupina alkyl je nezávisle zvolena,

- j) $-\text{Si}(\text{aryl})_3$, kde každá skupina aryl je nezávisle zvolena,
- k) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$, kde každá skupina R^{13} je nezávisle zvolena,
- l) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,
- m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- n) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- o) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
- p) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$,
- q) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- r) $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ a
- s) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

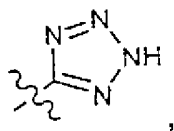
R^{8a} je zvolen ze skupiny, sestávající ze skupiny vodík, alkyl, cykloalkyl a cykloalkylalkyl;

každý R^9 je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin

- a) $-\text{R}^{13}$,
- b) halogen,
- c) $-\text{CF}_3$,
- d) $-\text{COR}^{13}$,
- e) $-\text{OR}^{13}$,
- f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- g) $-\text{NO}_2$,
- h) $-\text{CN}$,
- i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
- j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,
- l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$,
- m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$,

n) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,

o)



p) alkyl, substituované jednou nebo více, například jednou, skupinami $-\text{OH}$, například $-(\text{CH}_2)_q\text{OH}$, kde q je 1 až 6, obvykle 1 až 2 a výhodně 1,

q) alkyl, substituované jednou nebo více, například jednou, skupinami $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, například $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, kde q je 1 až 6, obvykle 1 až 2 a výhodně 1, a

r) $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{SO}_2\text{R}^{14}$, například R^{13} je H a R^{14} je alkyl, jako je skupina methyl;

každý R^{10} a R^{11} je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin vodík, alkyl, například C_1 až C_6 , jako je skupina methyl), halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ a kyano;

R^{12} je zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin vodík, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny arylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkylalkyl a nesubstituované nebo substituované skupiny heteroarylalkyl; kde na substituovaných skupinách R^{12} je 1 až 6 substituentů a každý substituent je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin R^9 ;

každý R^{13} a R^{14} je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin H, nesubstituované nebo substituované skupiny alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl, nesubstituované nebo substituované skupiny arylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroarylalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkylalkyl, nesubstituované nebo substituované heterocyklické skupiny, nesubstituované nebo substituované skupiny fluoroalkyl a nesubstituované nebo substituované skupiny heterocykloalkylalkyl; kde na uvedených substituovaných skupinách R^{13} a R^{14} je 1 až 6 substituentů a každý substituent je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin alkyl, $-CF_3$, $-OH$, alkoxy, aryl, arylalkyl, fluoroalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-N(R^{40})_2$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_tNR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ s podmínkou, že R^{15} nebo skupina H, halogen a $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$; nebo

R^{13} a R^{14} společně s atomem dusíku, který je vázán ve skupinách $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_tNR^{13}R^{14}$, $-NH SO_2NR^{13}R^{14}$, tvoří nesubstituovaný nebo substituovaný nasycený heterocyklický kruh, uvedený kruh případně obsahuje jeden další heteroatom, zvolený ze skupiny, sestávající z O, S a NR^{18} ; kde na substituovaných cyklizovaných skupinách R^{13} a R^{14} je 1 až 3 substituenty a každý substituent je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající ze skupiny alkyl, aryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, arylalkyl, fluoroalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroalkyl, heteroarylalkyl, amino, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_tNR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ s podmínkou, že R^{15} není skupina H, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$, $-NHC(O)OR^{15}$, halogen a heterocykloalkenyl;

každý R^{15} a R^{16} je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin H, alkyl, aryl, arylalkyl, cykloalkyl a heteroaryl;

R^{17} je zvolen ze skupiny, sestávající ze skupiny $-\text{SO}_2$ -alkyl, $-\text{SO}_2$ -aryl, $-\text{SO}_2$ -cykloalkyl a $-\text{SO}_2$ -heteroaryl;

R^{18} je zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin H, alkyl, aryl, heteroaryl, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ a $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$;

každý R^{19} a R^{20} je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin alkyl, aryl a heteroaryl;

R^{30} je zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin alkyl, cykloalkyl, CN, $-\text{NO}_2$ nebo $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ s podmínkou, že R^{15} není H;

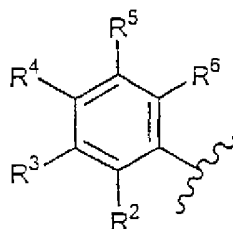
každý R^{31} je nezávisle zvolená ze skupiny, sestávající ze nesubstituované nebo substituované skupiny alkyl, nesubstituované nebo substituované skupiny aryl, nesubstituované nebo substituované skupiny heteroaryl a nesubstituované nebo substituované skupiny cykloalkyl; kde na uvedených substituovaných skupinách R^{31} je 1 až 6 substituentů a každý substituent je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin R^9 ;

každý R^{40} je nezávisle zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin H, alkyl a cykloalkyl; a

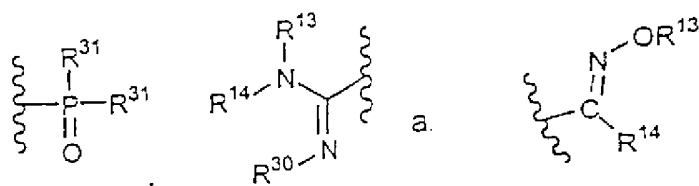
t je 0, 1 nebo 2.

3. Sloučenina vzorce (IA) definovaná v nároku 2, kde skupina B je zvolená ze skupiny, sestávající z

(1)

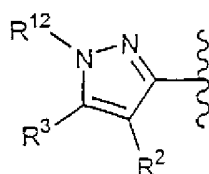


kde R^3 je zvolen ze skupiny, sestávající z $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,



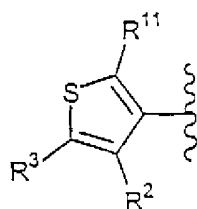
a všechny ostatní substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorec (IA) v nároku 2;

(2)



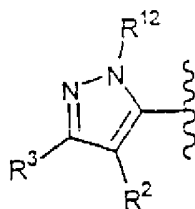
kde všechny substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorec (IA) v nároku 2;

(3)



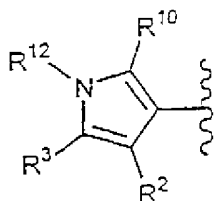
kde všechny substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorec (IA) v nároku 2;

(4)



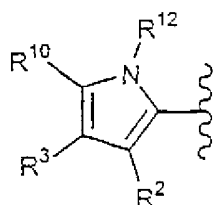
kde všechny substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorec (IA) v nároku 2;

(5)



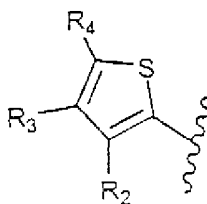
kde všechny substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorec (IA) v nároku 2;

(6)



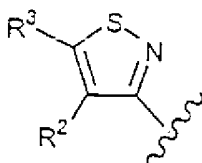
kde všechny substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorec (IA) v nároku 2;

(7)



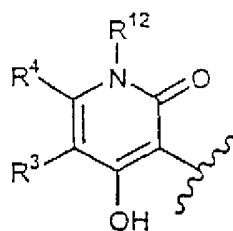
kde všechny substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorce (IA) v nároku 2;

(8)



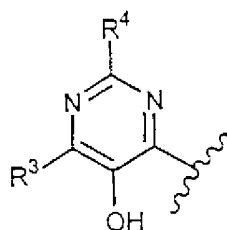
kde všechny substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorec (IA) v nároku 2;

(9)



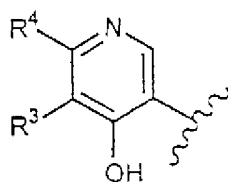
kde všechny substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorec (IA) v nároku 2;

(10)



kde všechny substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorec (IA) v nároku 2;

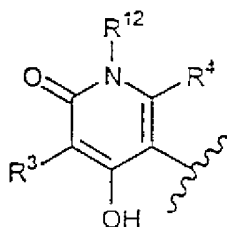
(12)



kde všechny substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorec (IA) v nároku 2;

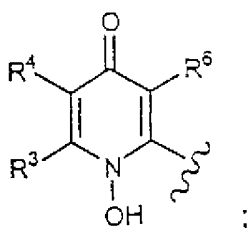
kde všechny substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorec (IA) v nároku 2;

(13)



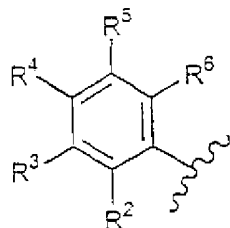
kde všechny substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorec (IA) v nároku 2; a

(14)

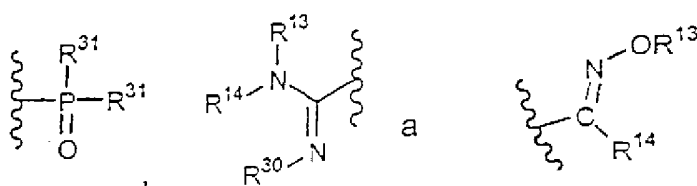


kde všechny substituenty jsou definované způsobem, uvedeným pro vzorec (IA) v nároku 2.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde skupina B je

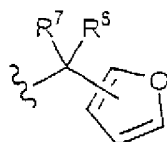


kde R^3 je zvolen ze skupiny, sestávající ze skupin $-C(O)NR^{13}R^{14}$,



a všechny ostatní substituenty jsou definované způsobem, uvedeným ve vzorci (IA).

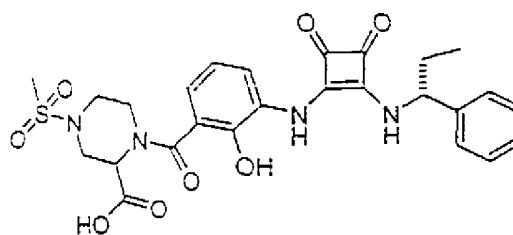
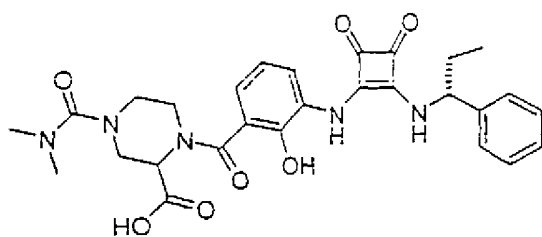
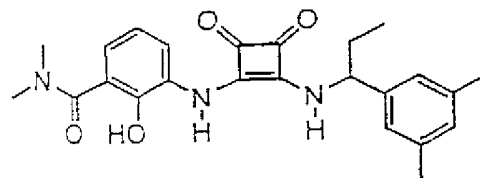
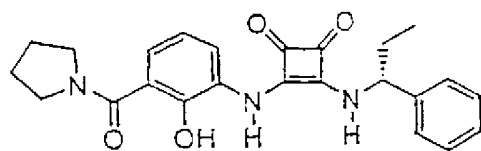
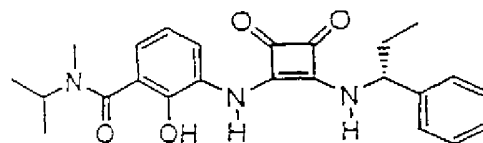
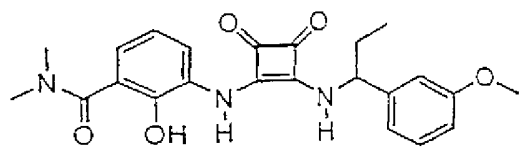
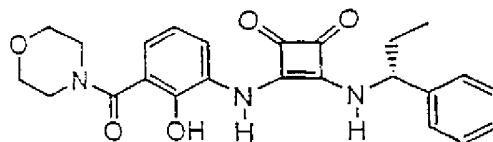
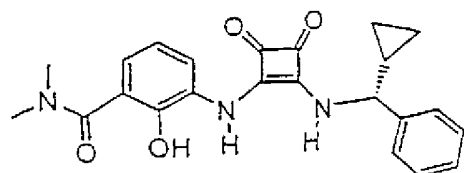
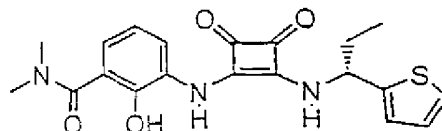
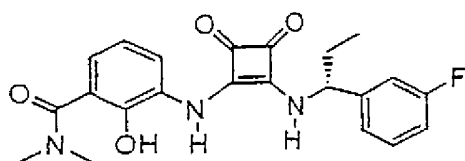
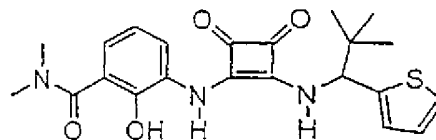
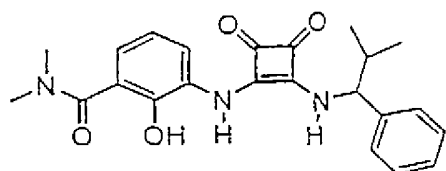
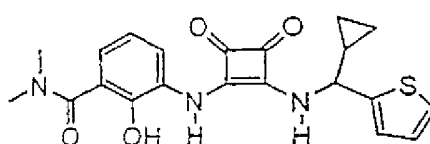
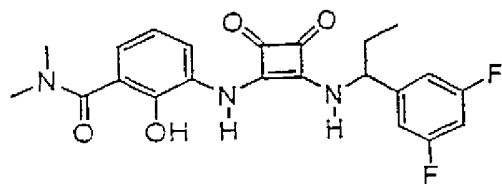
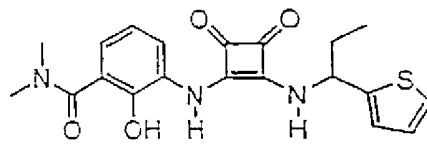
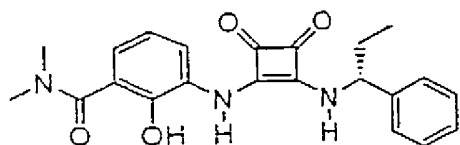
5. Sloučenina podle nároku 4, kde skupina A je



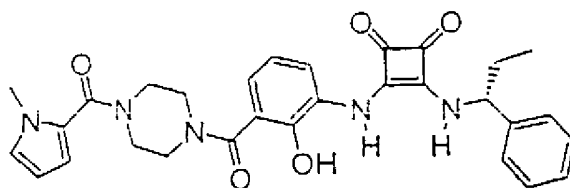
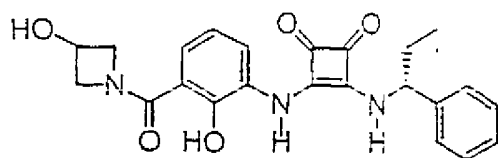
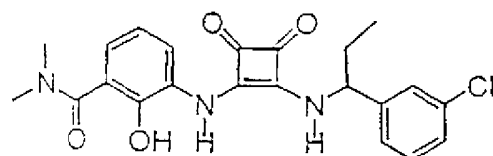
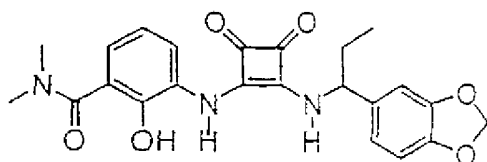
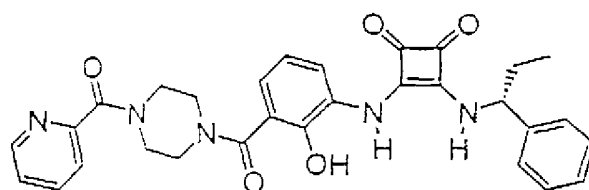
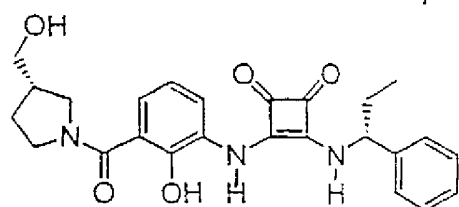
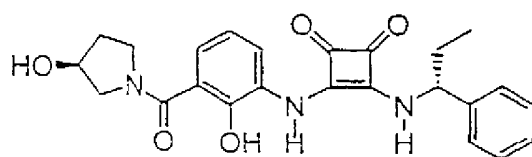
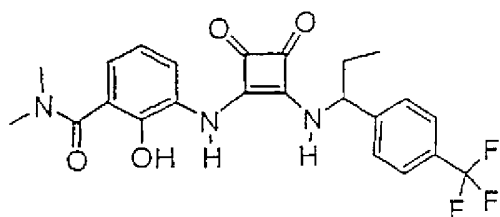
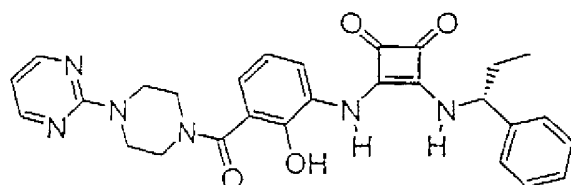
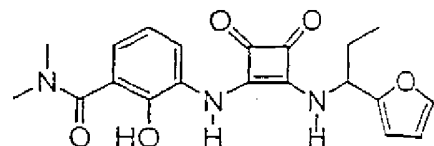
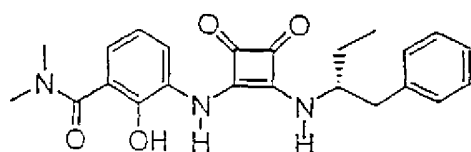
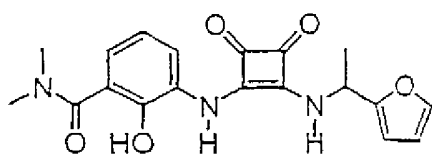
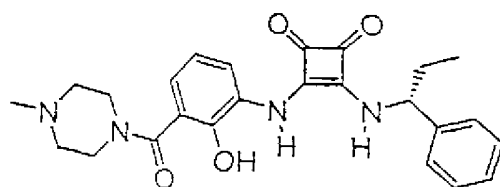
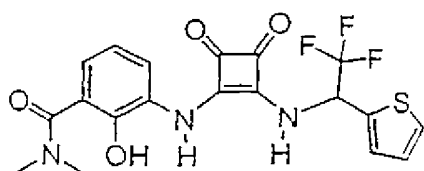
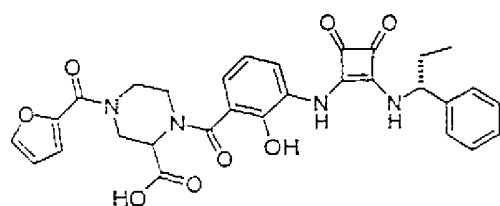
kde furanový kruh je nesubstituovaný nebo substituovaný způsobem, uvedeným v definici A pro vzorec (IA).

6. Sloučenina podle nároku 5, kde uvedený furanový kruh je substituován.

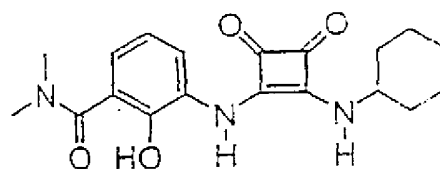
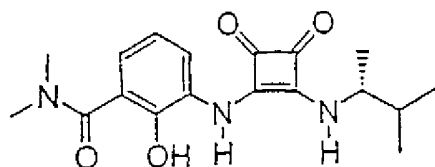
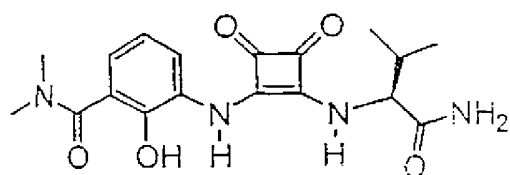
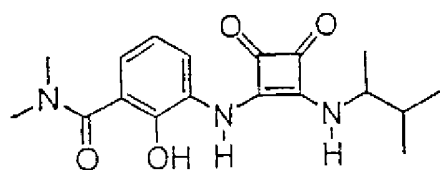
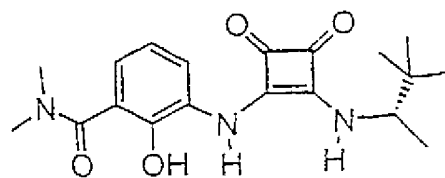
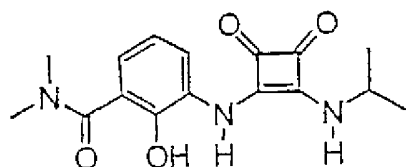
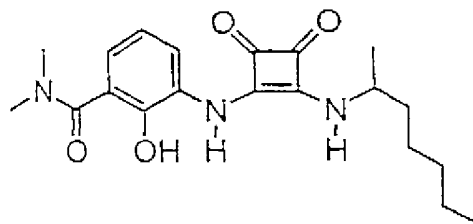
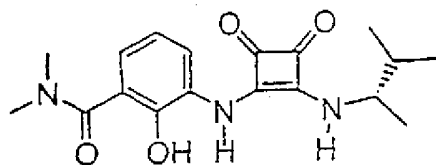
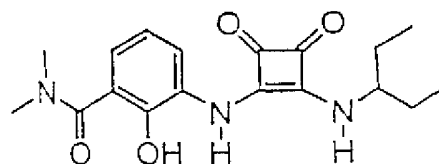
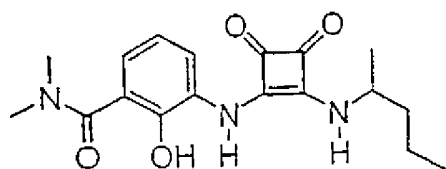
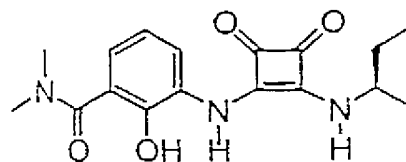
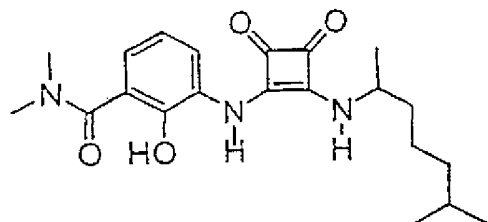
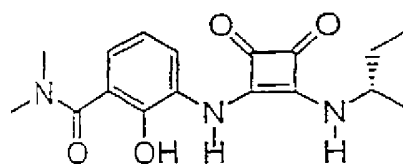
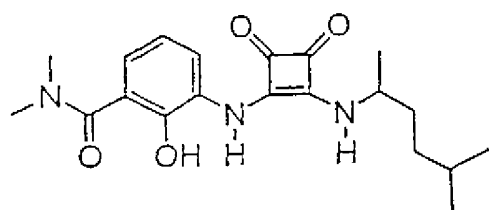
7. Sloučenina podle nároku 3, zvolená ze skupiny, sestávající z



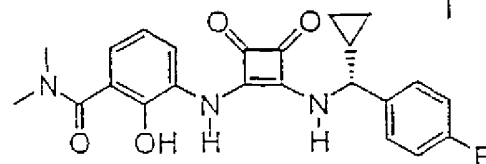
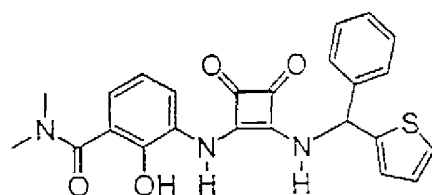
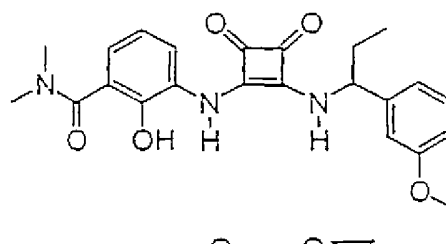
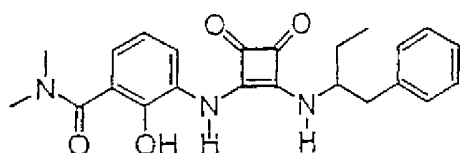
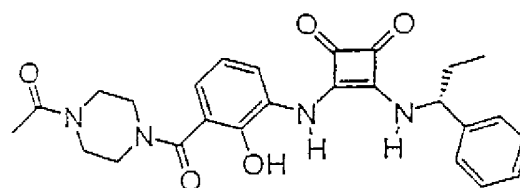
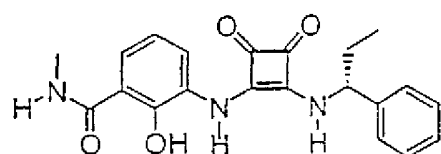
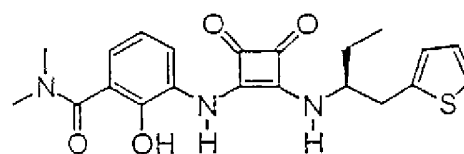
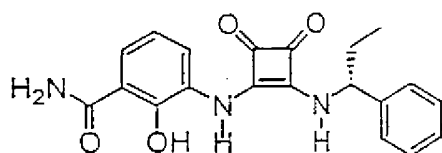
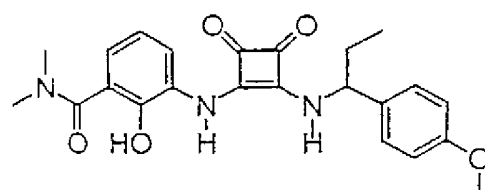
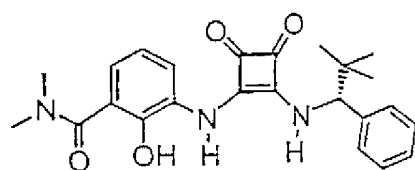
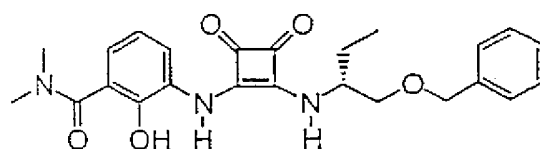
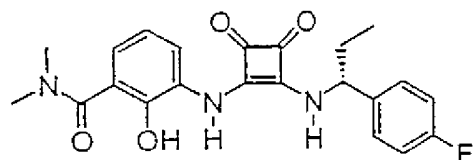
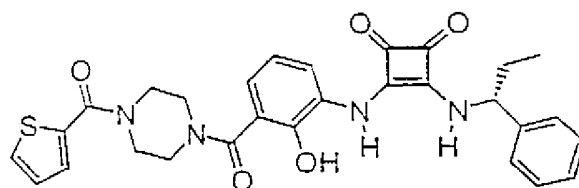
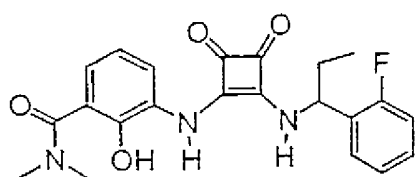
19.12.03



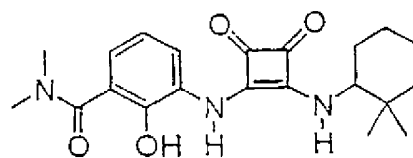
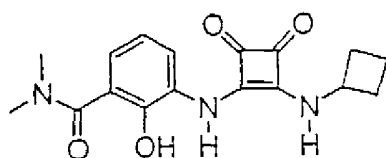
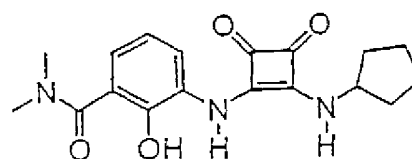
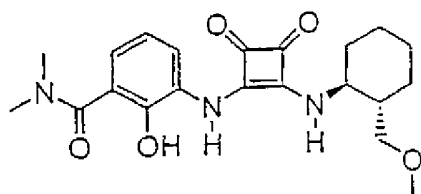
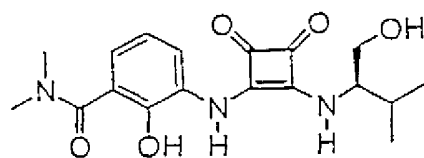
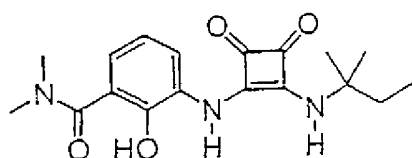
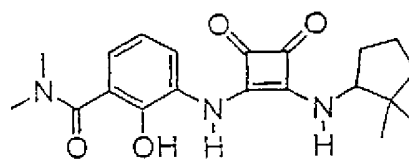
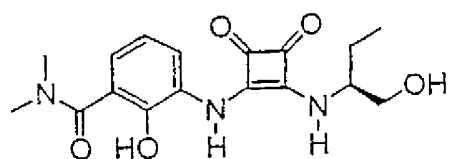
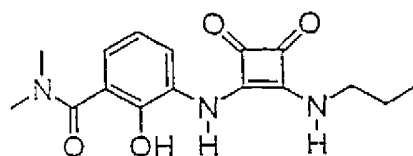
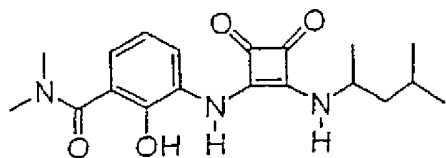
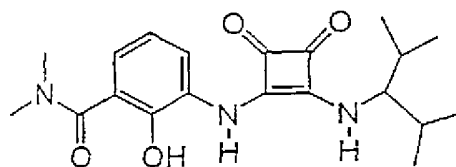
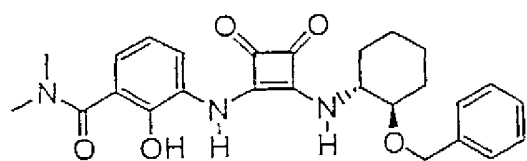
19.12.03

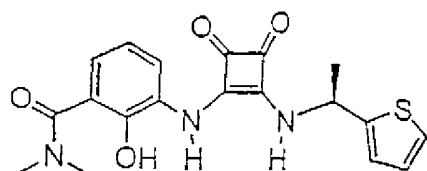
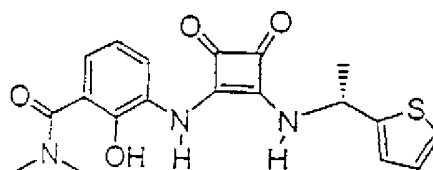
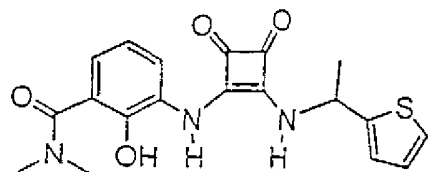
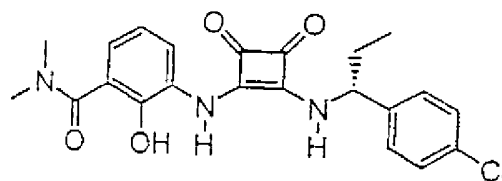
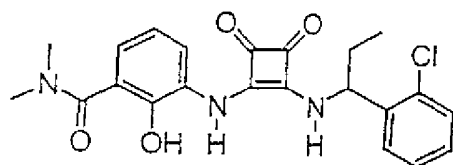
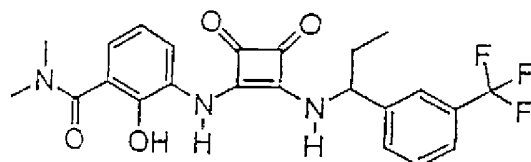
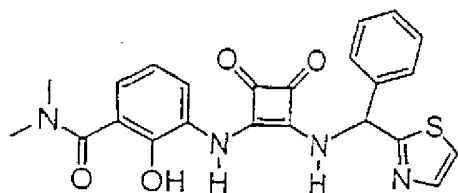
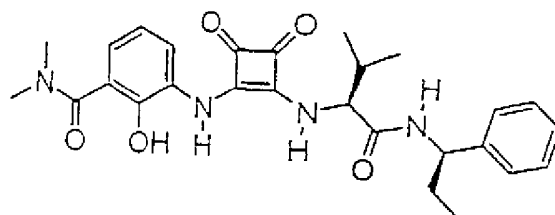
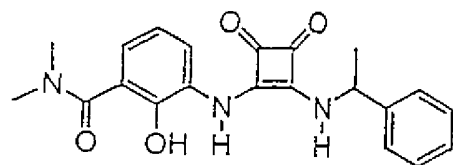
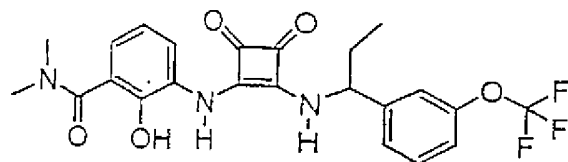
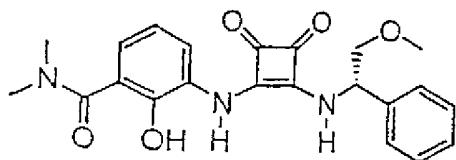
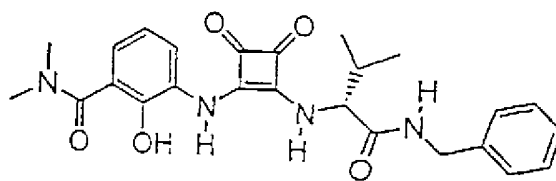
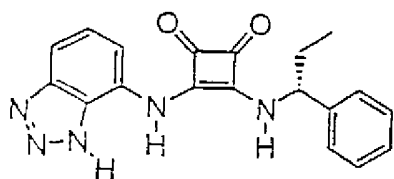


19.12.00

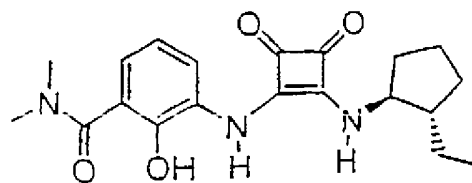
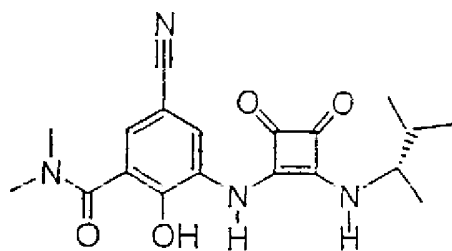
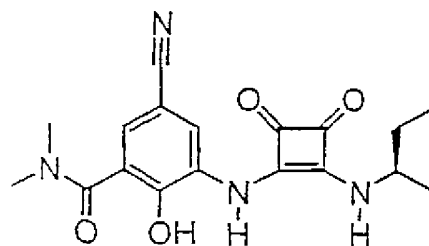
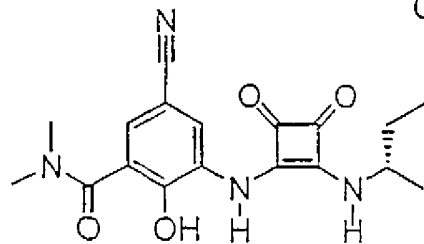
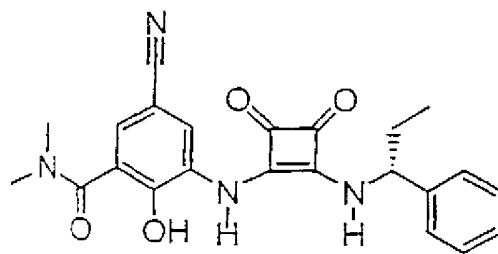
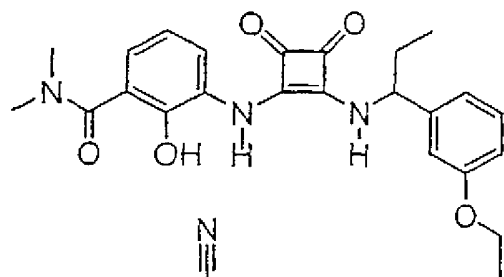
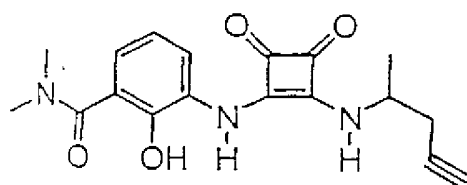
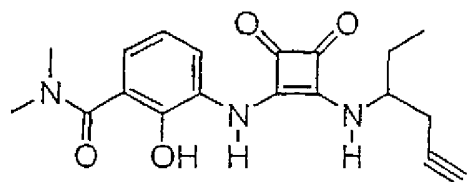
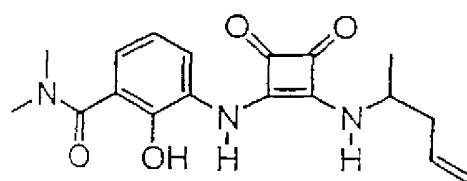
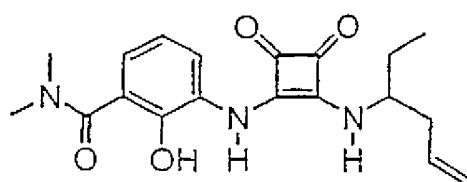
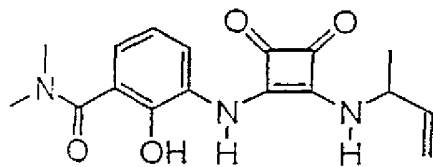
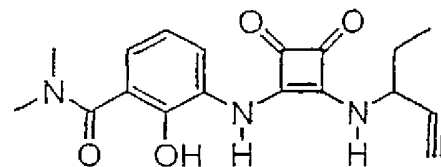
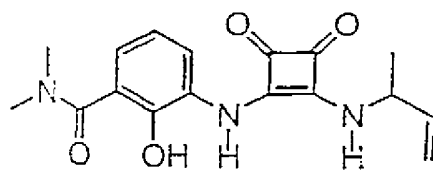
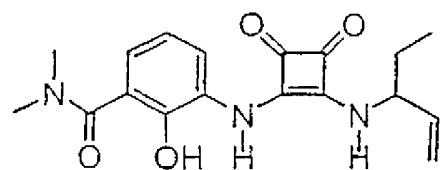


19.12.03

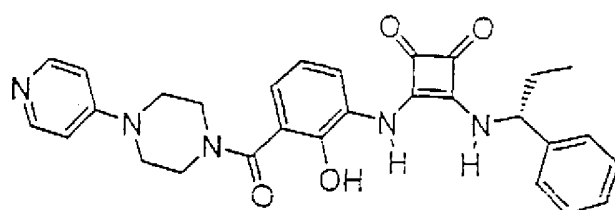
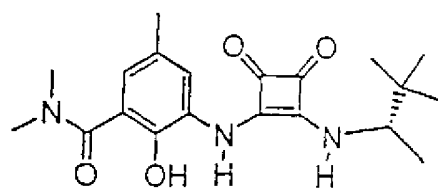
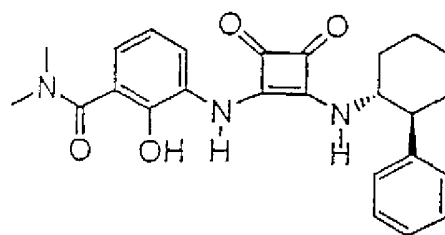
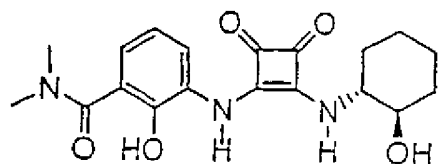
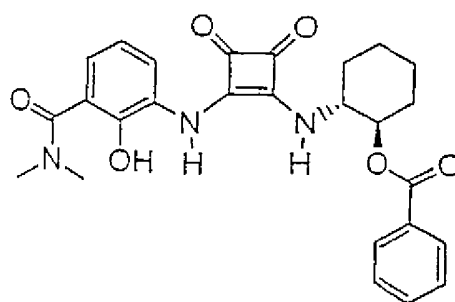
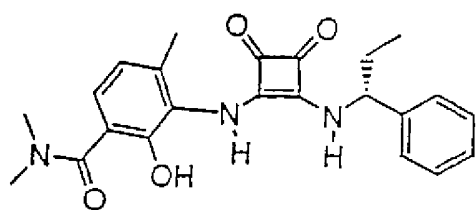
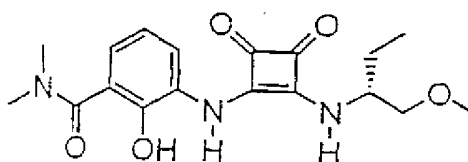
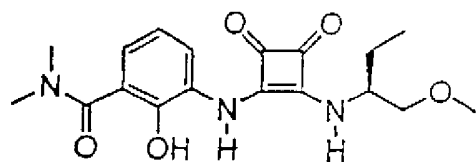
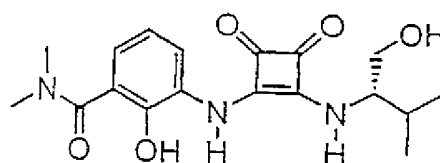
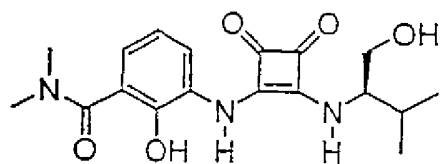
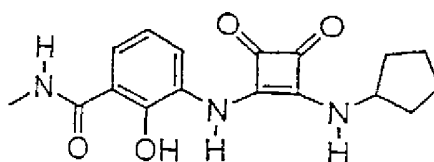
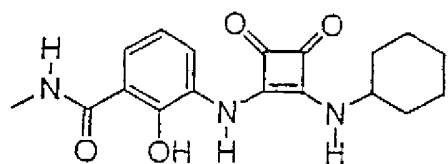
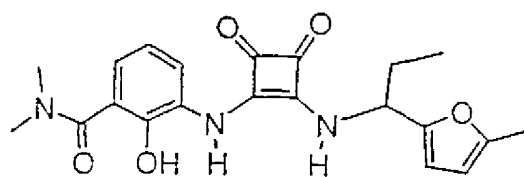
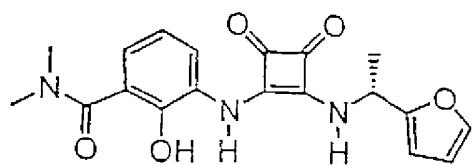




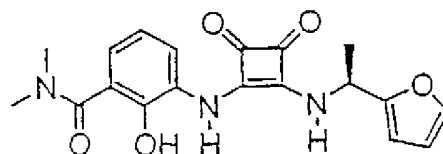
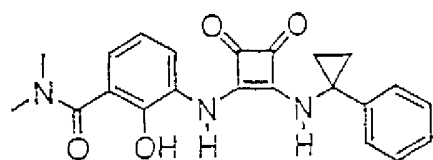
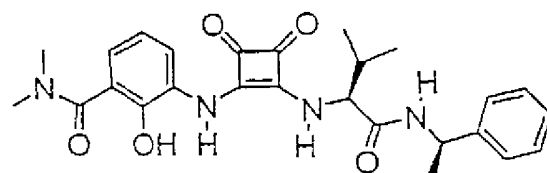
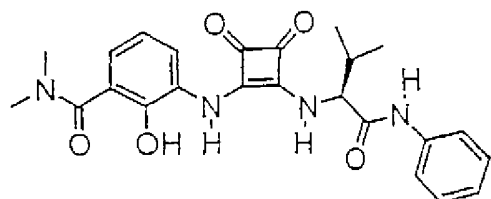
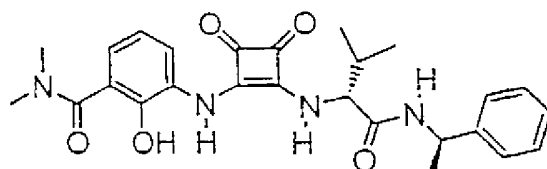
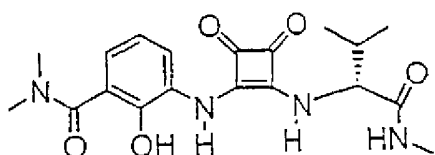
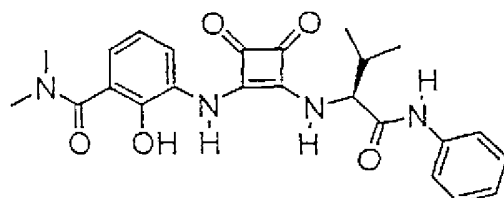
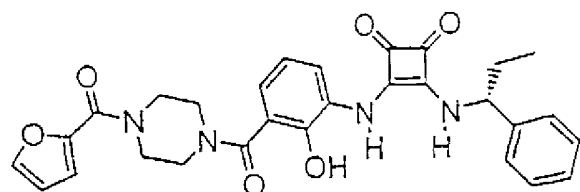
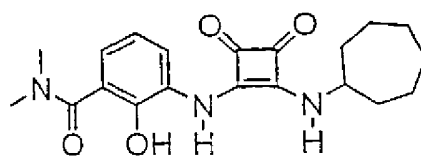
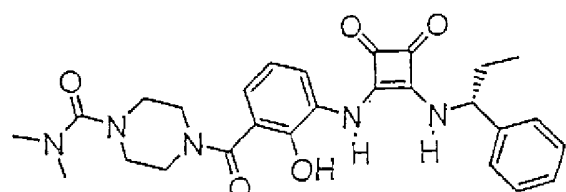
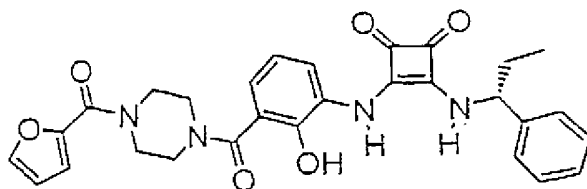
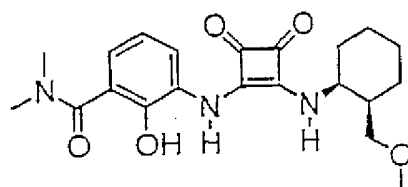
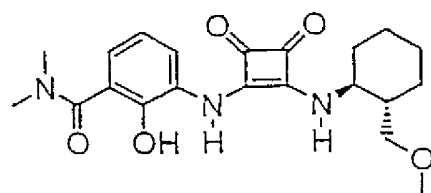
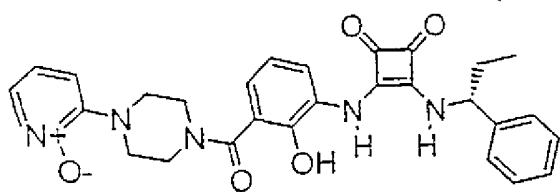
19.12.03



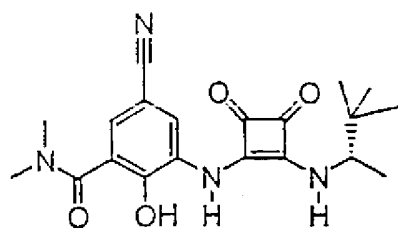
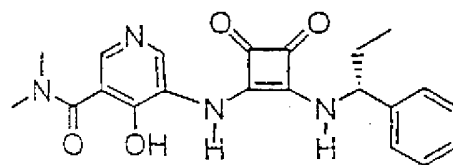
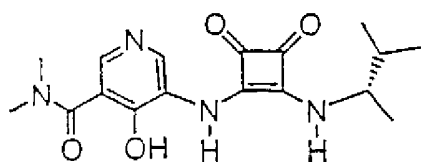
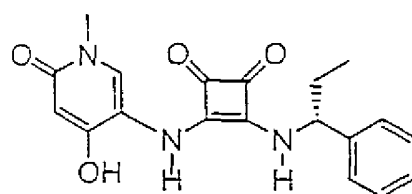
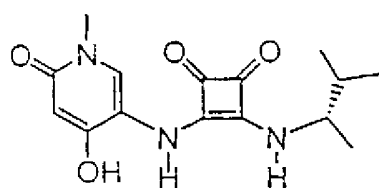
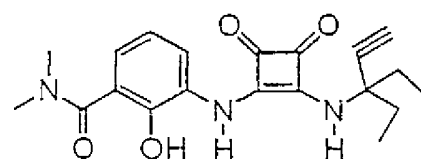
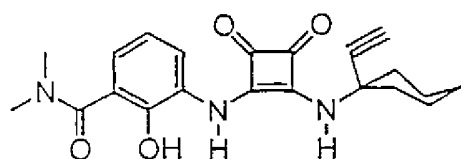
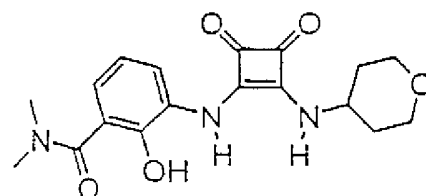
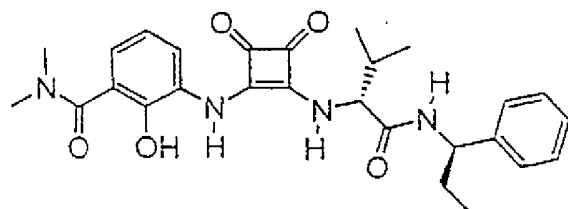
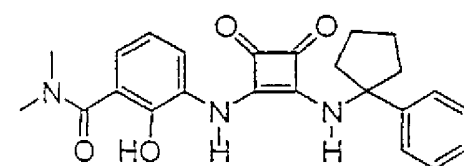
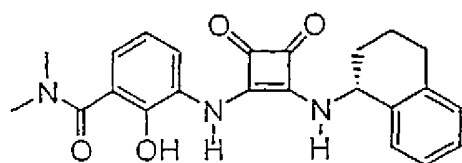
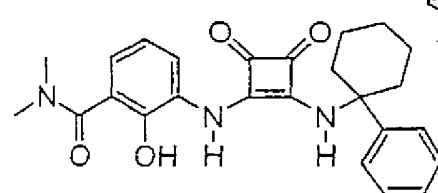
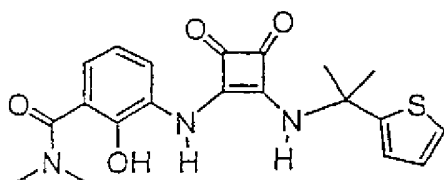
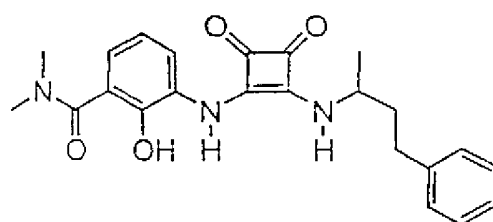
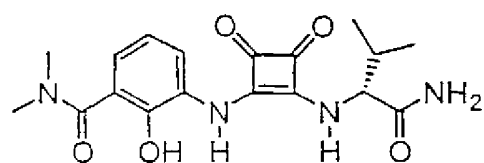
19.12.03



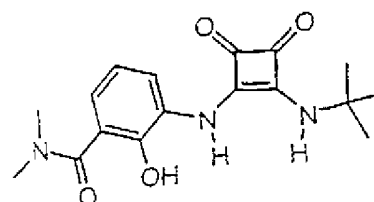
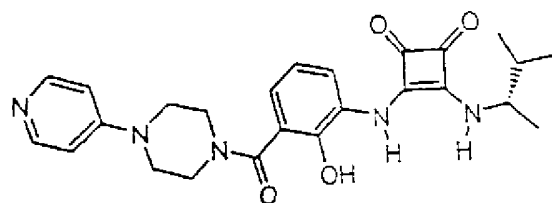
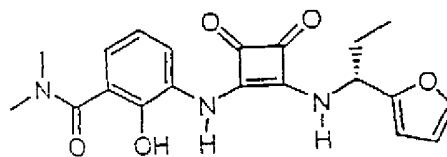
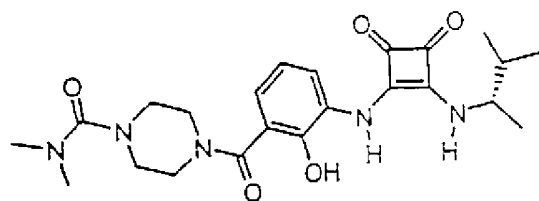
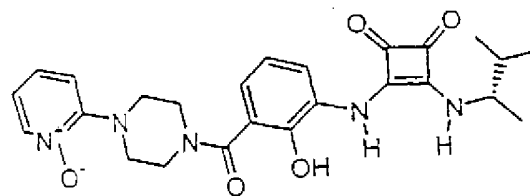
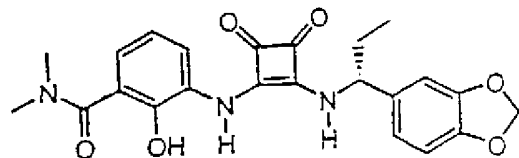
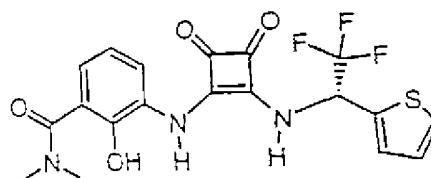
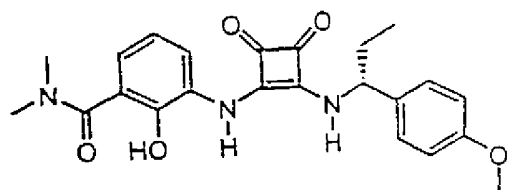
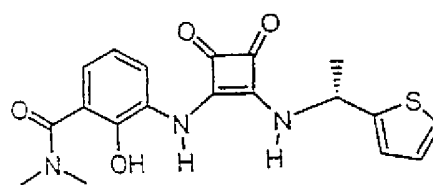
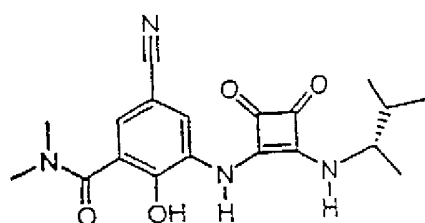
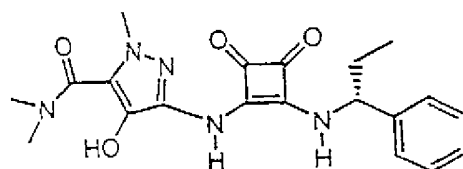
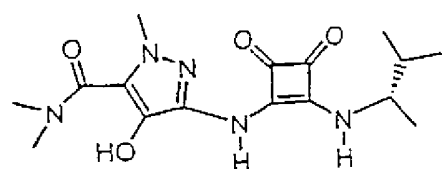
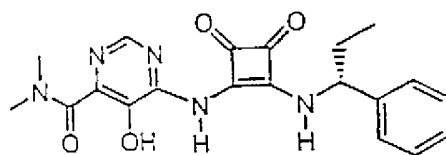
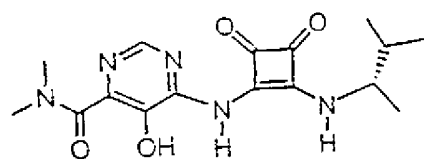
19.12.03



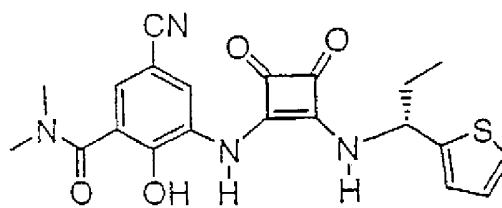
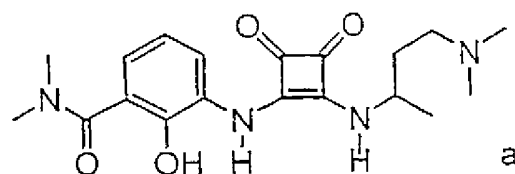
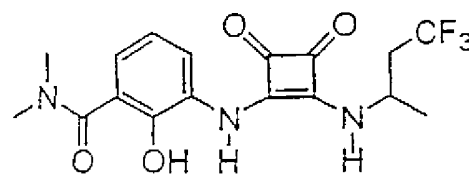
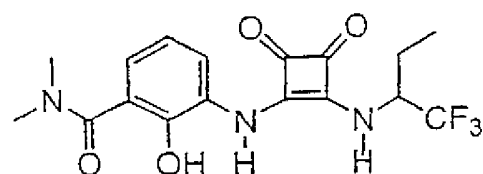
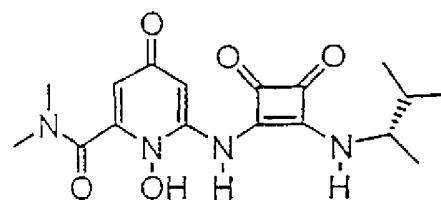
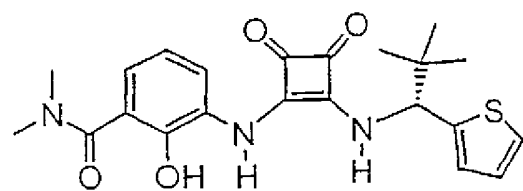
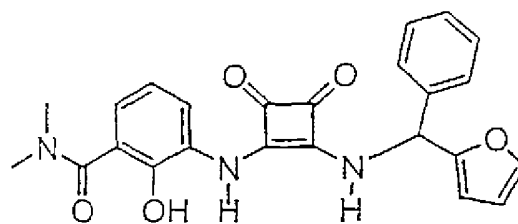
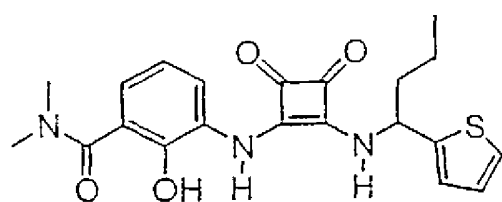
19.12.03



19.12.03



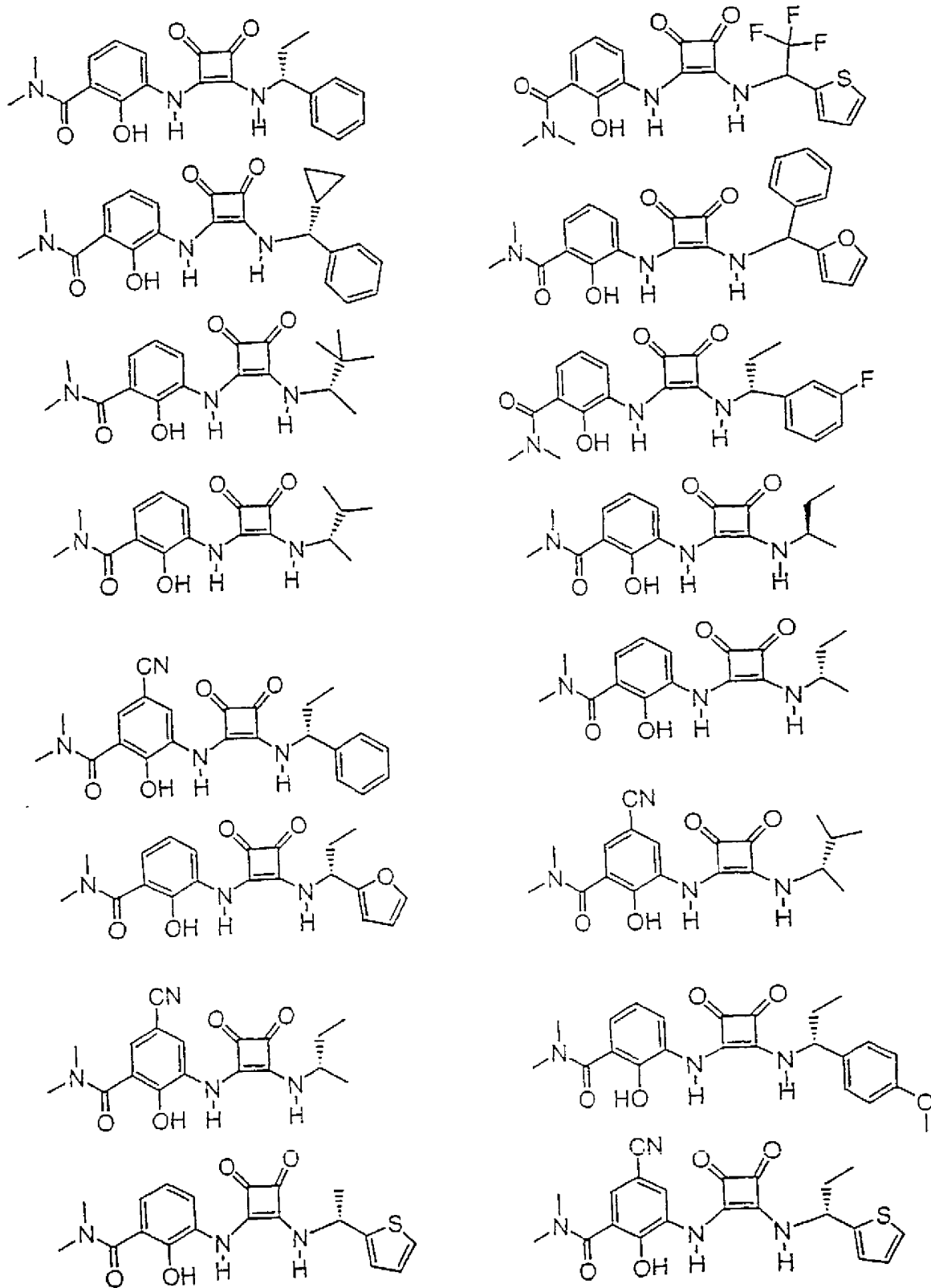
19.12.03

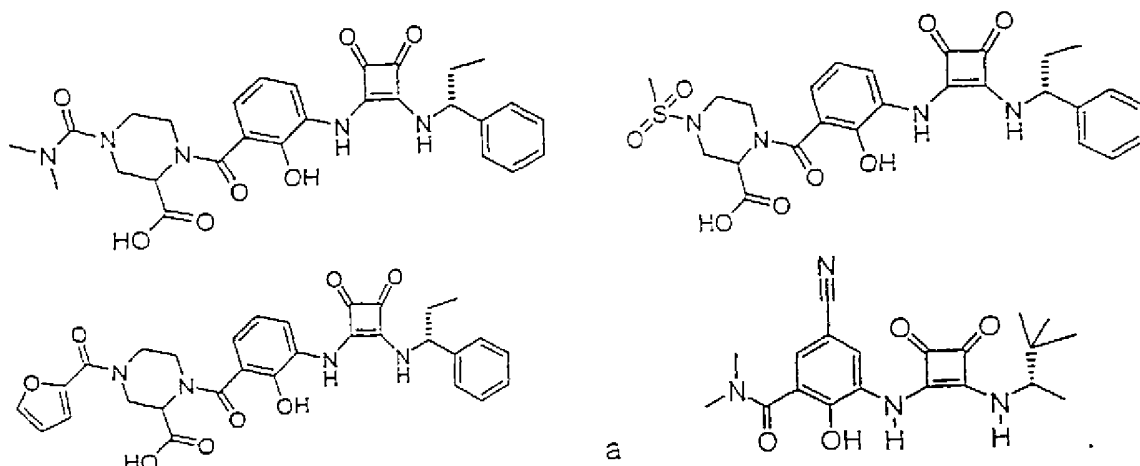


a

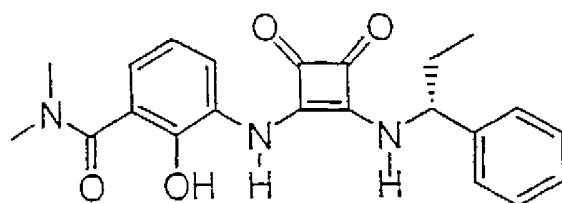
19.12.03

8. Sloučenina podle nároku 3, zvolená ze skupiny, sestávající z



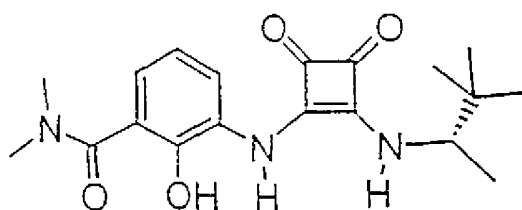


9. Sloučenina vzorce



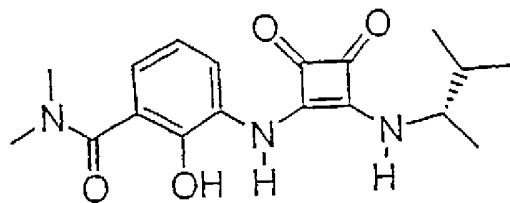
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

10. Sloučenina vzorce



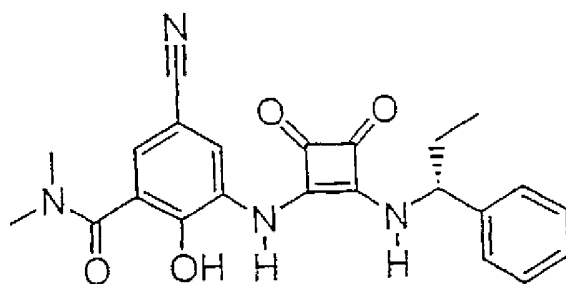
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

11. Sloučenina vzorce



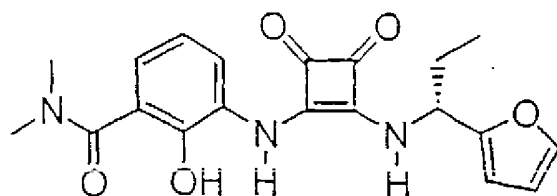
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

12. Sloučenina vzorce



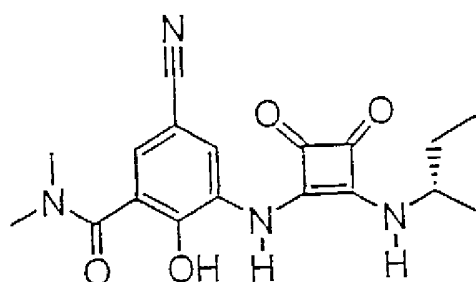
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

13. Sloučenina vzorce



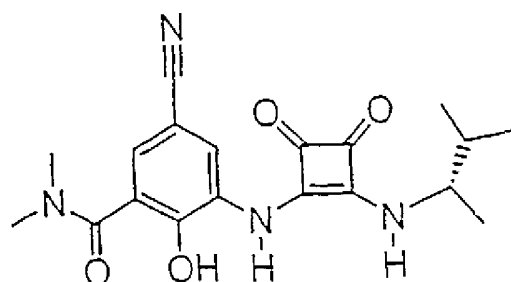
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

14. Sloučenina vzorce



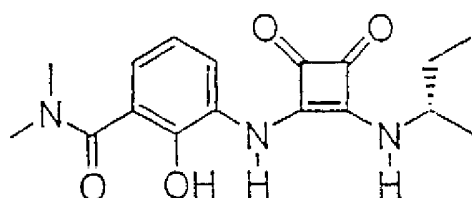
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

15. Sloučenina vzorce



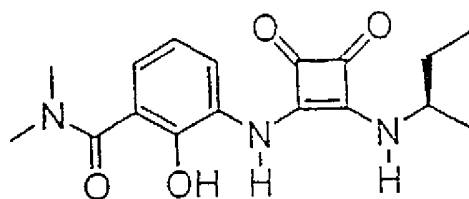
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

16. Sloučenina vzorce



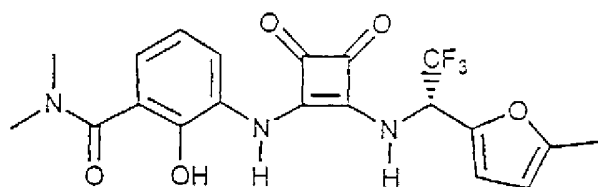
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

17. Sloučenina vzorce



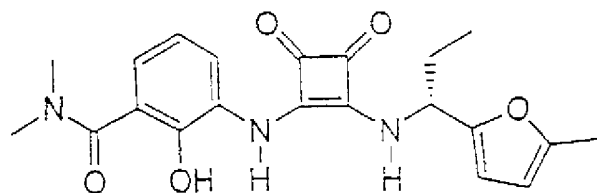
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

18. Sloučenina vzorce



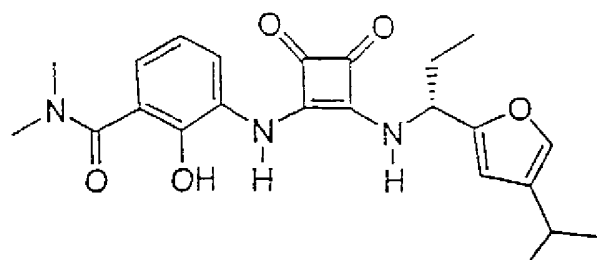
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

19. Sloučenina vzorce



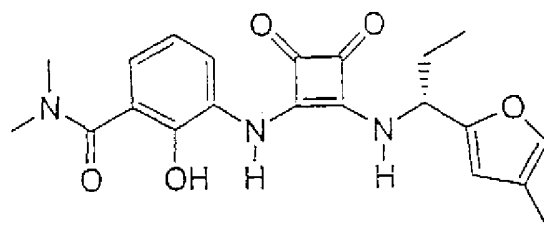
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

20. Sloučenina vzorce



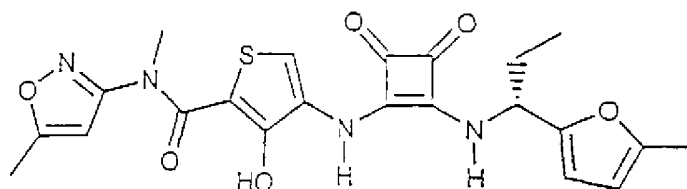
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

21. Sloučenina vzorce



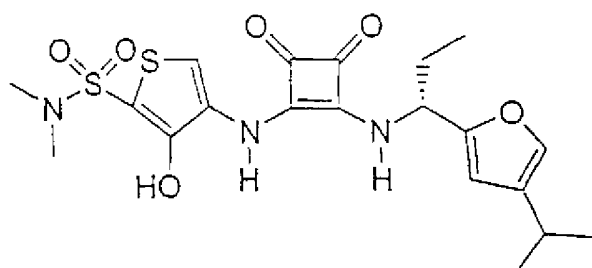
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

22. Sloučenina vzorce



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

23. Sloučenina vzorce



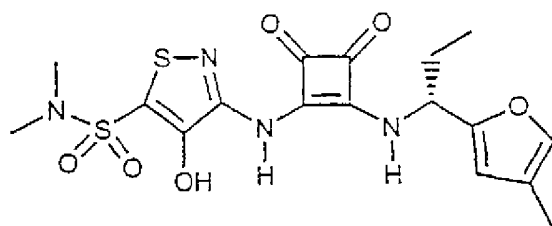
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

24. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 a 3 až 23 pro výrobu léčiva pro léčbu onemocnění způsobené chemokinem, přičemž se chemokin váže na receptor CXCR2 a/nebo CXCR1 u savce.
25. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 a 3 až 23 pro výrobu léčiva pro léčbu onemocnění způsobené chemokinem, přičemž se chemokin váže na receptor CXC u savce.
26. Použití podle nároku 24, přičemž se onemocnění způsobené chemokinem zvolí ze skupiny, sestávající z lupénky, atopické dermatitidy, akné, astma, chronického obstruktivního onemocnění plic, respirační onemocnění dospělých, arthritidy, zánětlivého onemocnění střev, Crohnova onemocnění, ulcerativní kolitidy, septického šoku, endotoxického šoku, gram negativních sepsí, toxického šokového syndromu, mrtvice, srdečního a renálního reperfučního poranění, glomerulonefritidy nebo trombózy, Alzheimerova onemocnění, reakce štěpu na hostitele, odmítnutí transplantátu, cystické fibrózy, malárie, akutního respiračního příznaku úzkosti, zpožděné hyperseizitivní reakce, aterosklerózy a cerebrální a srdeční ischemie.

27. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 a 3 až 23 pro výrobu léčiva pro léčbu rakoviny.
28. Použití sloučeniny podle některé z nároků 1 a 3 až 23 pro výrobu léčiva pro léčbu rakoviny v kombinaci s použitím protirakovinového prostředku pro výrobu léčiva pro léčbu rakoviny.
29. Použití podle nároku 28, přičemž je protirakovinový prostředek zvolen ze skupiny, sestávající z alkylačních činidel, antimetabolitů, přírodních produktů a jejich derivátů, hormonů, antihormonů, antiangiogenních prostředků a steroidů a syntetik.
30. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 a 3 až 23 pro výrobu léčiva pro inhibici angiogeneze.
31. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 a 3 až 23 pro výrobu léčiva pro inhibici angiogeneze v kombinaci s použitím alespoň jedné sloučeniny proti angiogenezi pro výrobu léčiva pro inhibici angiogeneze.
32. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 a 3 až 23 pro výrobu léčiva pro léčbu onemocnění, zvoleného ze skupiny, sestávající z gingivitidy, virových respiračních onemocnění, virových oparových onemocnění, virových jaterních onemocnění, HIV, virového onemocnění spojeného s Kaposiho sarkomem a atherosklerózy.
33. Použití podle nároku 32, přičemž onemocněním způsobeným chemokinem je angiogenní oční onemocnění.

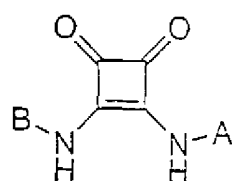
34. Použití podle nároku 33, přičemž je angiogenní oční onemocnění zvoleno ze skupiny, sestávající z očního zánětu, retinopatie předčasně narozených dětí, diabetická retinopatie, makulární degenerace výhodně mokrého typu a zrohovatělé neovaskularizace.
35. Použití podle nároku 27, přičemž léčenou rakovinou je melanom, karcinom žaludku nebo karcinom nemalých plicních buněk.
36. Použití podle nároku 28, přičemž léčenou rakovinou je melanom, karcinom žaludku nebo karcinom nemalých plicních buněk.
37. Použití podle nároku 29, přičemž léčenou rakovinou je melanom, karcinom žaludku nebo karcinom nemalých plicních buněk.
38. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství sloučeniny podle některého z nároků 1, 2 a 3 až 23 v kombinaci farmaceuticky přijatelným nosičem.
39. Sodná sůl některé ze sloučenin podle některého z nároků 1, 2 a 3 až 23.
40. Vápenatá sůl některé ze sloučenin podle některého z nároků 1, 2 a 3 až 23.
41. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství sloučeniny podle některého z nároků 39 a 40 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

42. Sloučenina vzorce



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

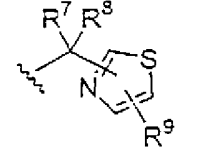
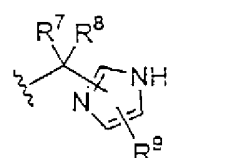
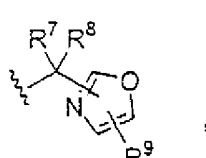
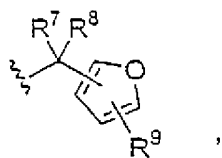
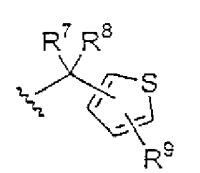
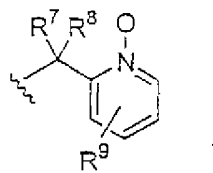
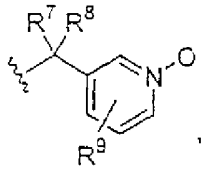
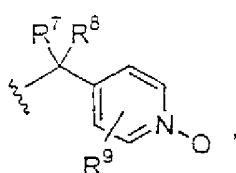
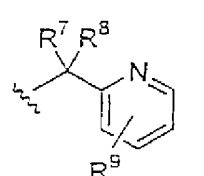
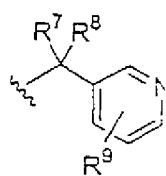
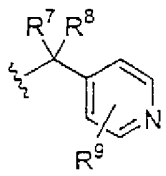
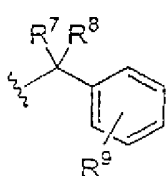
43. Sloučenina vzorce



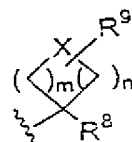
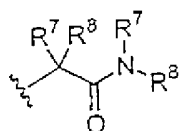
(I)

její prekursor nebo farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát sloučeniny
nebo uvedeného prekursoru;

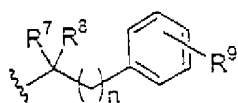
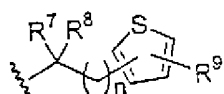
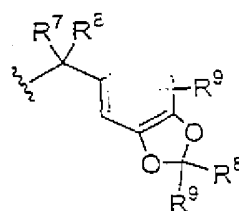
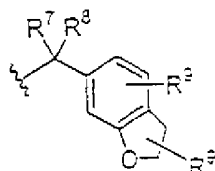
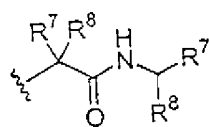
A je zvolená z



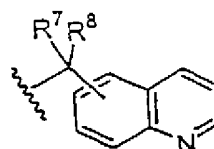
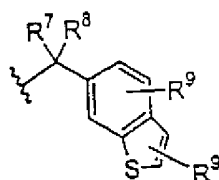
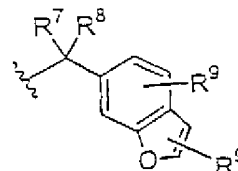
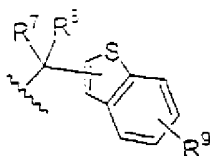
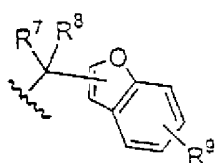
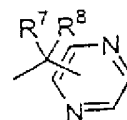
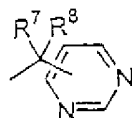
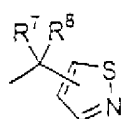
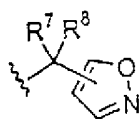
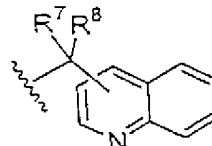
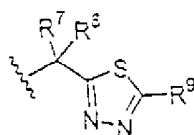
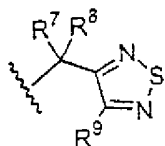
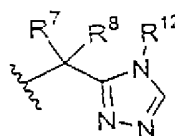
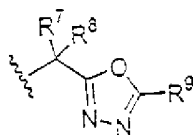
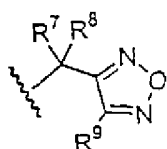
19.12.03



$m = 1 - 5$
 $n = 0 - 4$
 $X = C, O, N, S$



$n = 0 - 6$



kde

R^7 a R^8 jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle zvolené ze skupiny, sestávající z H, případně substituované nebo nesubstituované skupiny alkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, CO_2R^{13} , $\text{CONR}^{13}R^{14}$, fluoroalkyl, alkynyl, alkenyl, alkinylalkyl, alkenylalkyl a cykloalkenyl,

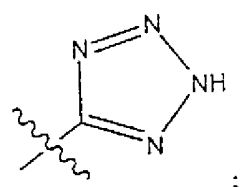
kde uvedené substituenty na uvedených substituovaných skupinách jsou zvoleny ze skupiny, sestávající ze skupin

- a) kyano,
- b) CO_2R^7 ;
- c) CONR^7R^8 ,
- d) $\text{SO}_2\text{NR}^7R^8$,
- e) SO_2R^7 ,
- f) NO_2 ,
- g) CF_3 ,
- h) $-\text{OR}^7$,
- i) $-\text{NR}^7R^8$,
- j) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})R^7$;
- k) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7R^8$ a
- l) halogen;

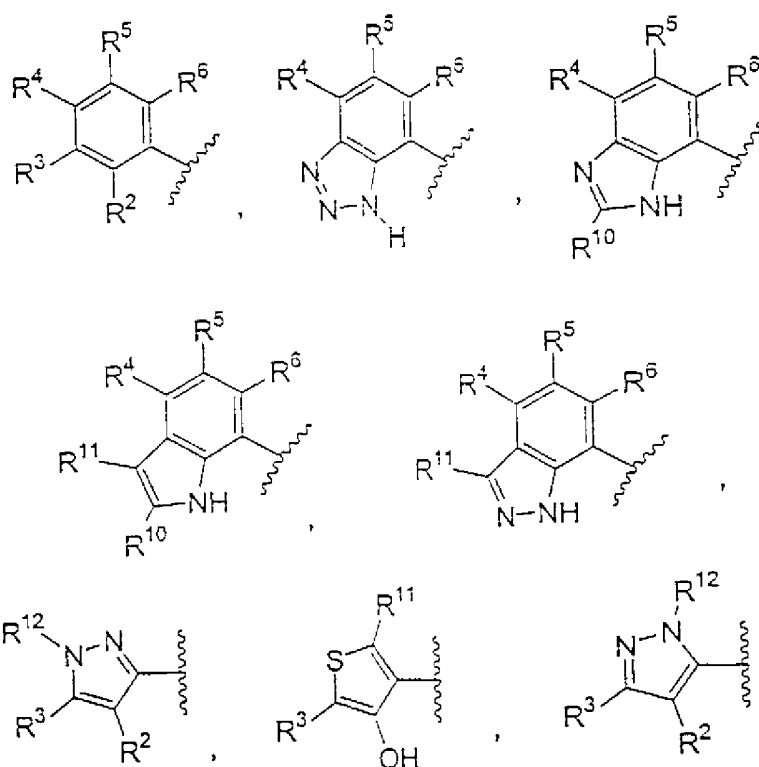
R^9 je zvolen ze jedné nebo více skupin, sestávající z

- a) R^7 ,
- b) R^8 ,
- c) halogen,
- d) $-\text{CF}_3$,
- e) $-\text{COR}^7$,

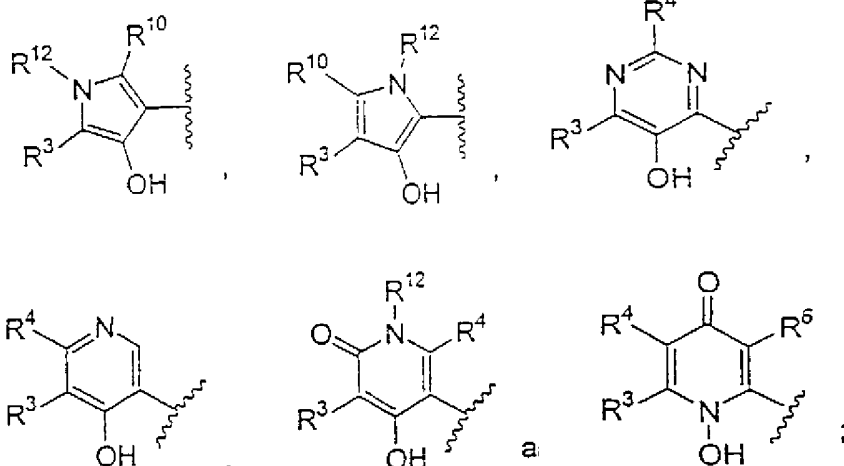
- f) $-OR^7$,
- g) $-NR^7R^8$,
- h) $-NO_2$,
- i) $-CN$,
- j) $-SO_2R^7$,
- k) $-SO_2NR^7R^8$,
- l) $-NR^7COR^8$,
- m) $-CONR^7R^8$,
- n) $-NR^7CO_2R^8$,
- o) $-CO_2R^7$ a
- p)



B je případně substituovaná skupina aryl nebo heteroaryl, zvolená z



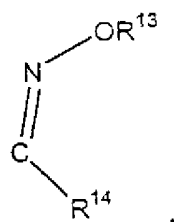
19.12.03



kde

R^2 je vodík, OH, C(O)OH, SH, $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, NHC(O)R^{13} , $\text{NH}\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{13}\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{C(O)NHO}\text{R}^{13}$, $\text{C(O)NR}^{13}\text{OH}$, OC(O)R^{13} nebo případně substituovaná cyklická nebo heterocyklická funkční skupina s podmínkou, že pokud R^2 je $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, alespoň jedna ze skupin R^{13} a R^{14} musí být vodík;

R^3 a R^4 jsou nezávisle vodík, halogen, alkyl, alkoxy, OH, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , C(O)R^{13} , C(O)OR^{13} , $\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{SO}_{(t)}\text{R}^{13}$, $\text{C(O)NR}^{13}\text{OR}^{14}$,



kyano, případně substituovaná skupina aryl nebo heteroaryl,

kde substituenty na případně substituovaných skupinách mohou být zvoleny z jedné nebo více skupin R^9 ;

R^5 a R^6 nezávisle znamenají vodík, halogen, alkyl, alkoxy, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , C(O)R^{13} , C(O)OR^{13} , $\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{C(O)NR}^{13}\text{OR}^{14}$, kyano nebo případně substituovanou skupinu aryl nebo heteroaryl,

kde substituenty na případně substituovaných skupinách mohou být zvoleny z jedné nebo více skupin R^9 ;

- R^{10} a R^{11} nezávisle znamenají vodík, halogen, CF_3 , OCF_3 , $NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, OH , $C(O)OR^{13}$, SH , $SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, SO_2R^{13} , $NHC(O)R^{13}$, $NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $NHSO_2R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}OR^{14}$, $OC(O)R^{13}$ nebo kyano;
- R^{12} je vodík, $OC(O)R^{13}$ nebo případně substituovaná skupina aryl, heteroaryl, arylalkyl, cykloalkyl, alkyl, cykloalkylalkyl nebo hetero-arylalkyl;
- R^{13} a R^{14} jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle zvolené ze skupiny, sestávající z H, případně substituované nebo nesubstituované skupiny alkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl a fluoroalkyl; nebo
- R^{13} a R^{14} společně tvoří případně substituovaný 3- až 7-členný heterocyklický kruh, obsahující jeden až dva heteroatomy, zvolené z O, S a N; a
- kde substituenty na případně substituovaných skupinách mohou být zvoleny ze jedné nebo více skupin R^9 ; a
- t je 1 nebo 2.

Zastupuje: