PATENTOVÝ SPIS

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1996 - 3109

(22) Přihlášeno: 25.04.1995

(30) Právo přednosti:

26.04.1994	US	1994/233835
26.04.1994	US	1994/233655
17.03.1995	US	1995/403209

(40) Zveřejněno: 11.06.1997
(Věstník č. 6/1997)

(47) Uděleno: 27.03.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15.05.2002
(Věstník č. 5/2002)

(86) PCT číslo: PCT/US95/04783

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 95/29165

(11) Číslo dokumentu:

290 082

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[7]:

C 07 D 233/84	C 07 D 405/12
C 07 D 233/88	C 07 C 209/42
C 07 D 233/90	C 07 C 211/42
C 07 D 249/12	C 07 C 213/02
C 07 D 401/06	C 07 C 215/64
C 07 D 401/12	C 07 C 217/74
C 07 D 403/04	A 61 K 31/415
C 07 D 403/10	A 61 K 31/41
C 07 D 403/12	

(73) Majitel patentu:
SYNTEX (U. S. A.) INC., Palo Alto, CA, US;

(72) Původce vynálezu:
Martinez Gregory R., Mountain View, CA, US;
Repke David B., Milpitas, CA, US;
Teitelbaum Philip J., Boulder Creek, CA, US;
Walker Keith A. M., Los Altos Hills, CA, US;
Gooding Owen W., Los Gatos, CA, US;
Whiting Roger L., Los Altos, CA, US;
Bansal Rekha P., Santa Clara, CA, US;
Muehldorf Alexander V., Sunnyvale, CA, US;
O´Yang Counde, Sunnyvale, CA, US;

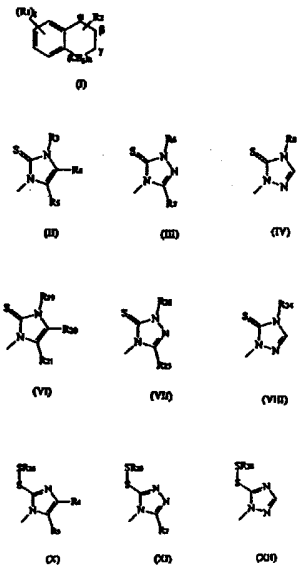
(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273, Praha 4, 14021;

(54) Název vynálezu:

Benzocykloalkylazolthionové deriváty, farmaceutický prostředek je obsahující, způsob jejich přípravy a meziprodukty přípravy

(57) Anotace:

Benzocykloalkylazolthionové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém n je 0, 1 nebo 2; t je 0, 1, 2 nebo 3; R^1 je nezávisle halogen, hydroxyl nebo (C_{1-4})alkoxyl; a R^2 je připojeno v α-, β- nebo γ- pozici a je to skupina vybraná ze skupin obecného vzorce II, III, IV, VI, VII, VIII, X, XI nebo XII, které jsou inhibitory dopamin β-hydroxylázy a ve kterých benzocykloalkylová část sloučeniny je vybrána z indanylu, 1,2,3,4-tetrahydronaftalenylu a 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocykloheptenylu (přičemž benzo část je dále případně substituována jedním až třemi substituenty) a azolthionová část sloučeniny je vybrána z 2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-3-yl, 5-thioxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-4-yl a 5-thioxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,4]triazol-1-yl (přičemž každý je dále případně substituován jedním až třemi substituenty); a proléky, farmaceuticky přijatelné soli, jednotlivé izomery a směsi izomerů a způsob přípravy těchto benzocykloalkylazolthionových derivátů a farmaceutický prostředek tyto deriváty obsahující.



CZ 290082 B6

Benzocykloalkylazolthionové deriváty, farmaceutický prostředek je obsahující, způsob jejich přípravy a meziprodukty přípravy

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových benzocykloalkylazolthion dopamin β–hydroxylázových inhibitorů a způsobů použití a přípravy těchto inhibitorů.

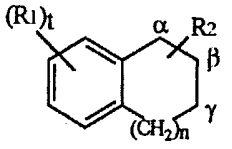
Dosavadní stav techniky

Dopamin je katecholaminový nervový mediátor nacházející se hlavně, spolu se specifickými dopaminergními receptory, v centrální nervové soustavě. Norepinefrin je obíhající katecholamin, který působí na konkrétní adrenergní receptory v periferních systémech. Dopamin β–hydroxyláza (DBH) katalyzuje přeměnu dopaminu na norepinefrin a nalézá se v centrálních i periferních sympatetických neuronech. Inhibice DBH zvýší množství dopaminu blokováním jeho metabolismu a sníží množství norepinefrinu blokováním jeho syntézy. Léky, které inhibují DBH jsou použitelné pro léčení onemocnění spojených se sníženou hladinou dopaminu (např. Parkinsonova choroba) a pro léčení onemocnění spojených se zvýšenou hladinou norepinefrinu (např. vysoký tlak, srdeční selhání, atd.). Kyselina fusarová, inhibitor DBH, snižuje třas a další abnormality spojené s Parkinsonovou chorobou. Kyselina fusarová také snižuje tlak krve u pacientů s vysokým tlakem krve, nicméně bylo ale také pozorováno uvolňování norepinefrinu z adrenální žlázy a následná tachykardie. Jsou známy také další inhibitory DBH, ale mají nevýhodné účinky.

Podstata vynálezu

Shrnutí vynálezu

Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



(I)

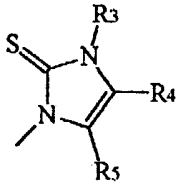
ve kterém:

n je 0, 1 nebo 2;

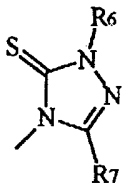
t je 0, 1, 2 nebo 3

R^1 je nezávisle halogen, hydroxyl nebo (C_{1-4})alkoxyl; a

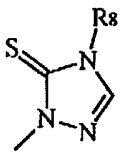
R^2 je připojeno v α–, β– nebo γ– pozici a je to skupina vybraná ze skupin obecného vzorce II, III a IV:



(II)



(III)



(IV)

ve kterých:

R^4 je vodík, R^3 je vodík nebo $-(CH_2)_qR^9$ {kde q je 0, 1, 2, 3 nebo 4 a R^9 je karboxyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl, karbamoyl nebo skupina vybraná z arylu a heteroarylu (přičemž tato skupina je nepovinně dále substituovaná jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxylu, (C_{1-4})alkoxylu, nitrilu, 1H–tetrazol–5–ylu, karboxylu a (C_{1-4})alkoxykarbonylu, a R^5 je vodík nebo $-NHR^{10}$ {kde R^{10} je vodík, (C_{1-4})alkanoyl, trifluor(C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, skupina vybraná z aroylu a heteroaroylu (přičemž aroyl a heteroaroyl jsou nepovinně dále substituovány jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxylu, (C_{1-4})alkoxylu, nitrilu, 1H–tetrazol–5–ylu, karboxylu a (C_{1-4})alkoxykarbonylu)}, nebo $-C(NR^{11})NHR^{12}$ (kde R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vodík, acetyl nebo terc.–butoxykarbonyl); nebo R^4 a R^5 jsou každé vodík a R^3 je $-NHR^{10}$ (kde R^{10} odpovídá již uvedené definici); nebo R^5 je vodík, R^3 je vodík nebo $-(CH_2)_qR^9$ (kde q a R^9 odpovídají již uvedené definici) a R^4 je (C_{1-4})alkyl, di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, formyl, 1–hydroxy–(C_{1-4})alkyl nebo $-CH_2-NHR^{13}$ {kde R^{13} je vodík, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkanoyl, trifluor(C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, karboxy(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl(C_{1-4})alkyl, karbamoyl(C_{1-4})alkyl, skupina vybraný z aroylu, heteroaroylu, aryl(C_{1-4})alkylu a heteroaryl(C_{1-4})alkylu (přičemž aroyl, heteroaroyl, aryl a heteroaryl jsou nepovinně dále substituovány jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxylu, (C_{1-4})alkoxylu, nitrilu, 1H–tetrazol–5–ylu, karboxylu a (C_{1-4})alkoxykarbonylu) nebo $-C(NR^{11})NHR^{12}$ (kde R^{11} a R^{12} odpovídají definici uvedené výše); nebo R^3 je vodík nebo $-(CH_2)_qR^9$ (kde q a R^9 odpovídají již uvedené definici), R^4 je vodík, (C_{1-4})alkyl nebo $-C(O)R^{14}$ (kde R^{14} je aminoskupina, hydroxy(C_{1-4})-alkoxyskupina, 2–(dimethylamino)ethylaminoskupina, 4–methyl–1–piperazinyl, 2–(dimethylamino)ethylmerkaptoskupina, 4–(methylsulfonylamino)anilinoskupina nebo 1H–tetrazol–5–ylaminoskupina) a R^5 je kyan, hydroxymethyl, 1H–tetrazol–5–yl, 4,5–dihydro–2–imidazolyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl, 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl, $-C(O)R^{14}$ (kde R^{14} odpovídá definici uvedené výše), $-C(NH)R^{15}R^{16}$ (kde R^{15} a R^{16} jsou nezávisle vodík, (C_{1-4})alkyl nebo trifluor(C_{1-4})alkyl) nebo $-CH_2NR^{10}R^{17}$ (kde R^{10} odpovídá definici uvedené výše a R^{17} je vodík nebo (C_{1-4})alkyl); nebo R^3 je vodík nebo $-(CH_2)_qR^9$ (kde q a R^9 odpovídají již uvedené definici) a R^4 a R^5 jsou nezávisle di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl nebo hydroxymethyl;

R^6 je vodík, 2–karboxyethyl, 2–karbamoylethyl nebo 2–(C_{1-4})alkoxykarbonylethyl;

R^7 je vodík, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl, 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl nebo $-CH_2NR^{10}R^{17}$ (kde R^{10} a R^{17} odpovídají definici uvedené výše); a

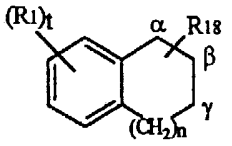
R^8 je vodík, 2–karboxyethyl, 2–karbamoylethyl, 2–(C_{1-4})alkoxykarbonylethyl nebo –NHR^{10} (kde R^{10} odpovídá definici uvedené výše); a farmaceuticky přijatelný solí, jednotlivých izomerů a směsí těchto izomerů.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo jednotlivého izomeru, směsi těchto izomerů nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo soli spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými excipienty.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je způsob léčení stavů, které lze zlepšit inhibicí dopamin β–hydroxylázy u živočichů, kteří to potřebují, přičemž tento způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo jednotlivého izomeru, směsi těchto izomerů nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solí takovému živočichovi.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, který je uveden dále v „Podrobném popisu vynálezu".

Další aspekt předkládaného vynálezu se týká sloučeniny obecného vzorce V:



(V)

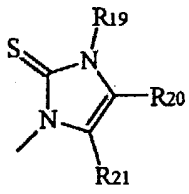
ve kterém:

n je 0, 1 nebo 2;

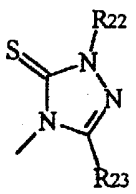
t je 0, 1, 2 nebo 3

R^1 je nezávisle halogen, hydroxyl nebo (C_{1-4})alkoxyl; a

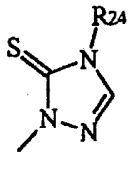
R^{18} je připojeno v α–, β– nebo γ– pozici a je to skupina vybraná ze skupin obecného vzorce VI, VII a VIII:



(VI)



(VII)



(VIII)

ve kterých:

R^{20} je vodík, R^{19} je vodík nebo –$(CH_2)_qR^9$ {kde q je 0, 1, 2, 3 nebo 4 a R^9 je karboxyl, (C_{1-4})-alkoxykarbonyl, karbamoyl nebo skupina vybraný z arylu a heteroarylu (přičemž tato skupina je nepovinně dále substituovaná jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxylu, (C_{1-4})alkoxylu, kyanoskupiny, 1H–tetrazol–5–ylu, karboxylu a (C_{1-4})alkoxy-

karbonylu)} a R^{21} je $-NR^{25}R^{26}$ (kde R^{25} je vodík nebo (C_{1-4})alkyl a R^{26} je L–alanyl, L–arginyl, L–asparaginyl, L–α–aspartyl, L–β–aspartyl, L–cysteinyl, L–glutaminyl, L–α–glutamyl, L–γ–glutamyl, N–(C_{1-4})alkanoyl–L–α–glutamyl, N–(C_{1-4})alkanoyl–L–γ–glutamyl, glycyl, L–histidyl, L–izoleucyl, L–leucyl, L–lysyl, L–methionyl, L–ornithinyl, L–fenylalanyl, L–prolyl, L–seryl, L–threonyl, L–tryptofyl, L–tyrosyl, L–valyl, 1–aminocyklopropylkarbonyl, 1–aminocyklobutylkarbonyl, 1–aminocyklopentylkarbonyl, 1–aminocyklohexylkarbonyl); nebo R^{20} a R^{21} jsou každé vodík a R^{19} je $-NR^{25}R^{26}$ (kde R^{25} a R^{26} odpovídají již uvedené definici); nebo R^{21} je vodík, R^{19} je vodík nebo $-(CH_2)_qR^9$ (kde q a R^9 odpovídají již uvedené definici) a R^{20} je $-CH_2NR^{25}R^{26}$ (kde R^{25} a R^{26} odpovídají již uvedené definici); nebo R^{19} je vodík nebo $-(CH_2)_qR^9$ (kde q a R^9 odpovídají již uvedené definici), R^{20} je vodík, (C_{1-4})alkyl nebo $-C(O)R^{14}$ (kde R^{14} je aminoskupina, hydroxy(C_{1-4})alkoxyskupina, 2–(dimethylamino)ethylaminoskupina, 4–methyl–1–piperazinyl, 2–(dimethylamino)ethylmerkaptoskupina, 4–(methylsulfonylamino)anilinoskupina nebo 1H–tetrazol–5–ylaminoskupina) a R^{21} je $-CH_2NR^{25}R^{26}$ (kde R^{25} a R^{26} odpovídají definici uvedené výše); a R^{22} je vodík, 2–karboxyethyl, 2–karbamoylethyl nebo 2–(C_{1-4})alkoxykarbonylethyl;

R^{23} je $-CH_2NR^{25}R^{26}$ (kde R^{25} a R^{26} odpovídají definici uvedené výše); a

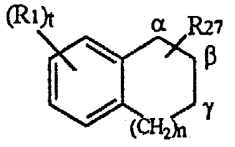
R^{24} je $-NR^{25}R^{26}$ (kde R^{25} a R^{26} odpovídají definici uvedené výše); a farmaceuticky přijatelných solí, jednotlivých izomerů a směsí těchto izomerů.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce V nebo jednotlivého izomeru, směsi těchto izomerů nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solí, spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými excipienty.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je způsob léčení stavů, které lze zlepšit inhibicí dopamin β–hydroxylázy u živočichů, kteří to potřebují, přičemž tento způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce V nebo jednotlivého izomeru, směsi těchto izomerů nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solí, takovému živočichovi.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce V, který je uveden dále v „Podrobném popisu vynálezu".

Další aspekt předkládaného vynálezu se týká sloučeniny obecného vzorce IX:



(IX)

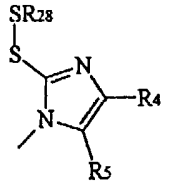
ve kterém:

n je 0, 1 nebo 2;

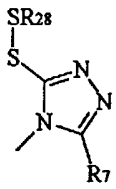
t je 0, 1, 2 nebo 3

R^1 je nezávisle halogen, hydroxyl nebo (C_{1-4})alkoxyl; a

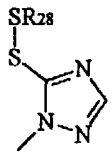
R^{27} je připojeno v α–, β– nebo γ– pozici a je to skupina vybraná ze skupin obecného vzorce X, XI a XII:



(X)



(XI)



(XII)

ve kterých:

R^4 je vodík a R^5 je vodík nebo $-NHR^{10}$ {kde R^{10} je vodík, (C_{1-4})alkanoyl, trifluor(C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, skupina vybraná z aroylu a heteroaroylu (přičemž aroyl a heteroaroyl jsou nepovinně dále substituovány jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxylu, (C_{1-4})alkoxylu, kyanoskupiny, 1H–tetrazol–5–ylu, karboxylu a (C_{1-4})alkoxykarbonylu)}, nebo $-C(NR^{11})NHR^{12}$ (kde R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vodík, acetyl nebo terc.–butoxykarbonyl); nebo R^5 je vodík a R^4 je (C_{1-4})alkyl, di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–hydroxy(C_{1-4})alkyl nebo $-CH_2NHR^{13}$ {kde R^{13} je vodík, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkanoyl, trifluor(C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, karboxy(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl(C_{1-4})alkyl, karbamoyl(C_{1-4})alkyl, skupina vybraná z aroylu, heteroaroylu, aryl(C_{1-4})alkylu a heteroaryl(C_{1-4})alkylu (přičemž aroyl, heteroaroyl, aryl a heteroaryl jsou nepovinně dále substituovány jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxylu, (C_{1-4})alkoxylu, kyanoskupiny, 1H–tetrazol–5–ylu, karboxylu a (C_{1-4})alkoxykarbonylu)}, nebo $-C(NR^{11})NHR^{12}$ (kde R^{11} a R^{12} odpovídají definici uvedené výše); nebo R^4 je vodík, (C_{1-4})alkyl nebo $-C(O)R^{14}$ (kde R^{14} je aminoskupina, hydroxy(C_{1-4})alkoxyskupina, 2–(dimethylamino)ethylaminoskupina, 4–methyl–1–piperazinyl, 2–(dimethylamino)ethylmerkaptoskupina, 4–(methylsulfonylamino)anilinoskupina nebo 1H–5–tetrazolylaminoskupina) a R^5 je hydroxymethyl, 1H–tetrazol–5–yl, 4,5–dihydro–2–imidazolyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl, 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl, $-C(O)R^{14}$ (kde R^{14} odpovídá definici uvedené výše), $-C(NH)R^{15}R^{16}$ (kde R^{15} a R^{16} jsou nezávisle vodík, (C_{1-4})alyl nebo trifluor(C_{1-4})alkyl) nebo $-CH_2NR^{10}R^{17}$ (kde R^{10} odpovídá definici uvedené výše a R^{17} je vodík nebo (C_{1-4})alkyl); nebo R^4 a R^5 jsou nezávisle di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl nebo hydroxymethyl;

R^6 je vodík, 2–karboxyethyl, 2–karbamoylethyl nebo 2–(C_{1-4})alkoxykarbonylethyl;

R^7 je vodík, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl, 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl nebo $-CH_2NR^{10}R^{17}$ (kde R^{10} a R^{17} odpovídají definici uvedené výše); a

R^{28} je (C_{2-6}) alkyl {přičemž tento alkyl je dále substituovaný jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z $-N(R^{29})_2$, $-C(O)OR^{30}$, $-PO(OR^{30})_2$, $-SO_3R^{30}$, $-SO_2NHR^{30}$ a $-OR^{30}$ (kde R^{29} je nezávisle vodík, acetyl nebo trifluoracetyl a každé R^{30} je nezávisle vodík nebo (C_{1-5})alkyl)}; a farmaceuticky přijatelných solí, jednotlivých izomerů a směsí těchto izomerů.

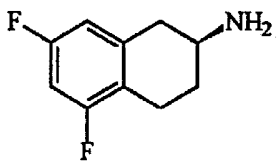
Dalším aspektem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce IX nebo jednotlivého izomeru, směsi těchto

izomerů nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solí spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelných excipienty.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je způsob léčení stavů, které lze zlepšit inhibicí dopamin β–hydroxylázy u živočichů, kteří to potřebují, přičemž tento způsob zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce IX nebo jednotlivého izomeru, směsi těchto izomerů nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solí takovému živočichovi.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce IX, který je uveden dále v „Podrobném popisu vynálezu".

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je sloučenina strukturního vzorce XIII:



(XIII)

konkrétně (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylamin.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je způsob přípravy (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu, jenž je uveden dále v „Podrobném popisu vynálezu".

Podrobný popis vynálezu

Definice:

Tak jak se používá v předkládaném vynálezu:

„Alkyl" znamená přímý nebo rozvětvený, nasycený, uhlovodíkový zbytek, který sestává z jednoho až uvedeného množství uhlíkových atomů (např. (C_{1-4})alkyl zahrnuje zbytky methyl, ethyl, 1–propyl, 2–propyl, 1–butyl, 2–butyl, 2–methylpropyl a 1,1–dimethylethyl).

„Trifluoralkyl" znamená alkylový zbytek, který odpovídá definici uvedené výše, který sestává z jednoho až uvedeného množství uhlíkových atomů a který obsahuje trifluormethylovou skupinu (např. trifluor(C_{1-4})alkyl zahrnuje zbytky trifluormethyl, 2,2,2–trifluorethyl, 3,3,3–trifluor–1–propyl, 1,1,1–trifluor–2–propyl atd.).

„Alkoxyl" znamená zbytek –OR, ve kterém R je alkyl, který sestává z jednoho až uvedeného množství uhlíkových atomů (např. (C_{1-4})alkoxyl zahrnuje zbytky methoxyl, ethoxyl, 1–propoxyl, 2–propoxyl, 1–butoxyl, 2–butoxyl, 2–methyl–1–propoxyl a 2–methyl–2–propoxyl).

„Aryl" jako aryl nebo aryl(C_{1-4})alkyl znamená organický zbytek odvozený od aromatického uhlovodíku, který sestává ze 6 až 14 uhlíkových atomů a zahrnuje monocyklické nebo kondenzované uhlovodíkové aromatické kruhy (např. fenyl, naftyl, anthracenyl, fenanthrenyl, atd.) nepovinně dále substituovaný jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z halogenu a nitrilu.

„Aroyl" znamená zbytek –C(O)R, ve kterém R je aryl, který odpovídá výše uvedené definici (např. benzoyl, atd.).

„Heteroaryl" jako heteroaryl nebo heteroaryl(C_{1-4})alkyl znamená organický zbytek odvozený od aromatického uhlovodíku, který sestává z 5 až 14 atomů, ze kterých 1 až 5 jsou heteroatomy

vybrané z N, O nebo S a zahrnuje monocyklické, kondenzované heterocyklické a kondenzované uhlovodíkové a heterocyklické aromatické kruhy (např. thienyl, furyl, pyrrolyl, pyrimidinyl, izoxazolyl, oxazolyl, indolyl, benzo[b]thienyl, izobenzofuranyl, purinyl, izochinolyl, pterdinyl, periminidyl, imidazolyl, pyridyl, pyrazolyl, pyrazinyl, atd.) nepovinně dále substituovaný jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z halogenu a kyanoskupiny.

„Heteroaroyl" znamená zbytek –C(O)R, ve kterém R je heteroaryl, který odpovídá výše uvedené definici (např. nikotinoyl, 2–furanoyl, pikolinoyl, atd.).

„Karbamoyl" jako karbamoyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl nebo karbamoyl-(C_{1-4})alkyl, znamená aminokarbonyl.

„Alkanoyl" znamená zbytek –C(O)R, který sestává z jednoho až uvedeného množství uhlíkových atomů (např. formyl, acetyl, propionyl, butyryl, atd.).

„Halogen" znamená fluor, chlor nebo brom.

„Odstupující skupina" má běžný význam ze syntetické organické chemie, tj. atom nebo skupina nahraditelný za podmínek alkylace a zahrnuje halogen a alkan– nebo arensulfonyloxyskupiny jako je mesyloxyskupina, ethansulfonyloxyskupina, benzensulfonyloxyskupina, trifluormethansulfonyloxyskupina a tosyloxyskupina a podobně.

„Živočich" zahrnuje lidi, savce jiné než lidi, např. psy, kočky, králíky, hovězí dobytek, koně, ovce, kozy, vepře a vysokou zvěř, a nesavce např. ptáky a podobně.

„Nemoc" konkrétně zahrnuje jakýkoliv jiný stav než zdravý u živočicha nebo jeho části a zahrnuje jiný stav než zdravý, který může být způsoben medicinální nebo veterinární léčbou aplikovanou živočichovi, tj. „vedlejší účinky" této léčby.

„Farmaceuticky přijatelný" znamená takový, který je použitelný pro přípravu farmaceutického prostředku, který je obecně bezpečný, nejedovatý a biologicky ani jinak nežádoucí a takový, který je přijatelný pro veterinární použití stejně jako pro použití v lidské medicíně.

„Farmaceuticky přijatelná sůl" znamená sůl, která je farmaceuticky přijatelná podle výše uvedené definice a která má žádanou farmakologickou aktivitu. Taková sůl zahrnuje soli vzniklé přídavkem kyseliny, a to anorganické kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a podobně nebo organické kyseliny jako je kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina hexanová, kyselina heptanová, kyselina cyklopentanpropionová, kyselina glykolová, kyselina pyrohroznová, kyselina mléčná, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina jablečná, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina benzoová, kyselina o–(4–hydroxybenzoyl)benzoová, kyselina skořicová, kyselina mandlová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina 1,2–ethandisulfonová, kyselina 2–hydroxyethansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p–chlorbenzensulfonová, kyselina 2–naftalensulfonová, kyselina p–toluensulfonová, kyselina kafrsulfonová, kyselina 4–methylbicyklo[2.2.2]–2–okten–1–karboxylová, kyselina glukoheptanová, 4,4′–methylenbis(3–hydroxy–2–en–1–karboxylová kyselina, kyselina 3–fenylpropionová, kyselina trimethyloctová, kyselina terc.–butyloctová, kyselina laurylsírová, kyselina glukonová, kyselina glutamová, kyselina hydroxynaftoová, kyselina salicylová, kyselina stearová, kyselina mukonová a podobně.

Farmaceuticky přijatelné soli také zahrnují soli vzniklé přídavkem báze, které mohou vzniknout pokud jsou kyselé protony schopné reakce s anorganickými nebo organickými bázemi. Přijatelné anorganické báze zahrnují hydroxid sodný, uhličitan sodný, hydroxid draselný, hydroxid hlinitý a hydroxid vápenatý. Přijatelné organické báze zahrnují ethanolamin, diethanolamin, triethanolamin, tromethamin, N–methylglukamin a podobně.

„Terapeuticky účinné množství" znamená množství, které je po podání živočichovi pro léčení nemoci dostatečné pro vyvolání léčení nemoci.

„Léčení" nebo „léčba" nemoci zahrnují:

(1) prevenci nemoci, aby nevznikla u živočicha, který má dispozice k této nemoci, ale dosud nemá příznaky nemoci,

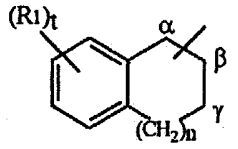
(2) tlumení nemoci, tj. zbrzdění jejího rozvoje nebo

(3) zbavení nemoci, tj. způsobení ústupu nemoci.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^3, R^5 nebo R^8 je amin nebo ve kterých R^4, R^5 nebo R^7 je aminomethyl, mohou reagovat s aminokyselinami na sloučeninu obecného vzorce V. Vhodné aminokyseliny zahrnují L–alanin, L–arginin, L–asparaginin, L–asparagovou kyselinu, L–cystein, L–glutamin, L–glutamovou kyselinu, glycin, L–histidin, L–izoleucin, L–leucin, L–lysin, L–methionin, L–ornithinin, L–fenylalanin, L–prolin, L–serin, L–threonin, L–tryptofan, L–tyrosin nebo L–valin a chirální cykloamino kyseliny jako je 1–aminocyklopropankarboxylová kyselina, 1–aminocyklobutankarboxylová kyselina, 1–aminocyklopentankarboxylová kyselina (cykloleucin) nebo 1–aminocyklohexankarboxylová kyselina. Aminokyselinová skupina ovlivní hydrofilitu molekuly. Hydrofilita podpoří rozpustnost molekuly ve vodě. Amidická vazba je následně *in vivo* štěpena proteolýzou. Takto jsou sloučeniny obecného vzorce V vodorozpustné proléky sloučenin obecného vzorce I, ve kterých R^3, R^5 nebo R^8 je aminoskupina nebo ve kterých R^4, R^5 nebo R^7 je aminomethyl.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^3, R^6 nebo R^8 je vodík mohou vytvářet dithiomůstek s (C_{2-6})alkylovou skupinou, která je substituována jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými z $-N(R^{29})_2$, $-C(O)OR^{30}$, $-PO(OR^{30})_2$, $-SO_3R^{30}$, $-SO_2NHR^{30}$ a $-OR^{30}$, kde R^{29} je nezávisle vodík, acetyl nebo trifluoracetyl a každé R^{30} je nezávisle vodík nebo (C_{1-5})alkyl. Substituovaná alkylová skupina ovlivní hydrofilitu molekuly. Hydrofilita podpoří rozpustnost molekuly ve vodě. Dithiomůstek je následně *in vivo* štěpen enzymatickou nebo metabolickou přeměnou. Takto jsou sloučeniny obecného vzorce IX vodorozpustné proléky sloučenin obecného vzorce I, ve kterých R^3, R^6 nebo R^8 je vodík.

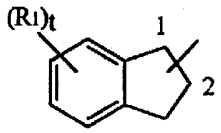
Sloučeniny obecných vzorců I, V a IX jsou benzocykloalkylazolthionové deriváty, ve kterých benzocykloalkylová část molekuly je skupina obecného vzorce XIV:



(XIV)

a konkrétněji je definována následovně:

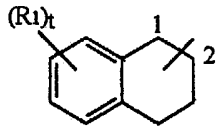
(1) skupina, ve které n je 0 a jednovazný uhlík je v pozici 1– nebo 2– (tj. α– nebo β–pozice), je skupina obecného vzorce XV:



(XV)

a je označována jako nepovinně substituovaný 1–indanyl nebo 2–indanyl;

(2) skupina, ve které n je 1 a jednovazný uhlík je v pozici 1– nebo 2– (tj. α– nebo β–pozice), je skupina obecného vzorce XVI:

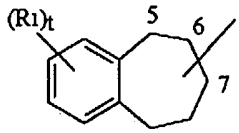


(XVI)

a je označována jako nepovinně substituovaný 1,2,3,4–tetrahydronaftalen–1–yl nebo 1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl;

a

(3) skupina, ve které n je 2 a jednovazný uhlík je v pozici 5–, 6– nebo 7–, je skupina obecného vzorce XVII:



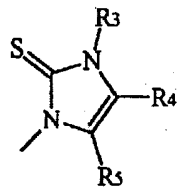
(XVII)

a je označována jako nepovinně substituovaný 6,7,8,9–tetrahydro–5H–benzocyklohepten–5–yl, 6,7,8,9–tetrahydro–5H–benzocyklohepten–6–yl nebo 6,7,8,9–tetrahydro–5H–benzocyklohepten–7–yl.

Jednovazný uhlík benzocykloalkylové skupiny může být chirální. Tak mohou sloučeniny obecného vzorce I a určité sloučeniny použité v jejich syntéze existovat jako jeden nebo pár enantiomerů opačné chirality nebo jako směs těchto enantiomerů. Sloučeniny obecných vzorců V a IX každá obsahují dvě chirální centra. Sloučeniny obecných vzorců V a IX, které obsahují dvě chirální centra mají dva páry enantiomerů (tj. čtyři diastereomery) a mohou existovat jako jeden z enantiomerů nebo jejich směsi. Enantiomery jsou charakterizovány absolutní konfiguraci jejich chirálních center a popsány podle R,S sekvenčních pravidel Cahna, Ingolda a Preloga. Pokud jsou přítomna dvě chirální centra, konfigurace každého chirálního centra je označena R nebo S deskriptorem podle potřeby. Konvence stereochemického názvosloví, způsoby stanovení stereochemie a separace stereoizomerů jsou dobře známé (např. viz „Advanced Organic Chemistry“, 3. vydání, Jerry March, John Wiley & Sons, New York, 1985). Pokud není dále uvedeno jinak, ilustrace, popisy nebo názvy konkrétní chirální sloučeniny obecného vzorce I, V, IX, 1–6, 8–32, 44–46 a 48 v popisu nebo v nárocích je zamýšlen tak, že zahrnuje oba jednotlivé enantiomery a směsi, racemické nebo jiné těchto enantiomerů.

Azolthionová část molekuly (tj. skupiny R^2, R^{18} a R^{27} sloučenin obecného vzorce I, V a IX) je imidazolthionová nebo triazolthionová skupina. Například R^2 je konkrétně definováno následovně:

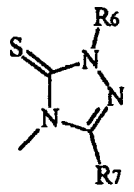
(1) skupina obecného vzorce II:



(II)

označovaná jako 1,3–dihydroimidazol–2–thion pokud je základem názvu nebo jako 2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazolyl pokud tvoří prefix názvu;

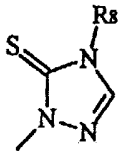
(2) skupina obecného vzorce III:



(III)

označovaná jako 2,4–dihydro[1,2,4]triazol–3–thion pokud je základem názvu nebo jako 5–thioxo–4,5–dihydro–1H[1,2,4]triazolyl pokud tvoří prefix názvu; nebo

(3) skupina obecného vzorce IV:



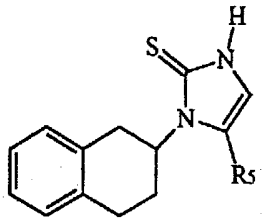
(IV)

označovaná jako 2,4–dihydro[1,2,4]triazol–3–thion pokud je základem názvu nebo jako 5–thioxo–4,5–dihydro–1H–[1,2,4]–triazolyl pokud tvoří prefix názvu.

Určité skupiny R^2 a R^{18} existují v tautomerní rovnováze mezi thioxo a merkapto tautomery (např. skupina obecného vzorce II, ve které R^3 je vodík). Sloučeniny obecného vzorce I a V, které obsahují skupiny, které mohou existovat jako tautomery jsou v této přihlášce pojmenovávány, ilustrovány nebo jinak popisovány jako thiony nebo thioxo substituované deriváty. Ale je třeba chápat, že pod těmito názvy, ilustracemi a popisy jsou zahrnuty také merkapto tautomery.

Sloučeniny obecného vzorce I, V a IX jsou pojmenovávány pomocí AUTONOMu verze 1.0, Beilstein Institut a Springer–Verlag Berlin Heidelberg, plně automatického počítačového systému pro tvorbu IUPAC systematických názvů přímo ze struktur organických sloučenin. Například

sloučenina obecného vzorce I, ve které n je 1, t je 0 a R^2 je připojeno v β–pozici a je to skupina obecného vzorce II, tj. sloučenina obecného vzorce XVII:



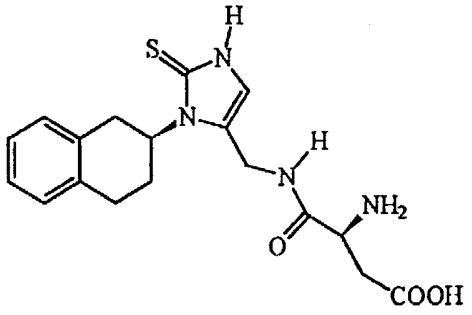
(XVII)

se jmenuje 5–aminomethyl–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion, pokud R^5 je aminomethyl a 3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylová kyselina, pokud R^5 je karboxyl.

Sloučenina obecného vzorce I, ve které n je 1, t je 0 a R^2 je připojeno v β–pozici a je to skupina obecného vzorce III se jmenuje 5–aminomethyl–4–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro[1,2,4]triazol–3–thion, pokud R^6 je aminomethyl.

Sloučenina obecného vzorce (I), ve které n je 1, t je 0 a R^2 je připojeno v β–pozici a je to skupina obecného vzorce IV se jmenuje 4–amino–2–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro–[1,2,4]triazol–3–thion, pokud R^7 je aminoskupina a N–[1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–thioxo–4,5–dihydro[1,2,4]triazol–4–yl]acetamid, pokud R^7 je acetylaminoskupina.

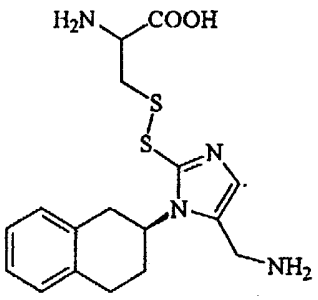
Sloučenina obecného vzorce V, ve které n je 1, t je 0 a R^{18} je připojeno v β–pozici a je to skupina obecného vzorce VI, ve které R^{21} je L–α–aspartylaminomethyl, tj. sloučenina obecného vzorce XVIII:



(XVIII)

se jmenuje 3S–amino–N–[3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2S–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]jantarová kyselina.

Sloučenina obecného vzorce IX, ve které n je 1, t je 0 a R^{27} je připojeno v β–pozici a je to skupina obecného vzorce X, ve které R^5 je aminomethyl a R^{28} je 2–amino–2–karboxyethyl, tj. sloučenina obecného vzorce XIX:



(XIX)

se jmenuje 2–amino–3–[5–aminomethyl–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1H–imidazol–2–ylsulfanyl]propionová kyselina.

Preferovaná provedení:

Ačkoliv rozsah sloučenin, které jsou zahrnuty do předkládaného vynálezu je uveden ve „Shrnutí vynálezu", určité sloučeniny obecných vzorců I, V a IX jsou preferované. Preferované sloučeniny obecného vzorce I jsou ty, ve kterých R^2 je skupina obecného vzorce II a jsou označeny jako sloučeniny obecného vzorce XX. Preferované sloučeniny obecného vzorce XX jsou ty, ve kterých R^2 je připojeno k benzocykloalkylové části molekuly v β–pozici, s výhodou kdy n je 0 nebo 1 a R^5 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl, 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl nebo $–CH_2NHR^{10}$. Nejpreferovanější sloučeniny obecného vzorce (XX) jsou sloučeniny, ve kterých R^2 je připojeno v β–pozici, n je 1, t je 2, každé R^1 je fluor, s výhodou v pozici 5– nebo 7– a R^5 je $–CH_2NHR^{10}$, kde R^{10} je vodík, karbamoyl nebo (C_{1-4})alkanoyl, s výhodou acetyl, zejména jeho S–enantiomer.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^2 je skupina obecného vzorce III, jsou označeny jako sloučeniny obecného vzorce XXI. Preferované sloučeniny obecného vzorce XXI jsou ty, ve kterých R^2 je připojeno v β–pozici, s výhodou kdy n je 0 nebo 1 a R^7 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl, 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl nebo $–CH_2NHR^{10}$. Nejpreferovanější sloučeniny obecného vzorce XXI jsou sloučeniny, ve kterých R^2 je připojeno v β–pozici, n je 1, t je 2, každé R^1 je fluor, s výhodou v pozici 5– nebo 7– a R^6 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl, 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl nebo $–CH_2NHR^{10}$, zejména jeho S–enantiomer.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^2 je skupina obecného vzorce IV jsou označeny jako sloučeniny obecného vzorce XXII. Preferované sloučeniny obecného vzorce XXII jsou ty, ve kterých R^2 je připojeno v β–pozici, s výhodou kdy n je 0 nebo 1 a R^8 je $–NH_2$. Nejpreferovanější sloučeniny obecného vzorce XXII jsou sloučeniny, ve kterých R^2 je připojeno v β–pozici, n je 1, t je 2, každé R^1 je fluor, s výhodou v pozici 5– nebo 7– a R^8 je NH_2, zejména jeho S–enantiomer.

Preferované sloučeniny obecného vzorce V jsou ty, ve kterých R^{18} je skupina obecného vzorce VI, která je připojena v β–pozici, kdy n je s výhodou 0 nebo 1 a R^{21} je $–CH_2NHR^{26}$. Nejpreferovanější jsou sloučeniny obecného vzorce V, ve kterých R^{18} je skupina obecného vzorce VI a je připojena v β–pozici, n je 0 nebo 1, t je 2, každé R^1 je fluor, s výhodou v pozici 5– nebo 7– a R^{21} je $–CH_2NHR^{26}$, kde R^{26} je s výhodou arginyl, α–aspartyl, β–aspartyl, histidyl nebo ornithinyl.

Preferované sloučeniny obecného vzorce IX jsou ty, ve kterých R^{27} je skupina obecného vzorce X, která je připojena v β–pozici, kdy n je s výhodou 0 nebo 1 a R^5 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl, 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl nebo $–CH_2NHR^{10}$. Nejpreferovanější jsou sloučeniny obecného vzorce IX, ve kterých R^{27} je skupina obecného vzorce X a je připojena v β–pozici, n je

0 nebo 1, t je 2, každé R^1 je fluor, s výhodou v pozici 5– nebo 7–, R^5 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl, 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl nebo $–CH_2NHR^{10}$ a $R4^{28}$ je skupina vybraná z ethylu, 1,1–dimethylethylu a propylu (přičemž tato skupina je dále substituována jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z karboxylu, methoxykarbonylu, aminu a trifluoracetylaminu), s výhodou je R^{28} (R)–2–amino–2–methoxykarbonylethyl, (R)–2–amino–2–karboxyethyl, (R)–2–trifluoracetylamino–2–methoxykarbonylethyl, 2–aminoethyl, (S)–2–amino–2–karboxy–1,1–dimethylethyl nebo 3–amino–3–karboxy–1–propyl.

Farmakologie a využití:

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou inhibitory dopamin β–hydroxylázy. V souladu s tím jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu použitelné pro léčení nemocí, které lze zlepšit inhibicí dopamin β–hydroxylázy. Například, protože sloučeniny podle předkládaného vynálezu blokují biosyntézu norepinefrinu, jsou použitelné pro léčení nemocí způsobených hypersympatetickými stavy. Zejména, protože sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou periferní vasodilatátory, jsou použitelné jako činidla tlumící přetížení při léčení selhání srdce. Navíc, protože sloučeniny podle předkládaného vynálezu snižují hladinu norepinefrinu, mírní škodlivé účinky na srdce při hypersympatetické aktivitě, ke které dochází při selhání srdce. Tak jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu zejména použitelné při léčení selhání srdce, protože způsobují zlepšení na výstupu srdce tím, že snižují přetížení a další lepšení srdeční funkce způsobují tím, že snižují hladinu norepinefrinu v srdeční tkáni.

Dopamin β–hydroxylázové inhibiční vlastnosti testovaných sloučenin lze stanovit *in vitro* testem známým v této problematice, který je založen na přeměně tyraminu na oktopamin katalyzované DBH a inhibici aktivity DBH testovanými sloučeninami, a konkrétně je popsán v příkladu 63. Dopamin β–hydroxylázové inhibiční vlastnosti testovaných sloučenin lze také stanovit *in vivo* testem známým v této problematice, který je založen na koncentracích norepinefrinu a dopaminu v tkáních a vlivu testovaných sloučenin na tyto koncentrace (např. viz: B. A. Berkowitz a kol., *J. Pharm. Exp. Ther.*, **245**, 850–857, 1988) a konkrétně je popsán v příkladu 64. Snížení tlaku krve způsobené testovanými sloučeninami lze stanovit *in vivo* testem, který je založen na využití krys se spontánně vysokým tlakem krve, který je konkrétně popsán v příkladu 65.

Podávání a farmaceutické složení:

Obecně budou sloučeniny podle předkládaného vynálezu podávány v terapeuticky účinných množstvích způsoby běžnými a obvyklými v dané problematice, buď samotné nebo v kombinaci s jinou sloučeninou podle předkládaného vynálezu nebo s jiným terapeutickým činidlem. Terapeuticky účinné množství se výrazně mění v závislosti na prudkosti nemoci, věku a celkovém zdraví subjektu, účinnosti použité sloučeniny a dalších faktorech. Terapeuticky účinné množství se pohybuje v rozsahu 0,1 miligramu na kg (mg/kg) tělesné hmotnosti denně až 30 miligramů na kg (mg/kg) tělesné hmotnosti denně. S výhodou je toto množství 1,0 až 10 mg/kg/den. Proto je terapeuticky účinné množství pro člověka o hmotnosti 70 kg 7,0 až 2100 mg/den, s výhodou 70 až 700 mg/den.

Odborník na léčení těchto nemocí bude schopen na základě osobních znalostí a předkládaného vynálezu stanovit terapeuticky účinné množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu bez jakéhokoliv experimentování. Obecně lze sloučeniny podle předkládaného vynálezu podávat jednou z následujících cest: orálně, systemicky (např. transdermálně, intranasálně nebo jako čípek) nebo parenterálně (např. intramuskulárně, intravenózně nebo subkutánně). Prostředky mohou být ve formě tablet, pilulek, kapsulí, polotuhých látek, prachu, prostředků se zpožděným uvolňováním, roztoků, suspenzí, sirupů, aerosolů nebo jiných vhodných prostředků a obecně obsahují sloučeninu podle předkládaného vynálezu v kombinaci s přinejmenším jedním farmaceuticky přijatelným excipientem. Přijatelné excipienty jsou nejedovaté, pomáhající podávání a neovlivňující léčebný účinek sloučeniny obecného vzorce (I). Takový excipient může být

pevný, kapalný, polotuhý nebo, v případě aerosolů, plynný excipient, který je odborníkům běžně dostupný.

Pevné farmaceutické excipienty zahrnují škrob, celulózu, talek, glukózu, laktózu, sacharózu, želatinu, slad, rýži, mouku, křídu, silikagel, stearát hořečnatý, stearát sodný, monostearát glycerolu, chlorid sodný, sušené mléko a podobně. Kapalné a polotuhé excipienty mohou být vybrány z vody, ethanolu, glycerolu, propylenglykolu a různých olejů, včetně ropných, živočišných, rostlinných nebo syntetických (např. arašídový olej, sojový olej, ropný olej, sezamový olej atd.). Preferované jsou kapalné nosiče, zejména pro injikovatelné roztoky, včetně vody, roztoku chloridu sodného, vodné dextrózy a glykolů.

Stlačené plyny lze použít k dispergování sloučeniny podle předkládaného vynálezu v aerosolové formě. Inertní plyny vhodné pro tento účel jsou dusík, oxid uhličitý, oxid dusný, atd. Další vhodné farmaceutické nosiče a jejich složení jsou popsány v A. R. Alfonso *Remington's Pharmaceutical Sciences* **1985**, 17. vydání, Easton, Pa.: Mack Publishing Company.

Množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu v prostředku se výrazně mění v závislosti na typu prostředku, velikosti a jednotkové dávce, druhu excipientů a dalších faktorech, které jsou známé odborníkům ve farmaceutických vědách. Obecně obsahuje koncový prostředek 10 % hmotnostních až 90 % hmotnostních sloučeniny, s výhodou 25 % až 75 % hmotnostních, s tím, že zbytek je excipient nebo excipienty.

S výhodou je farmaceutický prostředek podáván v jednotkové dávce při kontinuálním léčení nebo v jednotkové dávce libovolně při obnově příznaků nebo pokud je to konkrétně potřeba.

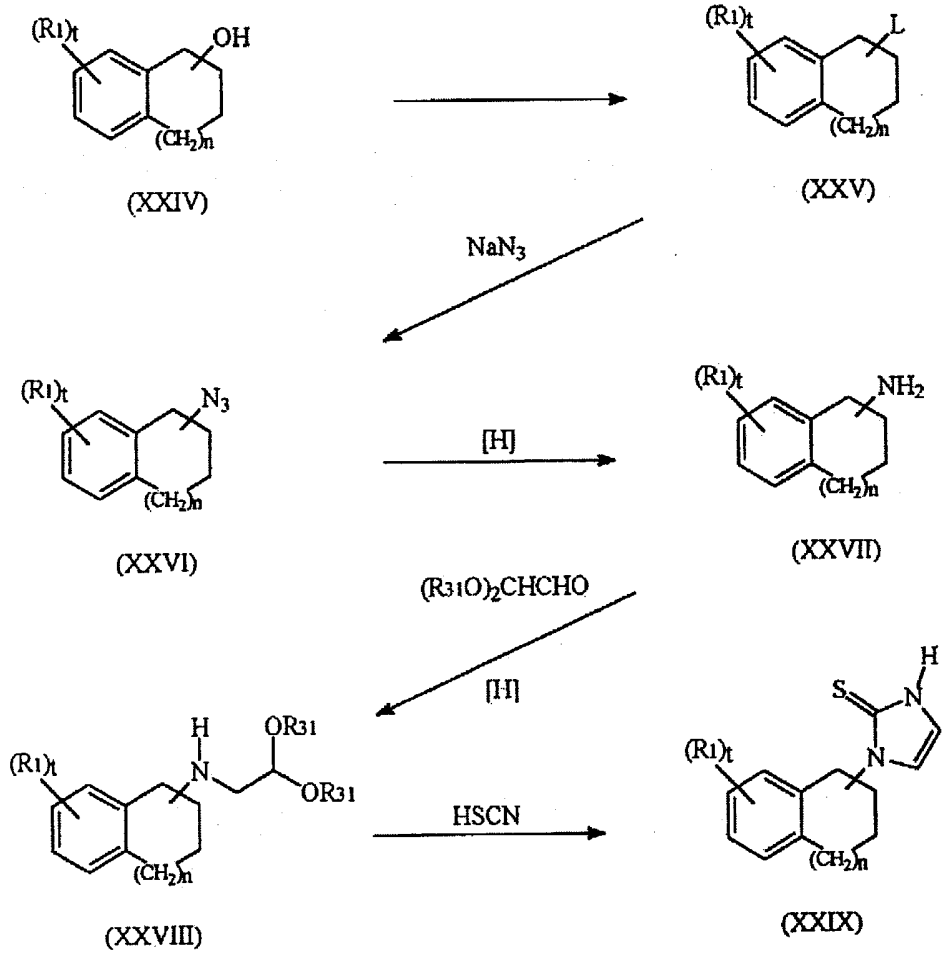
Reprezentativní farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce I jsou popsány v příkladu 67.

Chemie:

Sloučeniny obecného vzorce XX:

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce XX, ve kterém R^3, R^4 a R^5 jsou vodíky, je vyobrazen na následujícím reakčním schématu 1:

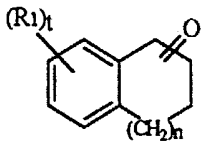
Reakční schéma 1



kde L je odstupující skupina, $R4^{31}$ je alkyl, s výhodou methyl nebo ethyl a n, t a R^1 odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu“ u sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém R^3, R^4 a R^5 jsou vodíky (sloučenina obecného vzorce XXIX) se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXVIII s kyselinou thiokyanatou ve vhodném rozpouštědle, běžně alkoholu (např. methanol, ethanol, jakákoliv přiměřená směs vhodných alkoholů atd.) a s výhodou methanolu. Reakce se provádí s thiokyanátem draselným v přítomnosti vodného roztoku kyseliny (např. zředěná kyselina chlorovodíková, kyselina fosforečná nebo kyselina sírová atd.) při teplotě 50 °C až 100 °C, běžně při 70 °C až 90 °C a s výhodou při 80 °C a trvá 1 až 5 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce XXVIII se připravují reduktivní aminací dialkoxyacetaldehydu, s výhodou dimethoxyacetaldehydu nebo diethoxyacetaldehydu, se sloučeninou obecného vzorce XXVII. Reduktivní aminace se provádí v přítomnosti chemického redukčního činidla (např. kyanohydridoboritan sodný, hydridoboritan sodný, atd.) nebo za podmínek katalytické hydrogenace (např. H_2, palladium na uhlí, H_2, Raney® nikl, atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. methanol, ethanol, ethylacetát, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.). Nepovinně se odstraňuje voda z reakční směsi běžnými postupy (např. sušidly jako jsou molekulová síta nebo azeotropickou destilací). Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto a předešlých odstavcích jsou popsány dále v příkladu 9. Alternativně lze sloučeninu obecného vzorce XXVIII připravit reduktivní aminací sloučeniny obecného vzorce XXX:



(XXX)

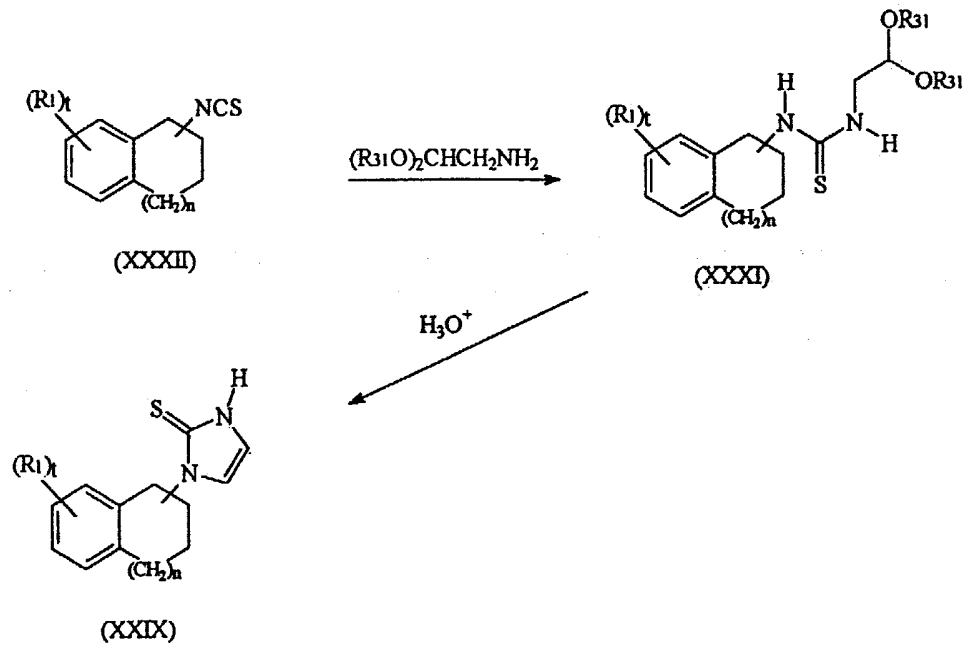
s 2,2–dialkoxyethylaminem, s výhodou 2,2–dimethoxyethylaminem nebo 2,2–diethoxyethylaminem (další podrobnosti jsou uvedeny dále v příkladu 12).

Sloučeniny obecného vzorce XXVII lze získat komerčně nebo se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXV s vhodnou azidovou solí (např. azid sodný, azid lithný, atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. dimethylsulfoxid (DMSO), N,N–dimethylformamid (DMF), atd.) na azid obecného vzorce XXVI, který se redukuje. Reakce s azidovou solí se provádí při teplotě 50 °C až 90 °C, běžně při 50 °C až 60 °C a s výhodou při 50 °C a trvá 12 až 18 hodin. Redukce sloučeniny obecného vzorce XXVI se provádí za podmínek katalytické hydrogenace (např. H_2, 10% palladium na uhlí; nebo H_2, platina na uhlí, atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. ethylacetát, ethanol, atd.). Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto odstavci jsou popsány dále v příkladu 8.

Sloučeniny obecného vzorce XXV se připravují tak, že se působí na sloučeninu obecného vzorce XXIV vhodným činidlem, které vytvoří odstupující skupinu L. Například sloučeniny obecného vzorce XXV, ve kterých L je mesyloxyl se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXIV s methansulfonylchloridem ve vhodném rozpouštědle (např. diethylether, tetrahydrofuran (THF), methylenchlorid, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.). Reakce se provádí v přítomnosti triethylaminu při –20 °C až 5 °C, běžně při –15 °C až 5 °C, a s výhodou při –10 °C a trvá 3 až 15 hodin (další podrobnosti jsou uvedeny dále v příkladu 7).

Alternativní způsob přípravy sloučenin obecného vzorce XX, ve kterém R^3, R^4 a R^5 jsou vodíky, je vyobrazen na následujícím reakčních schématu 2:

Reakční schéma 2



(XXXII)

(XXXI)

(XXIX)

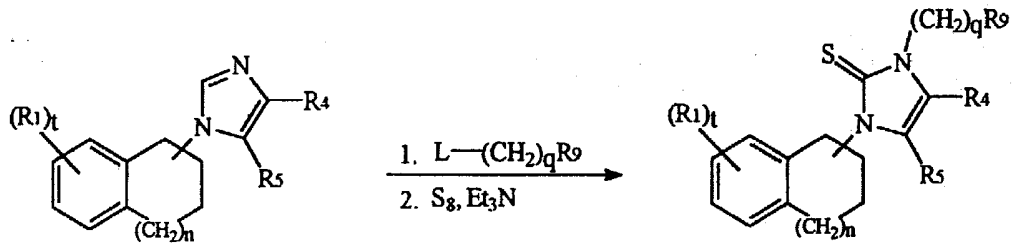
kde R^{31} je alkyl, s výhodou methyl nebo ethyl, a n, t a R^1 odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu" u sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém R^3, R^4 a R^5 jsou vodíky se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXII, s 2,2–dialkoxyethylaminem, s výhodou 2,2–dimethoxyethylaminem nebo 2,2–diethoxyethylaminem ve vhodném rozpouštědle (např. DMF, DMSO, 1,3–dimethyl–3,4,5,6–tetrahydro–2(1H)–pyrimidin (DMPU), atd.) na sloučeninu obecného vzorce XXXI a dále působením kyseliny (např. kyselina chlorovodíková) na sloučeninu obecného vzorce XXIX, čímž dojde k uzavření cyklu. Reakce s aminem se provádí při 20 °C až 90 °C, běžně při 70 °C až 90 °C a s výhodou při 85 °C a trvá 1 až 2,5 hodiny. Působení kyseliny se provádí při 20 °C až 90 °C, běžně při 70 °C až 85 °C, a s výhodou při 80 °C a trvá 3 až 72 hodin. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto odstavci jsou popsány dále v příkladu 11.

Sloučeniny obecného vzorce XXXII se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXVII s 1,1'–thiokarbonyldiimidazolem ve vhodném rozpouštědle (např. ethylacetát, acetonitril, aceton, methylenchlorid, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.). Reakce se provádí při 0 °C až 50 °C, běžně při 10 °C až 30 °C a s výhodou při 20 °C, a trvá 3 až 18 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 10).

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce XX, ve kterém R^3 je $-(CH_2)_qR^9$ je vyobrazen na následujícím reakčním schématu 3:

Reakční schéma 3



(XXXIII) (XXXIV)

kde L je odstupující skupina, n, t, R^1, R^4 a R^5 odpovídají definici uvedené v „Shrnutí vynálezu" u sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém R^3 je $-(CH_2)_qR^9$ (sloučenina obecného vzorce XXXIV) se připravují tak, že se alkyluje sloučenina obecného vzorce XXXIII alkylačním činidlem $L–(CH_2)_qR^9$ na příslušnou imidazoliovou sůl a pak se provádí sulfurace. Alkylace se provádí ve vhodném rozpouštědle (např. acetonitril, DMF, THF, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel), s výhodou acetonitrilu nebo DMF, při 0 °C až 160 °C, běžně při 25 °C až po var rozpouštědla a trvá 1 až 16 hodin. Sulfurace se provádí sírou ve vhodné slabé bázi (např. triethylamin, pyridin, jakákoliv přiměřená směs slabých bází, atd., s výhodou směs triethylaminu a pyridinu) při 50 °C až 125 °C, běžně 80 °C až 100 °C a s výhodou při 90 °C a trvá 1 až 8 hodin. Podobným způsobem se sloučenina obecného vzorce XX, kde R^3 je amin, připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXIII s amino aryl nebo alkylsulfonátem (např. O–mesitylensulfonylhydroxylamin, O–methansulfonylhydroxylamin nebo O–hydroxylaminsulfonová kyselina) na příslušnou 3–aminoimidazoliovou sůl a pak se sulfuruje. Reakce se sulfonátem se provádí ve vhodném rozpouštědle (např. acetonitril, methylenchlorid, THF, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd. s výhodou acetonitril) při 0 °C až 40 °C, běžně 10 °C až 30 °C a s výhodou při 20 °C a trvá 0,5 až 18 hodin. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto odstavci jsou popsány dále v příkladu 15.

Sloučeniny obecného vzorce XXXIII se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXV s vhodně substituovaným imidazolem ve vhodném rozpouštědle (např. DMF, DMSO, acetonitril, atd.). Reakce se provádí při 50 °C až 100 °C, s výhodou při 85 °C a trvá 8 až 24 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 13). Podobným způsobem se sloučeniny obecného vzorce XXXIII, ve kterém n je 1 a imidazolová část molekuly je připojena v pozici β, připravují tak, že se nechá reagovat vhodně substituovaný 2–brom–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–1–on s vhodně substituovaným imidazolem a pak se redukuje. Redukce se provádí za podmínek katalytické hydrogenace (např. H_2, hydroxid palladnatý) ve vhodném kyselém rozpouštědle (např. kyselina sírová, kyselina octová, jakákoliv přiměřená směs kyselin, atd.) při 103 až 690 kPa, běžně při 276 až 414 kPa a s výhodou 345 kPa a trvá 1 až 24 hodin.

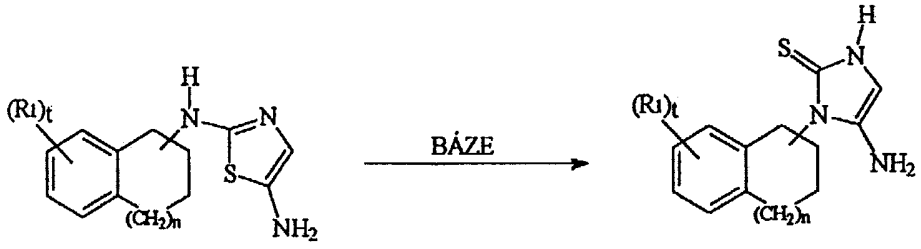
Alternativně se sloučenina obecného vzorce XXXIII připravuje působením Raney® niklu na sloučeninu obecného vzorce I. Působení Raney® niklu se provádí ve vhodném rozpouštědle (např. ethanol, methanol, kyselina octová, voda, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd., s výhodou ethanol) při 0 °C až 100 °C, běžně při 25 °C až 80 °C a s výhodou při 80 °C a trvá 0,25 až 4 hodiny (další podrobnosti viz dále příklad 14).

Sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl nebo 4–morfolinylmethyl se připravují alkylací sloučeniny obecného vzorce XXXIII, ve kterém R^4 a R^5 jsou vodíky, s vhodně N,N–disubstituovanou methylenamoniovou solí (např. N,N–di(C_{1-4})alkylmethylenamoniová sůl jako je N,N–dimethylmethylenamonium chlorid, N,N–diethylmethylenamonium chlorid a podobně, 1–methylenpiperidinium chlorid, 4–methylenmorfolinium chlorid, atd.) a pak sulfurací. Alkylace se provádí ve vhodném rozpouštědle (např. DMF, DMPU, acetonitril, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd., s výhodou DMF) při 50 °C až 100 °C, běžně při 80 °C až 100 °C a s výhodou při 95 °C a trvá 4 až 18 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém R^3 je vodík se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXIII se silnou bází (např. n–butyllithiem, lithiumdiizopropylamidem (LDA), atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. 1,2–dimethoxyethan, THF, 2–methoxyethylether, atd.) na příslušný 2–imidazol, který se pak sulfuruje. Reakce s bází se provádí tak, že se k roztoku sloučeniny obecného vzorce XXXV ochlazenému na 0 °C až –78 °C, běžně –50 °C až –78 °C a s výhodou na –78 °C, přidá báze a reakce se nechá probíhat po dobu 0,25 až 3 hodin. Sulfurace se provádí při 0 až –78 °C, běžně při –50 °C až –78 °C a s výhodou při –78 °C a trvá 2 až 18 hodin. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto odstavci jsou popsány dále v příkladu 16.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce XX, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je aminoskupina je vyobrazen na následujícím reakčních schématu 4:

Reakční schéma 4



(XXXVI) (XXXV)

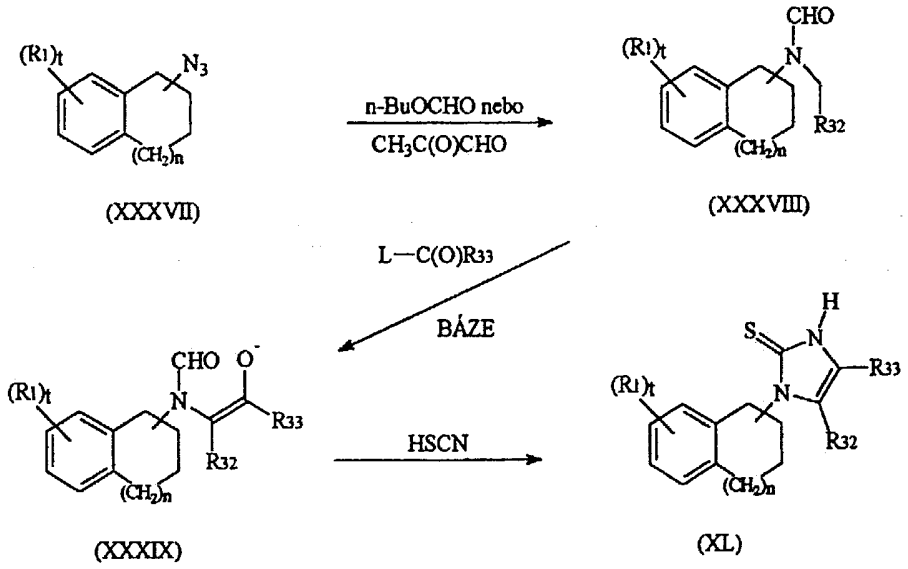
kde n, t a R^1 odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu“ u sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je aminoskupina (sloučenina obecného vzorce XXXV) se připravují tak, že se na sloučeninu obecného vzorce XXXVI působí alkalickým hydroxidem (např. hydroxid draselný nebo hydroxid sodný), čímž se vyvolá přesmyk. Působení báze a s tím spojený přesmyk se provádí při 0 °C až 40 °C, běžně při 10 °C až 30 °C a s výhodou při 20 °C a trvá 0,1 až 2 hodiny.

Sloučeniny obecného vzorce XXXVI se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXII s aminoacetonitril hydrochloridem ve vhodném rozpouštědle (např. triethylamin, triethylamin v acetonitrilu, dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid). Reakce se provádí při 20 až 100 °C, běžně při 10 až 30 °C a s výhodou při 20 °C a trvá 12 až 24 hodin. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto odstavci a předcházejících odstavcích jsou popsány dále v příkladu 17.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce XX, ve kterém R^3 je vodík, R^4 je vodík, (C_{1-4})alkyl nebo (C_{1-4})alkoxykarbonyl a R^5 je kyan nebo (C_{1-4})alkoxykarbonyl, je vyobrazen na následujícím reakčním schématu 5:

Reakční schéma 5



kde L je odstupující skupina (např. halogen, alkoxyl, acyloxyl, aryloxyl, atd.), R^{32} je nitril nebo (C_{1-4})alkoxykarbonyl, R^{33} je vodík, (C_{1-4})alkyl nebo (C_{1-4})alkoxykarbonyl a n, t a R^1 odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu" u sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém R^3 je vodík, R^4 je vodík, (C_{1-4})alkyl nebo (C_{1-4})-alkoxykarbonyl a R^5 je kyan nebo (C_{1-4})alkoxykarbonyl (sloučenina obecného vzorce XL) se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXVIII s $R^{33}C(O)L$ na sloučeninu obecného vzorce XXXIX, která se pak nechá reagovat s kyselinou thiokyanatou. Reakce s $R^{33}C(O)L$ se provádí v přítomnosti báze (např. terc.–butoxid draselný, LDA, atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. THF, 1,2–diethoxyethan, diethylether, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.).

Například sloučenina obecného vzorce XXXIX, ve kterém R^4 je vodík se připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXVIII s alkyl nebo arylformiátem (např. ethylformiát, fenylformiát, atd.) v přítomnosti terc.–butoxidu draselného. Reakce s formiátem se provádí při –40 °C až 65 °C, běžně při –30 °C až 0 °C a s výhodou při –15 °C a trvá 3 až

24 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 24). Sloučenina obecného vzorce XXXIX, ve kterém R^4 je (C_{1-4})alkyl se připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXVIII s chloridem nebo anhydridem (C_{2-5}) alkanové kyseliny (např. chlorid kyseliny octové, chlorid kyseliny propionové, anhydrid kyseliny octové, atd.) v přítomnosti LDA. Reakce s chloridem nebo anhydridem kyseliny se provádí při –78 °C až –15 °C, běžně při –50 až –78 °C a s výhodou při –78 °C a trvá 1 až 24 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 25). Reakce s kyselinou thiokyanatou se provádí s thiokyanátem draselným v přítomnosti vodného roztoku kyseliny (např. zředěná kyselina chlorovodíková, zředěná kyselina sírová nebo zředěný kyselina fosforečná, atd.) při teplotě 50 °C až 100 °C, běžně při 75 °C až 95 °C a s výhodou při 85 °C a trvá 1 až 5 hodin.

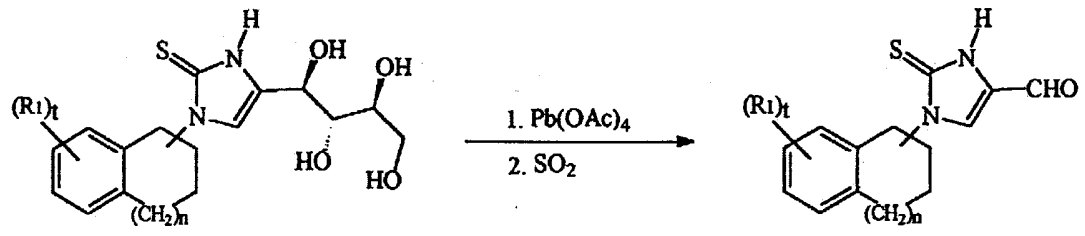
Sloučeniny obecného vzorce XXXVIII se připravují tak, že se zahřívá sloučenina obecného vzorce XXXVII v n–butylformiátu při teplotě 70 °C až 105 °C, s výhodou při 105 °C, po dobu 3 až 24 hodin. Alternativně se sloučeniny obecného vzorce XXXVIII připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXVII se směsným anhydridem kyseliny octové s kyselinou mravenčí ve vhodném rozpouštědle (např. methylenchlorid, THF, atd.). Reakce se směsným anhydridem kyseliny octové s kyselinou mravenčí se provádí při –15 °C až 25 °C, s výhodou při 0 °C a trvá 0,5 až 3 hodiny.

Sloučeniny obecného vzorce XXXVII, ve kterém R^{32} je ethoxykarbonyl se připravují reduktivní aminací ethylglyoxalátu se sloučeninou obecného vzorce XXVII. Reduktivní aminace se provádí v přítomnosti chemického redukčního činidla (např. kyanohydridoboritanu sodného, hydridoboritanu sodného, atd.) nebo za podmínek katalytické hydrogenace (např. H_2, palladium na uhlí, H_2, nikl, atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. methanol, ethanol, ethylacetát, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.). Nepovinně se odstraňuje voda z reakční směsi běžnými postupy (např. sušidly jako jsou molekulová síta nebo azeotropickou destilací). Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto a předešlých odstavcích jsou popsány dále v příkladu 23.

Sloučeniny obecného vzorce XXXVII, ve kterém R^{32} je nitril se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXVII s komplexem formaldehydu s bisulfitem sodným a kyanidem draselným ve vhodném rozpouštědle (např. voda, vodný ethanol, atd.). Reakce se provádí při 50 °C až 80 °C, běžně 50 °C až 60 °C a s výhodou při 50 °C a trvá 0,5 až 2 hodiny (další podrobnosti viz dále příklad 19).

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce XX, ve kterém R^3 a R^5 jsou vodík a R^4 je formyl je vyobrazen na následujícím reakčním schématu 6:

Reakční schéma 6



(XLI) (XLII)

kde n, t a R^1 odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu“ u sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém R^3 a R^5 jsou vodíky a R^4 je formyl (sloučenina obecného vzorce XLII) se připravují oxidací sloučeniny obecného vzorce XLI. Oxidace se provádí pomocí vhodného oxidačního činidla (např. octan olovičitý, kyselina jodistá, atd.) ve

vhodném rozpouštědle (např. kyselina octová – benzen, kyselina octová – toluen, kyselina octová, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.) při 0 až 80 °C, běžně při 20 °C až 40 °C a s výhodou při 25 °C a trvá 0,25 až 4 hodiny.

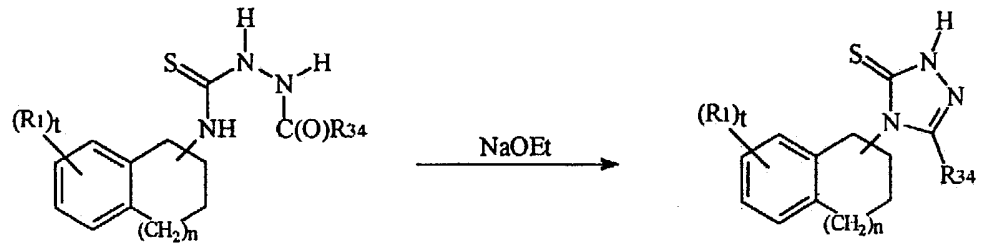
Sloučeniny obecného vzorce XLI se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXII s D–(+)–glukosaminem. Reakce se provádí ve vhodném rozpouštědle, běžně v alkoholu (např. ethanol, methanol, jakákoliv přiměřená směs alkoholů, atd.) a s výhodou v ethanolu při 50 °C až 80 °C, běžně při 70 °C až 80 °C a s výhodou při 80 °C a trvá 1 až 2 hodiny. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto a předešlých odstavcích jsou popsány dále v příkladu 22.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je hydroxymethyl se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXVII nebo její sůl vzniklá přídavkem kyseliny, s kyselinou thiokyanatou a dihydroxyacetonem ve vhodném rozpouštědle (např. ethylacetát, THF, dioxan, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd., s výhodou ethylacetát) a pak se nepovinně k reakční směsi přidá kyselina sírová (působení kyseliny sírové zvýší čistotu). Reakce se provádí s thiokyanatanem draselným v přítomnosti kyseliny (např. ledová kyselina octová, kyselina propionová, atd., s výhodou ledová kyselina octová) pod atmosférou dusíku při 20 °C až 50 °C po dobu 0,5 až 3 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 18).

Sloučeniny obecného vzorce XXI:

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce XXI, ve kterém R^7 je vodík, aminomethyl, (C_{1-4})-alkylaminomethyl, di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl nebo 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl je vyobrazen na následujícím reakčním schématu 7:

Reakční schéma 7



(XLIII) (XLIV)

kde R^{34} je vodík, aminomethyl, (C_{1-4})alkylaminomethyl, di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl nebo 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl nebo jeho chráněný derivát a n, t a R^1 odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu“ u sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce XXI, ve kterém R^7 je vodík, aminomethyl, (C_{1-4})alkylaminomethyl, di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl nebo 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl (sloučenina obecného vzorce XLIV) se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XLIII nebo její chráněný derivát s bází (např. ethoxid sodný, t.–butoxid draselný, atd.) ve vhodném rozpouštědle, běžně alkoholu (např. ethanol, t.–butanol, izopropanol, jakákoliv přiměřená směs vhodných alkoholů, atd.) a s výhodou ethanolu, čímž dojde k cyklizaci a pak se odstraní jakékoliv případně přítomné chránicí skupiny. Reakce s bází a odpovídající cyklizace se provádí při 0 °C až 75 °C, s výhodou 20 °C a trvá 1 až 24 hodin. Odchránění se provádí působením kyseliny ve vhodném rozpouštědle

(např. 15% bezvodý chlorovodík v ethylacetátu, trifluoroctová kyselina v methylenchloridu, atd.).

Sloučeniny obecného vzorce XLIII se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXII s hydrazidem $H_2NHNC(O)R^{34}$ nebo jeho chráněným derivátem ve vhodném rozpouštědle (např. DMF, ethylacetát, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.). Reakce se provádí při 50 °C až 100 °C, běžně 70 °C až 90 °C a s výhodou při 80 °C a trvá 1 až 4 hodiny.

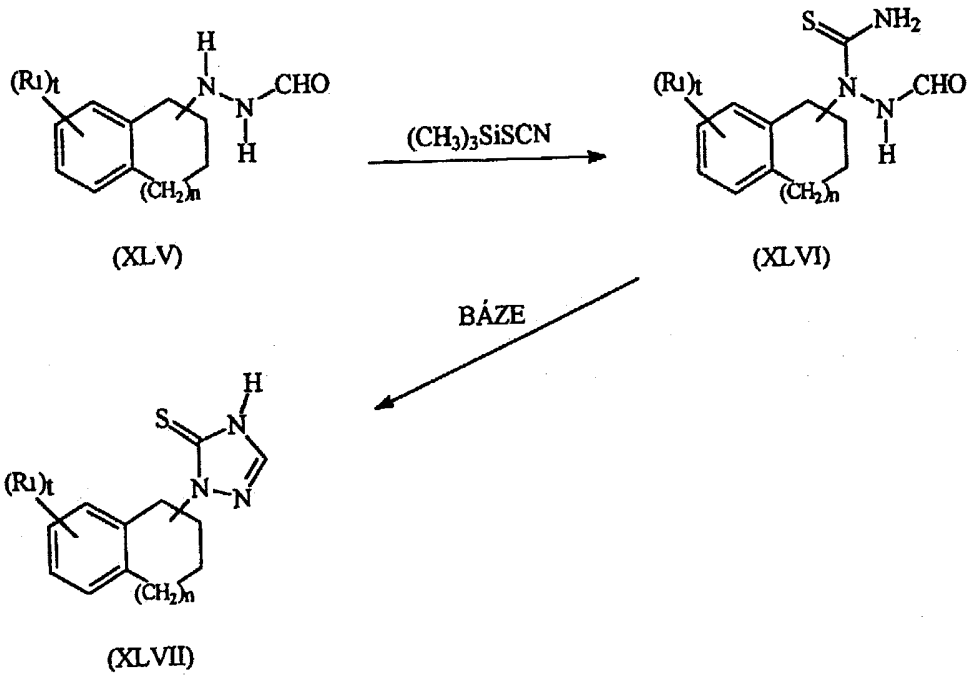
Hydrazidy $H_2NHNC(O)R^{34}$ se připravují tak, že se nechá reagovat příslušný methylaminoacetát nebo jeho chráněný derivát s hydrazinem ve vhodném rozpouštědle (např. methanol, ethanol, DMF, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.). Reakce se provádí při 20 °C až 80 °C, běžně 50 °C až 70 °C a s výhodou při 65 °C a trvá 48 až 96 hodin. Vhodné methylaminoacetáty jsou komerčně dostupné nebo je lze snadno připravit způsoby známými v organické syntéze. Například chráněný derivát methylaminoacetátu se připravuje esterifikací N–(terc.–butoxykarbonyl)glycinu. Jiné aminoacetáty se připravují tak, že se nechá reagovat příslušný methylchloracetát s aminem $NHR^{36}R^{37}$ (kde R^{36} a R^{37} jsou nezávisle (C_{1-4})alkyl nebo dohromady $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ nebo $-(CH_2)_2-NR^{38}-(CH_2)_2-$, kde R^{38} je vodík nebo (C_{1-4})alkyl) ve vhodném rozpouštědle (např. acetonitril, ethanol, DMF, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.). Reakce se provádí při 0 °C až 100 °C, běžně 65 °C až 95 °C a s výhodou při 80 °C a trvá 1 až 48 hodin. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto a předešlých dvou odstavcích jsou popsány dále v příkladu 26.

Sloučeniny obecného vzorce XXII:

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce XXII, ve kterém

R^7 je vodík, je vyobrazen na následujícím reakčním schématu 8:

Reakční schéma 8



(XLV) (XLVI) (XLVII)

kde n, t a R^1 odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu“ u sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce XXII, ve kterém R^7 je vodík (sloučenina obecného vzorce XLVII) se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XLVI s vhodnou bází (např. 10% hydroxid sodný, t.–butoxid draselný, atd.). Reakce s bází a odpovídající cyklizace se provádí při 20 °C až 100 °C, běžně při 50 °C až 90 °C a s výhodou při 70 °C a trvá 1 až 24 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce XLVI se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XLV s izothiokyanátem (např. trimethylsilylizothiokyanátem, atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. toluen, 1,2–dimethoxyethan, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.). Reakce se provádí při 20 °C až 110 °C, běžně 50 °C až 90 °C a s výhodou při 70 °C a trvá 18 až 24 hodin. Sloučeniny obecného vzorce XLV se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXX s hydrazidem kyseliny mravenčí ve vhodném rozpouštědle (např. ethanol, izopropanol, atd.) a následně se redukuje. Reakce s hydrazidem se provádí v přítomnosti kyseliny (např. kyselina chlorovodíková, kyselina p–toluensulfonová, kyselina boritá, kyselina trifluoroctová, atd.) při 20 °C až 100 °C, běžně při 60 °C až 90 °C a s výhodou při 75 °C a trvá 1 až 5 hodin. Redukce se provádí vhodným chemickým redukčním činidlem (např. tetrahydridoboritan lithný, tetrahydridoboritan sodný, kyanohydridoboritan sodný, atd.) ve vhodném rozpouštědle, běžně alkoholu (např. ethanol, jakákoliv přiměřená směs vhodných alkoholů, atd.), s výhodou ethanolu při 20 °C až 80 °C a trvá 8 až 24 hodin. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto a předešlém odstavci jsou popsány dále v příkladu 27.

Sloučeniny obecného vzorce XXII, ve kterém R^7 je amin, se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXV s 1,2,4–triazol–4–ylaminem na příslušnou 4–aminotriazoliovou sůl a pak se sulfuruje. Reakce s 4–amino[1,2,4]triazolem se provádí při 50 °C až 100 °C, běžně při 80 °C až 90 °C a s výhodou při 90 °C a trvá 1 až 8 hodin. Sulfurace se provádí se sírou v přítomnosti slabé báze (např. triethylamin, atd.) při 50 °C až 125 °C, běžně 80 °C až 100 °C a s výhodou při 90 °C a trvá 1 až 8 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 28).

Další způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce I:

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je 1H–tetrazol–5–yl, se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je nitril s derivátem azidovodíkové kyseliny (např. tributylcín azidem, trifenylsilylazidem, t–butyldifenylsilyl azidem, atd.). Reakce se provádí při 100 °C až 150 °C, běžně 120 °C až 140 °C a s výhodou při 130 °C a trvá 2 až 18 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 21).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je karbamoyl, se připravují tak, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je nitril. Hydrolýza se provádí vodnou kyselinou chlorovodíkovou při 100 °C až 140 °C, běžně 125 °C až 135 °C a s výhodou při 130 °C a trvá 2 až 18 hodin. Tímto postupem byl připraven 5,6–difluorindan–2–yl–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylkarboxamid o teplotě tání >280 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je $-C(NH)NR^{15}R^{16}$, se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je nitril, s $(CH_3)_2AlNR^{15}R^{16}$ ve vhodném rozpouštědle (např. toluen, benzen, methylenchlorid, tetrachlorethan, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.). Reakce se provádí při 20 °C až 130 °C, běžně 60 °C až 100 °C a s výhodou při 80 °C a trvá 1 až 18 hodin. Činidlo $(CH_3)_2AlNR^{15}R^{16}$ se připravuje tak, že se nechá reagovat amin $NHR^{15}R^{16}$ s trimethylhliníkem. Tímto postupem byl připraven 5–(amino-iminomethyl)–1–(5,6–difluorindan–2–yl)–5–[imino–(2,2,2–trifluorethylamino)methyl]–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 199 °C až 200 °C.

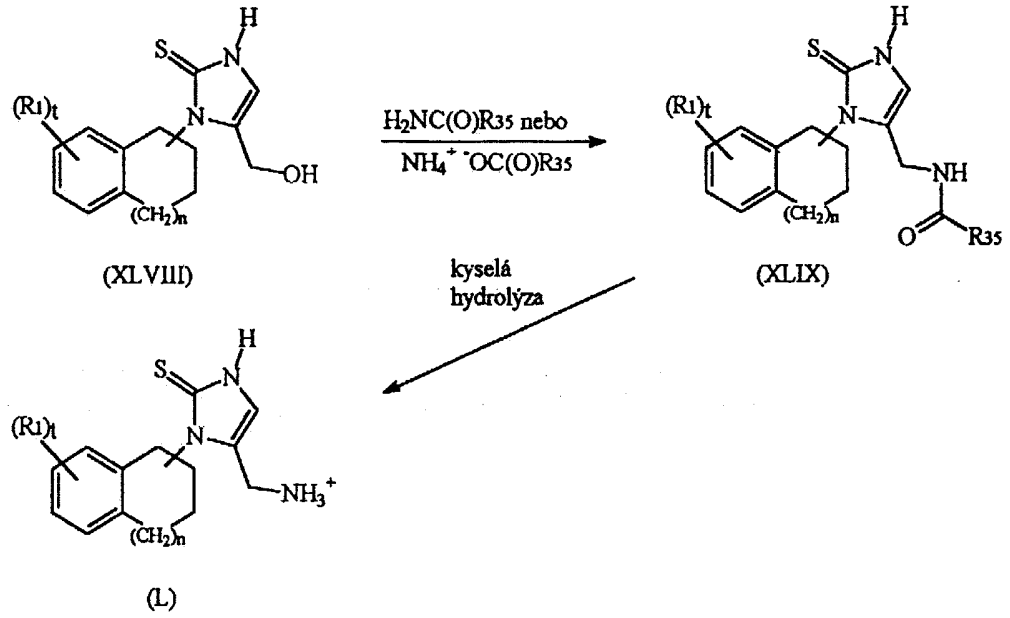
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je 4,5–dihydroimidazol–2–yl, se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je nitril, s ethylendiaminem. Reakce se provádí tak, že se zahřívají reaktanty v přítomnosti kyseliny p–toluensulfonové při 100 °C až 250 °C, běžně při 180 °C až 220 °C a s výhodou při 200 °C po dobu 1 až 3 hodin. Tímto postu-

pem byl připraven 1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl–5–(4,5–dihydroimidazol–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 130 °C až 145 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je aminomethyl se připravují tak, že se redukuje sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je nitril. Redukce se provádí chemickým redukčním činidlem (např. tetrahydridohlinitan lithný, boran v THF, hydrid hlinitý, atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. THF, 1,2–dimethoxyethan, 2,2–dimethoxyethylether, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.) při 0 °C až 65 °C, běžně při 0 °C až 20 °C a s výhodou při 0 °C a trvá 1 až 5 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 20).

Preferovaný způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je aminomethyl, je vyobrazen na následujícím reakčním schématu 9:

Reakční schéma 9



kde R^{35} je vodík, (C_{1-4})alkyl nebo trifluor(C_{1-4})alkyl a n, t a R^1 odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu“ u sloučeniny obecného vzorce I.

Sůl sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je aminomethyl (sloučenina obecného vzorce L), vzniklá přídavkem kyseliny se připravuje kysele katalyzovanou hydrolýzou příslušné sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je formylaminomethyl, (C_{1-4})-alkylkarbonylaminomethyl nebo trifluor(C_{1-4})alkylkarbonylaminomethyl (sloučenina obecného vzorce XLIX). Hydrolýza se provádí ve vhodném rozpouštědle, běžně v alkoholu (např. izopropanol, ethanol, methanol, jakékoliv přiměřená směs vhodných alkoholů, atd.) a s výhodou v izopropanolu, pod dusíkovou atmosférou při 65 °C až 82 °C, s výhodou za varu pod zpětným chladičem a trvá 0,5 až 4 hodiny.

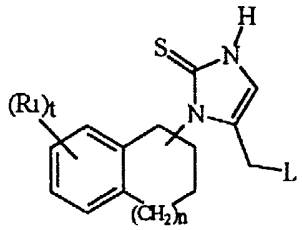
Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je aminomethyl, vzniklé přídavkem kyseliny se připravují tak, že se hydrolýza provádí s farmaceuticky přijatelnou kyselinou (např. 2 až 8 ekvivalentů koncentrované kyseliny chlorovodíkové, s výhodou 5 ekvivalentů). Alternativně lze převést sloučeninu obecného vzorce L na příslušnou volnou bázi tak, že se nechá reagovat s přijatelnou anorganickou nebo organickou bází a pak se převede na sůl vzniklou přídavkem kyseliny tak, že se nechá reagovat s vhodnou farmaceuticky

přijatelnou kyselinou. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto odstavci jsou popsány dále v příkladu 31.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je formylaminomethyl, (C_{1-4})alkylkarbonylaminomethyl nebo trifluor(C_{1-4})alkylkarbonylaminomethyl se připravují tak, že se nechá reagovat příslušná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je hydroxymethyl (sloučenina obecného vzorce XLVIII) s primárním amidem $H_2NC(O)R^{35}$ (např. formamid, acetamid, trifluoracetamid, atd.). Reakce se provádí tak, že se přidá sloučenina obecného vzorce XLVIII k amidu a pak se pod proudem dusíku zahřívá po dobu 0,5 až 2 hodin na 150 °C až 190 °C. S výhodou je amid formamid a reakce se provádí zahříváním na 170 °C až 175 °C po dobu 1 hodiny. Stejným způsobem s tím rozdílem, že místo primárního amidu se použije močovina, se připraví sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je ureidomethyl. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto odstavci jsou popsány dále v příkladu 29.

Preferovaný způsob přípravy sloučenin obecného vzorce XLIX je takový, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XLVIII s amoniovou solí NH_4^+ $^-OC(O)R^{35}$ (např. mravenčan amonný, octan amonný, trifluoroctan amonný, atd., s výhodou mravenčan amonný). Například sloučenina obecného vzorce XLVIII se nechá reagovat s mravenčanem amonným na sloučeninu obecného vzorce XLV, ve kterém R^{35} je vodík. Reakce se provádí v substanci nebo ve formamidu, s výhodou ve formamidu při 100 °C až 180 °C, s výhodou při 120 °C až 150 °C a trvá 1 až 2 hodiny (další podrobnosti viz dále příklad 30).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je aminomethyl, (C_{1-4})alkylaminomethyl, di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl nebo 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl, se připravují tak, že se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je hydroxymethyl, převede na sloučeninu obecného vzorce LI:



(LI)

kde L je odstupující skupina a n, t a R^1 odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu“ u sloučeniny obecného vzorce I a sloučenina obecného vzorce LI se nechá reagovat s aminem $HNR^{36}R^{37}$, kde R^{36} a R^{37} jsou nezávisle (C_{1-4})alkyl nebo dohromady $–(CH_2)_4–$, $–(CH_2)_5–$, $–(CH_2)_2–O–(CH_2)_2–$ nebo $–(CH_2)_2–NR^{38}–(CH_2)_2–$, kde R^{38} je vodík nebo (C_{1-4})alkyl. Přeměna na sloučeninu obecného vzorce LI se provádí činidlem, které vytvoří vhodnou odstupující skupinu (např. methansulfonylchlorid, thionylchlorid, chlorid fosforečný, oxychlorid fosforečný, atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. methylenchlorid, chloroform, THF, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.). Reakce s aminem se provádí ve vhodném rozpouštědle (např. THF, 1,2–dimethoxyethan, acetonitril, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.) při –10 °C až 20 °C a trvá 1 až 4 hodiny. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto odstavci jsou popsány dále v příkladu 32.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 je aminomethyl, se připravují tak, že se nechá reagovat příslušná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^4 je formyl, s hydrochloridem hydroxylaminu na příslušný oxim a pak se redukuje. Reakce s hydrochloridem hydroxylaminu se provádí v přítomnosti vhodné báze (např. hydroxid sodný, octan sodný, atd.) a ve vhodném rozpouštědle, běžně v alkoholu (např. ethanol, methanol, jakákoliv přiměřená směs alkoholů, atd.)

nebo směsi alkoholu a vody (např. ethanol/voda (1:1), atd.) při 20 °C až 100 °C, běžně při 50 °C až 70 °C a s výhodou při 60 °C a trvá 1 až 8 hodin. Redukce oximu se provádí chemickým redukčním činidlem (např. tetrahydridohlinitan lithný, atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. THF, jakákoliv směs vhodných rozpouštědel) při –50 °C až 50 °C, běžně při –20 °C až 20 °C a s výhodou při 0 °C. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto odstavci jsou popsány dále v příkladu 47.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 je $–CH_2NHR^{10}$, kde R^{10} odpovídá definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu" u sloučeniny obecného vzorce I, se připravují tak, že se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^4 je formyl, reduktivně aminuje aminem NH_2R^{10} (např. hydrochlorid terc.–butylesteru glycinu, hydrochlorid glycinamidu, fenethylamin, methyl–4–(2–aminoethyl)benzoát, atd.). Reduktivní aminace se provádí v přítomnosti chemického redukčního činidla (např. kyanohydridoboritan sodný, hydridoboritan sodný, atd.) nebo za podmínek katalytické hydrogenace (např. H_2, palladium na uhlí, H_2, Raney® nikl, atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. THF, voda, ethylacetát, alkohol, jakákoliv přiměřená směs rozpouštědel, atd.), běžně v alkoholu (např., ethanol, methanol, jakákoliv přiměřená směs alkoholů, atd.) při 20 °C až 100 °C, s výhodou při 50 °C a trvá 1 až 8 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 48).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 je 1–hydroxy(C_{1-4})alkyl, se připravují tak, že se nechá reagovat příslušná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^4 je formyl, s vhodným alkylačním činidlem (např. methylmagneziumchloridem, ethylmagneziumchloridem, n–propylmagneziumchloridem, atd.). Alkylace se provádí v substanci při –20 °C až 60 °C, běžně při 0 °C až 25 °C a s výhodou při 0 °C (další podrobnosti viz dále příklad 40).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^8 je $–NHC(NR^{11})NHR^{12}$ nebo sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4, R^5 nebo R^7 je $–CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$, kde R^{11} je vodík, acetyl nebo terc.–butoxykarbonyl a R^{12} je acetyl nebo terc.–butoxykarbonyl, se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^7 nebo R^8 je aminoskupina nebo aminomethyl, s vhodně substituovaným amidinem (např. N^1–(terc.–butoxykarbonyl)methylthioamidin, N^1,N^2–di(terc.–butoxykarbonyl)methylthioamidin, N^1,N^2–di(acetyl)methylthioamidin, atd.). Reakce se provádí ve vhodném rozpouštědle (např. THF, methanol, ethanol, DMF, voda, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd. s výhodou THF) při 0 °C až po teplotu varu rozpouštědla, běžně při 20 °C až po teplotu varu a s výhodou při 50 °C pod inertní atmosférou a trvá 1 až 24 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 49).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^8 je $–NHC(NR^{11})NHR^{12}$ nebo sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4, R^5 nebo R^7 je $–CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$, kde R^{11} a R^{12} jsou vodíky, se připravují tak, že se působí na příslušnou sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^{11} a/nebo R^{12} jsou acetyly nebo terc.–butoxykarbonyly, vhodnou kyselinou (např. kyselina trifluoroctová, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, s výhodou kyselina trifluoroctová) a nepovinně ve vhodném kosolventu (např. ethanol). Reakce se provádí při 0 °C až 120 °C, běžně při 0 °C až 80 °C a s výhodou při 25 °C a trvá 0,5 až 12 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 50).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 a R^5 jsou vodíky a R^4 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl nebo 4–morfolinylmethyl, se připravují alkylací sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4 a R^5 jsou vodíky, vhodnou N,N–disubstituovanou methylenamoniovou solí. Alkylace se provádí ve vhodném rozpouštědle (např. DMF, acetonitril, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd., s výhodou DMF) při 50 °C až 130 °C, běžně při 80 °C až 110 °C a s výhodou při 95 °C a trvá 1 až 24 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 je vodík a R^5 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl nebo 4–morfolinylmethyl a R^3 není vodík, se připravují alkylací příslušné sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je vodík, s 1 molárním ekvivalentem vhodně N,N–disubstituované methylenamoniové soli. Alkylace se provádí ve vhodném rozpouštědle (např.

DMF, DMPU, acetonitril, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd., s výhodou DMF) při 0 °C až po teplotu varu rozpouštědla, běžně při 25 °C až 100 °C a s výhodou při 80 °C a trvá 1 až 24 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 35).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl nebo 4–morfolinylmethyl, se připravují alkylací derivátu příslušné sloučeniny obecného vzorce I chráněném na atomu síry, ve kterém R^5 je vodík (např. 3–(2–imidazolylthio)propionátový derivát), s 1 molárním ekvivalentem vhodné N,N–disubstituované methylenamoniové soli a odchráněním. Alkylace se provádí ve vhodném rozpouštědle (např. DMF, DMPU, acetonitril, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd., s výhodou DMF) při 50 °C až 130 °C, s výhodou při 80 °C až 100 °C a trvá 1 až 24 hodin. Odchránění se provádí vhodnou bází (např. alkoxidem sodným jako je ethoxid sodný a podobně, hydroxid sodný, hydroxid draselný, atd. s výhodou ethoxid sodný) při 0 °C až 50 °C, s výhodou při 25 °C.

Derivát vhodně chráněný na atomu síry se připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3 je vodík, s ethylakrylátem na 3–(2–imidazolylthio)propionátový derivát. Chránění se provádí v přítomnosti kyseliny (např. bezvodá kyselina chlorovodíková) ve vhodném rozpouštědle, běžně v alkoholu (např. methanol, ethanol, jakákoliv přiměřená směs vhodných alkoholů, atd.) a s výhodou v ethanolu, při 0 °C až po teplotu varu rozpouštědla a s výhodou při 80 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 je vodík a R^4 a R^5 jsou di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl nebo 4–morfolinylmethyl, se připravují alkylací chráněného derivátu příslušného sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 a R^5 jsou vodík, s 2 až 15 molárními ekvivalenty vhodně N,N–disubstituované methylenamoniové soli, běžně s 5 až 10 molárními ekvivalenty a s výhodou se 7 molárními ekvivalenty a odchráněním. Alkylace se provádí ve vhodném rozpouštědle (např. DMF, DMPU, acetonitril, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd., s výhodou DMF) při 50 °C až 130 °C, běžně při 90 °C až 110 °C a s výhodou při 100 °C a trvá 1 až 24 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 36).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 a/nebo R^5 je hydroxymethyl se připravují redukcí sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 a/nebo R^5 je ethoxykarbonyl. Redukce se provádí chemickým redukčním činidlem (např. tetrahydridoboritan sodný, tetrahydridoboritan vápenatý, tetrahydridoboritan lithný, tetrahydridohlinitan lithný, atd., s výhodou tetrahydridoboritan sodný v přítomnosti chloridu vápenatého) ve vhodném rozpouštědle (např. THF, diglym, dioxan, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd., s výhodou THF) při –20 °C až po teplotu varu rozpouštědla, běžně při 0 °C až 80 °C a s výhodou při 50 °C a trvá 1 až 72 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 33).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je skupina vybraná z aroylu, heteroaroylu, aryl(C_{1-4})alkylu a heteroaryl(C_{1-4})alkylu (kde aroyl, heteroaroyl, aryl a heteroaryl jsou dále substituovány 1H–tetrazol–5–ylem) se připravují tak, že se nechá reagovat příslušná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém aroyl, heteroaroyl, aryl a heteroaryl jsou dále substituovány nitrilem, s derivátem kyseliny azidovodíkové (např. tributylcínazid). Reakce se provádí v substanci nebo ve vhodném rozpouštědle (např. xylen, toluen, benzen, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd., s výhodou xylen) při 80 °C až 150 °C, běžně při 80 °C až 130 °C a s výhodou při teplotě varu rozpouštědla a trvá 4 až 24 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 39).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 nebo jak R^4 tak R^5 jsou 1H–tetrazol–5–ylaminokarbamoyl, 2–(dimethylamino)–ethylkarbamoyl, 4–methyl–1–piperazinylkarbonyl, methylsulfonylanilinokarbonyl nebo 2–(dimethylamino)ethylmerkaptokarbonyl, se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 nebo jak R^4 tak R^5 jsou karboxyly nebo její kyselina s vhodným aminem nebo thiolem (tj. 5–amino–1H–tetrazol, 2–(dimethylamino)ethylamin, 4–methylpiperazin, 4–methylsulfonylaminoanilin nebo hydrochlorid 2–

dimethylaminoethanthiolu). Například sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je 1H–tetrazol–5–ylkarbamoyl se připravují tak, že se převede příslušná karboxylová kyselina na halogenid kyseliny a pak se nechá reagovat s 5–amino–1H–tetrazolem. Reakce s 5–amino–1H–tetrazolem se provádí ve vhodném rozpouštědle (např. pyridin, DMF, jakákoliv příslušná směs vhodných rozpouštědel, atd.) při 0 °C až 40 °C, běžně při 20 °C až 30 °C a s výhodou při 25 °C a trvá 1 až 24 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 41).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je 2–(dimethylamino)ethylkarbamoyl, 4–methyl–1–piperazinylkarbonyl nebo 2–(dimethylamino)ethylmerkaptokarbonyl, se připravují tak, že se na příslušnou kyselinu působí spojovacím činidlem (např. 1,1'–karbonyldiimidazol, dicyklohexylkarbodiimid, 1–benzotriazolyloxytripyrrolidinfosfonium hexafluorofosfát (PyBOP), atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. THF, methylenchlorid, DMF, jakákoliv příslušná směs vhodných rozpouštědel, atd.) a pak se nechá reagovat s vhodným aminem nebo thiolem. Reakce s aminem nebo thiolem se provádí při 0 °C až 80 °C, běžně při 20 °C až 30 °C a s výhodou při 25 °C a trvá 1 až 24 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 42).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^6 nebo R^8 je 2–(C_{1-4})alkoxykarbonylethyl, se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^6 nebo R^8 je vodík, s (C_{1-4})alkylakrylátem (např. methylakrylátem, ethylakrylátem, atd.). Reakce se provádí v přítomnosti báze (např. ethoxid sodný, benzyltrimethylamonium hydroxid, hydrid sodný, atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. ethanol, N,N–dimethylformamid, N,N–dimethylacetamid, acetonitril, atd.) při 50 °C až 100 °C, s výhodou při 80 °C a trvá 1 až 6 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 34).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je karboxyl nebo skupina, která je dále substituovaná karboxylem, se připravují tak, že se hydrolyzuje příslušná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je (C_{1-4})alkoxykarbonyl nebo skupina, která je dále substituovaná (C_{1-4})alkoxykarbonylem. Hydrolýza se provádí vodnou bází (např. hydroxid draselný, hydroxid sodný, hydroxid lithný, atd.) ve vhodném rozpouštědle, běžně v alkoholu (např. ethanol, methanol, izopropanol, jakákoliv přiměřená směs alkoholů, atd.) a s výhodou v ethanolu, nebo vodnou kyselinou (např. kyselina chlorovodíková, kyselina trifluoroctová, kyselina sírová, kyselina bromovodíková, atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. methylenchlorid, ethylacetát, dioxan, DMF, THF, atd.) při 20 °C až 120 °C, běžně při 90 °C až 110 °C a s výhodou při 100 °C a trvá 4 až 24 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 37).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je karbamoyl nebo skupina, která je dále substituovaná karbamoylem, se připravují tak, že se aminuje příslušná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je karboxyl nebo skupina, která je dále substituovaná karboxylem. Aminace se provádí tak, že se převede karboxylová kyselina na příslušný chlorid kyseliny a pak se nechá reagovat s vodným hydroxidem amonným. Převedení kyseliny na chlorid kyseliny se provádí vhodným chloračním činidlem (např. thionylchlorid, oxalylchlorid, chlorid fosforečný, atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. DMF, methylenchlorid, dichlorethan, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd., s výhodou DMF) při 10 °C až 40 °C, běžně při 15 °C až 30 °C a s výhodou při 20 °C a trvá 2 až 18 hodin. Reakce chloridu kyseliny a vodného hydroxidu amonného se provádí při 0 °C až 50 °C, běžně při 20 °C až 30 °C a s výhodou při 25 °C a trvá 0,5 až 24 hodin. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto odstavci jsou popsány dále v příkladu 38.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je (C_{1-4})alkoxykarbonyl nebo skupina, která je dále substituovaná (C_{1-4})alkoxykarbonylem, se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je karboxyl nebo skupina, která je dále substituovaná karboxylem, s (C_{1-4})alkoholem. Reakce se provádí při 20 °C až 110 °C, s výhodou při 85 °C a trvá 8 až 72 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^{10} je (C_{1-4})alkanoyl, trifluor(C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, aroyl nebo heteroaroyl, se připravují tak, že se nechá reagovat příslušná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^7 nebo R^8 je aminoskupina nebo aminomethyl, s vhodným acylačním činidlem (např. acylhalogenidy, jako je dimethylkarbamoylchlorid, benzoylchlorid, nikotinoylchlorid a podobně, anhydridy jako je anhydrid kyseliny octové a podobně, aktivované estery jako je methylchloroformiát a podobně, atd.) nebo jeho chráněným derivátem. Reakce se provádí ve vhodném rozpouštědle (např. methylenchlorid, THF, pyridin, voda, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd., s výhodou pyridin) při –10 °C až 40 °C, běžně 15 °C až 35 °C a s výhodou 25 °C a trvá 0,5 až 8 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 44).

Alternativně lze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^{10} je karbamoyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, aroyl nebo heteroaroyl, připravit tak, že se nechá reagovat příslušná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^7 nebo R^8 je amin nebo aminomethyl, s kyselinou (např. kyselina pikolinová a podobně) nebo jejím chráněným derivátem (např. N–(terc.–butoxykarbonyl)glycin a podobně). Reakce se provádí v přítomnosti báze, která není nukleofilem (např. N,N–diizopropylethylamin, N,N–dicyklohexylmethylamin, atd., s výhodou N,N–diizopropylethylamin), a spojovacího činidla (např. PyBOB, 1,1'–karbonyldiimidazol, dicyklohexylkarbodiimid, atd., s výhodou PyBOP) ve vhodném rozpouštědle (např. DMF, DMPU, acetonitril, THF, methylenchlorid, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd., s výhodou DMF) při –20 °C až 80 °C, běžně při 0 °C až 30 °C a s výhodou při 25 °C (další podrobnosti viz dále příklad 45).

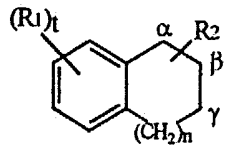
Alternativně lze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^8 je $–NHR^{10}$ nebo sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4, R^5 nebo R^7 je $–CH_2NHR^{10}$, kde R^{10} je (C_{1-4})-alkylkarbamoyl, připravit tak, že se nechá reagovat příslušná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^7 nebo R^8 je amin nebo aminomethyl, s (C_{1-4})alkylizokyanátem. Reakce se nepovinně provádí v přítomnosti báze (např. triethylamin, pyridin, atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. THF, benzen, methylenchlorid, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd., s výhodou THF) při 0 °C až po teplotu varu rozpouštědla, běžně při 25 °C až 80 °C a s výhodou při 50 °C (další podrobnosti viz dále příklad 46).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 je hydroxyl a/nebo R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je skupina vybraná z aroylu, heteroaroylu, aryl(C_{1-4})alkylu a heteroaryl(C_{1-4})alkylu (kde aroyl, heteroaroyl, aryl a heteroaryl jsou dále substituovány jedním až dvěma hydroxyly) se připravují tak, že se demethyluje sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 je methoxyl a/nebo ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je skupina vybraná z aroylu, heteroaroylu, aryl(C_{1-4})alkylu a heteroaryl(C_{1-4})alkylu (kde aroyl, heteroaroyl, aryl a heteroaryl jsou dále substituovány jedním až dvěma methoxyly). Demethylace se provádí bromidem boritým ve vhodném rozpouštědle (např. methylenchlorid, 1,2–dichlorethan, nitromethan, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd., s výhodou methylenchlorid) při –10 °C až 20 °C, běžně při –5 °C až 5 °C a s výhodou při 0 °C a trvá 0,5 až 4 hodiny. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto odstavci jsou popsány dále v příkladu 43.

Sloučeniny obecného vzorce I lze připravit jako jejich jednotlivé stereoizomery tak, že se nechá reagovat racemická směs s opticky aktivním štěpicím činidlem na pár diastereomerních sloučenin, oddělí se diastereomery a zpět se získá opticky čistý enantiomer. Ačkoliv lze štěpení enantiomerů provést pomocí kovalentních diastereomerních derivátů sloučenin obecného vzorce I, jsou preferovány disociovatelné komplexy (např. krystalické diastereomerní soli). Protože sloučeniny obecného vzorce I obsahují bazickou aminoskupinu, lze tyto krystalické diastereomerní soli připravit tak, že se jako štěpicí činidlo použije vhodná opticky aktivní kyselina (např. kyselina vinná, kyselina mandlová, kyselina jablečná, kyseliny 2–arylpropionové obecně, kafrsulfonová kyselina, atd.).

Diastereomery mají odlišné fyzikální vlastnosti (např. teploty tání, teploty varu, rozpustnosti, reaktivity, atd.) a při využití výhod těchto odlišností je lze snadno oddělit. Diastereomery lze dělit chromatografií nebo, s výhodou, dělicími technikami založenými na rozdílech v rozpustnosti. Opticky čistý enantiomer se pak spolu se štěpicím činidlem získá zpět jakýmikoliv praktickými prostředky, které nevedou k racemizaci. Podrobnější popis technik použitelných pro štěpení stereoizomerů sloučenin z jejich racemických směsí je v Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates a Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Shrnuto je předmětem předkládaného vynálezu postup přípravy sloučeniny obecného vzorce I:



(I),

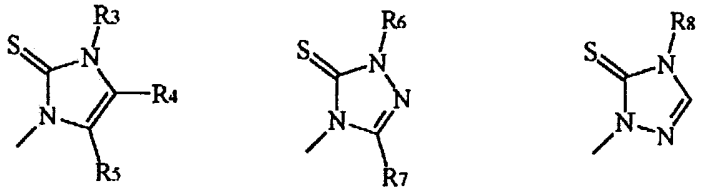
ve kterém:

n je 0, 1 nebo 2;

t je 0, 1, 2 nebo 3

R^1 je nezávisle halogen, hydroxyl nebo (C_{1-4})alkoxyl; a

R^2 je připojeno v α–, β– nebo γ– pozici a je to skupina vybraná ze skupin obecného vzorce II, III a IV:



(II) (III) (IV),

ve kterých:

R^4 je vodík, R^3 je vodík nebo $-(CH_2)_qR^9$ {kde q je 0, 1, 2, 3 nebo 4 a R^9 je karboxyl, (C_{1-4})-alkoxykarbonyl, karbamoyl nebo skupina vybraná z arylu a heteroarylu (přičemž tato skupina je nepovinně dále substituovaná jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxylu, (C_{1-4})alkoxylu, nitrilu, 1H–tetrazol–5–ylu, karboxylu a (C_{1-4})alkoxykarbonylu)} a R^5 je vodík nebo $-NHR^{10}$ {kde R^{10} je vodík, (C_{1-4})alkanoyl, trifluor(C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, skupina vybraná z aroylu a heteroaroylu (přičemž aroyl a heteroaroyl jsou nepovinně dále substituovány jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxylu, (C_{1-4})alkoxylu, kyanu, 1H–tetrazol–5–ylu, karboxylu a (C_{1-4})alkoxykarbonylu)} nebo–$C(NR^{11})NHR^{12}$ (kde R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vodík, acetyl nebo terc.–butoxykarbonyl); nebo R^4 a R^5 jsou každé vodík a R^3 je $-NHR^{10}$ (kde R^{10} odpovídá již uvedené definici); nebo R^5 je vodík, R^3 je vodík nebo $-(CH_2)_qR^9$ (kde q a R^9 odpovídají již uvedené definici) a R^4 je (C_{1-4})alkyl, di(C_{1-4})-

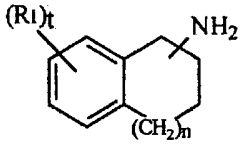
alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, formyl, 1–hydroxy(C_{1-4})alkyl nebo $–CH_2NHR^{13}$ {kde R^{13} je vodík, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkanoyl, trifluor(C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino-(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, karboxy-(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl(C_{1-4})alkyl, karbamoyl(C_{1-4})alkyl, skupina vybraná z aroylu, heteroaroylu, aryl(C_{1-4})alkylu a heteroaryl(C_{1-4})alkylu (přičemž aroyl, heteroaroyl, aryl a heteroaryl jsou nepovinně dále substituovány jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxylu, (C_{1-4})alkoxylu, kyanu, 1H–tetrazol–5–ylu, karboxylu a (C_{1-4})-alkoxykarbonylu)}, nebo $–C(NR^{11})NHR^{12}$ (kde R^{11} a R^{12} odpovídají definici uvedené výše); nebo R^3 je vodík nebo $–(CH_2)_qR^9$ (kde q a R^9 odpovídají již uvedené definici), R^4 je vodík, (C_{1-4})alkyl nebo $–C(O)R^{14}$ (kde R^{14} je aminoskupina, hydroxy(C_{1-4})alkoxyskupina, 2–(dimethylamino)ethylaminoskupina, 4–methyl–1–piperazinyl, 2–(dimethylamino)ethyl-merkaptoskupina, 4–(methylsulfonylamino)anilin nebo 1H–tetrazol–5–ylaminoskupina) a R^5 je kyano, hydroxymethyl, 1H–tetrazol–5–yl, 4,5–dihydro–2–imidazolyl, 1–pyrrolidinyl-methyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl, 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl, $–C(O)R^{14}$ (kde R^{14} odpovídá definici uvedené výše), $–C(NH)R^{15}R^{16}$ (kde R^{15} a R^{16} jsou nezávisle vodík, (C_{1-4})alkyl nebo trifluor(C_{1-4})alkyl) nebo $–CH_2NR^{10}R^{17}$ (kde R^{10} odpovídá definici uvedené výše a R^{17} je vodík nebo (C_{1-4})alkyl); nebo R^3 je vodík nebo $–(CH_2)_qR^9$ (kde q a R^9 odpovídají již uvedené definici) a R^4 a R^5 jsou nezávisle di(C_{1-4})-alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl nebo hydroxymethyl;

R^6 je vodík, 2–karboxyethyl, 2–karbamoylethyl nebo 2–(C_{1-4})alkoxykarbonylethyl;

R^7 je vodík, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinyl-methyl, 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl nebo $–CH_2NR^{10}R^{17}$ (kde R^{10} a R^{17} odpovídají definici uvedené výše); a

R^8 je vodík, 2–karboxyethyl, 2–karbamoylethyl, 2–(C_{1-4})alkoxykarbonylethyl nebo $–NHR^{10}$ (kde R^{10} odpovídá definici uvedené výše); a farmaceuticky přijatelných solí, jednotlivých izomerů a směsí těchto izomerů, přičemž tento postup zahrnuje:

(a) reakci sloučeniny obecného vzorce XXVII:

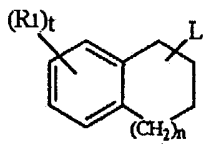


(XXVII)

kde n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I s dialkoxyacet-aldehydem v přítomnosti chemického redukčního činidla nebo za podmínek katalytické hydrogenace a pak působení kyseliny thiokyanaté čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II, ve kterém R^3, R^4 a R^5 jsou vodíky; nebo

(b) reakci sloučeniny obecného vzorce XXVII nebo její soli vzniklé přídavkem kyseliny, ve kterém n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I s kyselinou thiokyanatou a dihydroxyacetonem a následující působení kyseliny sírové na reakční směs čímž byla získána sloučenina obecného vzorce, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je hydroxymethyl; nebo

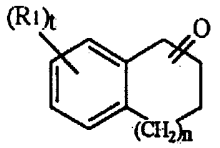
(c) reakci sloučeniny obecného vzorce XXV:



(XXV)

kde n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I s 1,2,4–triazol–4–ylaminem a pak sulfuraci na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce IV, ve kterém R^8 je aminoskupina; nebo

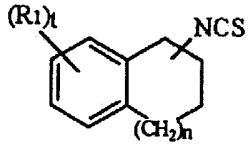
(d) reakci sloučeniny obecného vzorce XXX:



(XXX)

kde n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I s 2,2–dialkoxyethylaminem v přítomnosti chemického redukčního činidla nebo za podmínek katalytické hydrogenace a pak působení kyseliny thiokyanaté, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II, ve kterém R^3, R^4 a R^5 jsou vodíky; nebo

(e) reakci sloučeniny obecného vzorce XXXII:



(XXXII)

kde n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I s 2,2–dialkoxyethylaminem a pak působení kyselinou, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II, ve kterém R^3, R^4 a R^5 jsou vodíky; nebo

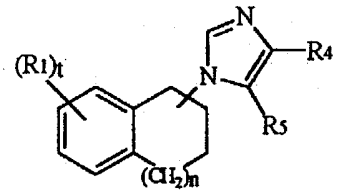
(f) reakci sloučeniny obecného vzorce XXXII s hydrochloridem aminoacetonitrilu a pak působení báze, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je aminoskupina; nebo

(g) reakci sloučeniny obecného vzorce XXXII s D–(+)–glukosaminem a pak oxidaci, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je formyl; nebo

(h) reakci sloučeniny obecného vzorce XXXII s hydrazidem $H_2NHNC(O)R^{34}$ (kde R^{34} je vodík, aminomethyl, (C_{1-4})alkylaminomethyl, di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl nebo 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl) nebo jeho chráněným derivátem a pak působení báze, a pokud je to nutné, odchránění,

čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce III, ve kterém R^6 je vodík a R^7 je vodík, aminomethyl, (C_{1-4})alkylaminomethyl, di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl nebo 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl; nebo

(i) reakci sloučeniny obecného vzorce XXXIII:



(XXXIII)

kde n, t a R^1, R^4 a R^5 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I, se silnou bází a pak sulfuraci, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3 je vodík;

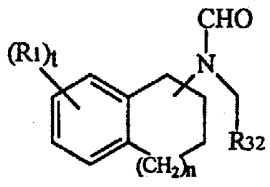
nebo

(j) reakci sloučeniny obecného vzorce XXXIII, ve kterém n, t a R^1, R^4 a R^5 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I, s L–$(CH_2)_qR^9$, kde L je odstupující skupina, q a R^9 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I a pak sulfuraci, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II a R^3 je $(CH_2)_qR^9$; nebo

(k) reakci sloučeniny obecného vzorce XXXIII, ve kterém R^4 a R^5 jsou vodíky a n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I, s aminoaryl– nebo alkylsulfonátem, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II a R^3 je amin; nebo

(l) alkylaci sloučeniny obecného vzorce XXXIII, ve kterém R^4 a R^5 jsou vodíky a n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I, vhodně N,N–disubstituovanou methylenamoniovou solí a pak sulfuraci, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II a R^3 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl nebo 4–morfolinylmethyl; nebo

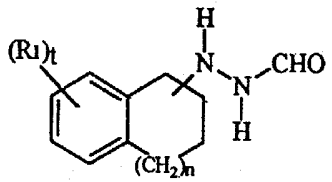
(m) reakci sloučeniny obecného vzorce XXXVIII:



(XXXVIII)

kde R^{32} je nitril nebo (C_{1-4})alkoxykarbonyl a n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I, s $R^{33}C(O)L$ a pak působení kyselinou thiokyanatou, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II, ve kterém R^3 je vodík, R^5 je nitril nebo (C_{1-4})alkoxykarbonyl a R^4 je vodík, (C_{1-4})alkoxykarbonyl nebo (C_{1-4})-alkyl; nebo

(n) reakci sloučeniny obecného vzorce XLV:



(XLV)

kde n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I, s izothiokyanátem a pak působení bází, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce IV, ve kterém R^8 je vodík; nebo

(o) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je hydroxymethyl, s $H_2N(O)R^{31}$ nebo s amoniovou solí NH_4^+ $^-OC(O)R^{31}$ (kde R^{31} je vodík, (C_{1-4})alkyl nebo trifluor(C_{1-4})alkyl), čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je formylaminomethyl, (C_{1-4})alkylkarbonylaminomethyl nebo trifluor(C_{1-4})alkylkarbonylaminomethyl, přičemž tato sloučenina může být nepovinně dále hydrolyzována na sůl sloučeniny obecného vzorce I vzniklou přídavkem kyseliny, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je aminomethyl; nebo

(p) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je hydroxymethyl, s močovinou, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je ureidomethyl; nebo

(q) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je nitril, s derivátem kyseliny azidovodíkové, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je 1H–tetrazol–5–yl; nebo

(r) redukci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je kyan, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je aminomethyl; nebo

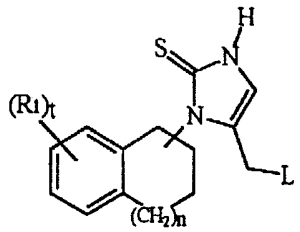
(s) hydrolýzu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je kyan, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je karbamoyl; nebo

(t) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je kyan, s ethylendiaminem, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je 4,5–dihydroimidazol–2–yl; nebo

(u) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je kyan, s $(CH_3)_2AlNR^{15}R^{16}$, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je $-C(NH)R^{15}R^{16}$, kde R^{15} a R^{16} odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I; nebo

(v) redukci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 nebo jak R^4 tak R^5 jsou ethoxykarbonyly, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 nebo jak R^4 tak R^5 jsou hydroxylmethyly; nebo

(w) převedení sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je hydroxymethyl na sloučeninu obecného vzorce LI:



(LI)

kde L je odstupující skupina a n, t a R^1 odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu" u sloučeniny obecného vzorce I a reakci sloučeniny obecného vzorce LI s aminem $HNR^{36}R^{37}$, kde R^{36} a R^{37} jsou nezávisle (C_{1-4})alkyl nebo dohromady $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ nebo $-(CH_2)_2-NR^{38}-(CH_2)_2-$, kde R^{38} je vodík nebo (C_{1-4})alkyl, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je aminomethyl, (C_{1-4})alkylaminomethyl, di(C_{1-4})-alkylaminomethyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl nebo 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl; nebo

(x) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 je formyl, s hydrochloridem hydroxylaminu a pak redukci, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^4 je aminomethyl; nebo

(y) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 je formyl, s aminem NH_2R^{10} v přítomnosti chemického redukčního činidla nebo za podmínek katalytické hydrogenace, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^4 je $-CH_2NHR^{10}$, kde R^{10} odpovídá definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I; nebo

(z) alkylaci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 je formyl, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^4 je 1–hydroxy(C_{1-4})alkyl; nebo

(aa) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^6 je amin nebo R^4, R^5 nebo R^8 je aminomethyl, s vhodně substituovaným amidinem, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^6 je $-NHC(NR^{11})NHR^{12}$ nebo R^4, R^5 nebo R^8 je $-CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$, kde R^{11} je vodík, acetyl nebo terc.–butoxykarbonyl a R^{12} je acetyl nebo terc.butoxykarbonyl; nebo

(bb) působení kyseliny na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^6 je $-NHC(NR^{11})NHR^{12}$, nebo R^4, R^5 nebo R^8 je $-CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$, kde R^{11} je vodík, acetyl nebo terc.–butoxykarbonyl a R^{12} je acetyl nebo terc.butoxykarbonyl, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^6 je $-NHC(NH)NH_2$ nebo R^4, R^5 nebo R^8 je $-CH_2NHC(NH)NH_2$; nebo

(cc) acylaci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^6 je amin nebo R^4, R^5 nebo R^8 je aminomethyl, vhodným acylačním činidlem, nebo chráněného derivátu, a, pokud je to nutné, odchránění, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^6 je $-NHR^{10}$ nebo R^4, R^5 nebo R^8 je $-CH_2NHR^{10}$, kde R^{10} je (C_{1-4})alkanoyl, trifluor(C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})-alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl nebo skupina vybraná z aroylu a heteroaroylu (přičemž aroyl a heteroaroyl jsou nepovinně dále substituovány jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z (C_{1-4})alkoxylu, kyanu, karboxylu a (C_{1-4})alkoxykarbonylu); nebo

(dd) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^6 je aminoskupina nebo R^4, R^5 nebo R^8 je aminomethyl, s (C_{1-4})alkylizokyanátem, čímž byla získána sloučenina obecného

vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^6 je $-NHR^{10}$ nebo R^4, R^5 nebo R^8 je $-CH_2NHR^{10}$, kde R^{10} je (C_{1-4})alkylkarbamoyl; nebo

(ee) alkylaci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4 a R^5 jsou vodíky, vhodně N,N–disubstituovanou methylenamoniovou solí, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3 a R^5 jsou vodíky a R^4 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl nebo 4–morfolinylmethyl; nebo

(ff) alkylaci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 je vodík a R^3 je jiné než vodík, vhodně N,N–disubstituovanou methylenamoniovou solí, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl nebo 4–morfolinylmethyl; nebo

(gg) chránění sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 je vodík, chránicí skupinou pro thioly, alkylaci vhodně N,N–disubstituovanou methylenamoniovou solí a odchránění, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl nebo 4–morfolinylmethyl, nebo, ve kterém R^3 je vodík a jak R^4 tak R^5 jsou di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl nebo 4–morfolinylmethyl; nebo

(hh) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 nebo jak R^4 tak R^5 jsou karboxyl, nebo její kyseliny s vhodným aminem nebo thiolem, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 nebo jak R^4 tak R^5 jsou 1H–tetrazol–5–ylkarbonyl, 2–(dimethylamino)ethylkarbamoyl, 4–methyl–1–piperazinylkarbonyl nebo 2–(dimethylamino)ethylmerkaptoskupina; nebo

(ii) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^6 nebo R^8 je vodík, s (C_{1-4})alkylakrylátem, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^6 nebo R^8 je 2–(C_{1-4})-alkoxykarbonylethyl; nebo

(jj) hydrolýzu sloučeniny obecného vzorce, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je (C_{1-4})-alkoxykarbonyl nebo skupina, která je dále substituovaná (C_{1-4})alkoxykarbonylem, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je karboxyl nebo skupina, která je dále substituovaná karboxylem; nebo

(kk) aminaci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je karboxyl nebo skupina, která je dále substituovaná karboxylem, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je karbamoyl nebo skupina, která je dále substituovaná karbamoylem; nebo

(ll) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je karboxyl nebo skupina, která je dále substituovaná karboxylem, s (C_{1-4})alkoholem, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je (C_{1-4})alkoxykarbonyl nebo skupina, která je dále substituovaná (C_{1-4})alkoxykarbonylem; nebo

(mm) demethylaci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 je methoxyl a/nebo ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je skupina vybraná z aroylu, heteroaroylu, aryl(C_{1-4})alkylu a heteroaryl-(C_{1-4})alkylu (kde aroyl, heteroaroyl, aryl a heteroaryl jsou dále substituovány jedním až dvěma methoxyly), čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 je hydroxyl a/nebo ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je skupina vybraná z aroylu, heteroaroylu, aryl(C_{1-4})alkylu a heteroaryl(C_{1-4})alkylu (kde aroyl, heteroaroyl, aryl a heteroaryl jsou dále substituovány jedním až dvěma hydroxyly); nebo

(nn) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5, R^6 nebo R^8 je $-NHR^{10}$ nebo R^4, R^5 nebo R^7 je $-CH_2NHR^{10}$, kde R^{10} je skupina vybraná z aroylu, heteroaroylu, aryl(C_{1-4})alkylu a heteroaryl(C_{1-4})alkylu (kde aroyl, heteroaroyl, aryl a heteroaryl jsou dále substituovány kyanem, s derivátem kyseliny azidovodíkové, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce I,

ve kterém R^{10} je skupina vybraná z aroylu, heteroaroylu, aryl(C_{1-4})alkylu a heteroaryl(C_{1-4})alkylu (kde aroyl, heteroaroyl, aryl a heteroaryl jsou dále substituovány 1H–tetrazol–5–ylem; nebo

(oo) reakci sloučeniny obecného vzorce I ve volné formě s farmaceuticky přijatelnou anorganickou nebo organickou kyselinou nebo bází, čímž byla získána farmaceuticky přijatelná sůl; nebo

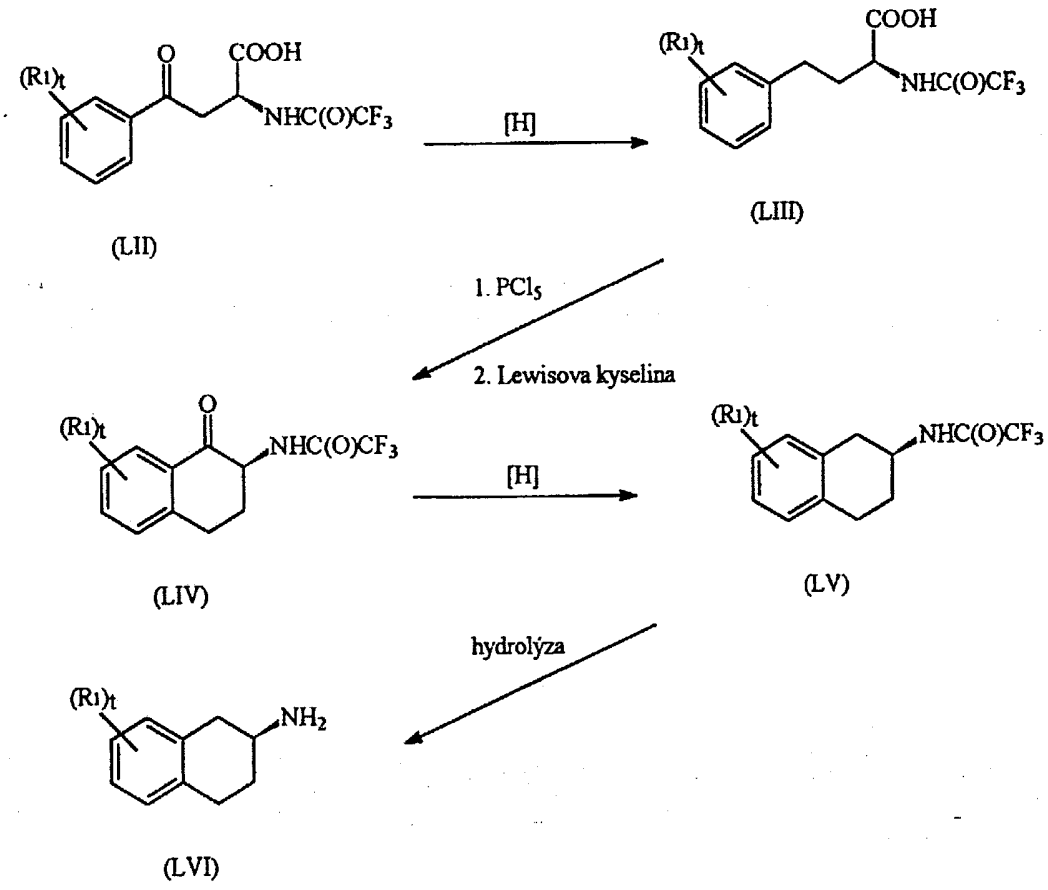
(pp) reakci sloučeniny obecného vzorce I ve formě soli vzniklé přídavkem kyseliny nebo báze s vhodnou bází nebo kyselinou, čímž byla získána volná kyselina nebo báze; nebo

(qq) oddělení jediného stereoizomeru ze směsi stereoizomerů sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce XXVII:

Preferovaný způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce XXVII, ve kterém n je 1 a amin je připojen v β–pozici, jako (S)–enantiomeru je vyobrazen na následujícím reakčním schématu 10:

Reakční schéma 10



kde t a R^1 odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu“ u sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce XXVII, ve kterém n je 1 a amin je připojen v β–pozici, se jako (S)–enantiomer (sloučenina obecného vzorce LVI) připravují tak, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce LV. Hydrolýza se provádí vodnou bází (např. monohydrát hydroxidu lithného, hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan draselný, atd., s výhodou monohydrát hydroxidu lithného) ve vhodném rozpouštědle, běžně v alkoholu (např. methanol, ethanol, izopropanol) a s výhodou v methanolu při 25 °C až 100 °C, s výhodou při teplotě varu a trvá 0,5 až 5 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce LV se připravují hydrogenolýzou sloučeniny obecného vzorce LIV. Hydrogenolýza se provádí ve dvou krocích a zahrnuje (i) hydrogenaci sloučeniny obecného vzorce LIV na příslušný 1–naftol a (ii) přidání kyseliny sírové a další pokračování hydrogenace na sloučeninu obecného vzorce LV. Hydrogenace sloučeniny obecného vzorce LIV na 1–naftol se provádí v přítomnosti vhodného katalyzátoru (např. Pearlmanův katalyzátor, palladium na uhlí, atd., s výhodou Pearlmanův katalyzátor) v kyselině octové nebo kyselině trifluoroctové, s výhodou v kyselině octové při přetlaku 6,895 kPa až 896,35 kPa a při 10 °C až 30 °C a trvá 0,5 až 4 hodiny. Hydrogenace 1–naftolu se provádí tak, že se přidá 1 až 10 ekvivalentů, s výhodou 4 až 6 ekvivalentů, kyseliny sírové nebo kyseliny chloristé a pokračuje se v hydrogenaci za stejných podmínek po dobu 3 až 120 hodin. Alternativně se hydrogenolýza provádí v jednom kroku, který zahrnuje hydrogenaci sloučeniny obecného vzorce LIV v přítomnosti vhodného katalyzátoru a kyseliny sírové nebo kyseliny chloristé v kyselině octové. Hydrogenolýza v jednom kroku se provádí při přetlaku 6,895 kPa a 896,35 kPa a při 10 °C až 30 °C a trvá 3 až 120 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce LIV se připravují ze sloučenin obecného vzorce LIII intramolekulární Friedelovou–Craftsovou reakcí. Reakce se provádí tak, že se převede sloučenina obecného vzorce LIII na příslušný chlorid kyseliny a na ten se působí Lewisovou kyselinou (např. chloridem hlinitým, fluorovodíkem, atd., s výhodou chloridem hlinitým), čímž se získá sloučenina obecného vzorce LIV. Převedení na chlorid kyseliny se provádí vhodným chloračním činidlem (např. chlorid fosforečný, chlorid thionylu, oxalyl chlorid, atd., s výhodou chlorid fosforečný) v methylenchloridu při 0 °C až 10 °C, s výhodou při 5 až 10 °C a trvá 0,5 až 2 hodiny. Působení Lewisovy kyseliny a výsledná cyklizace se provádí při 0 °C až 10 °C, s výhodou při 5 °C až 10 °C a trvá 1 až 3 hodiny. S výhodou je surový produkt izolován krystalizací ze směsi methanol/voda nebo izopropanol/voda a pak, pokud je to nutné, rekrystalizací ze směsi toluen/-heptan.

Sloučeniny obecného vzorce LIII se připravují tak, že se hydrogenolyzuje sloučenina obecného vzorce LII. Hydrogenolýza se provádí hydrogenací v přítomnosti vhodného katalyzátoru (např. 20% hydroxid palladnatý na uhlí (Pearlmanův katalyzátor), palladium na uhlí, atd., s výhodou Pearlmanův katalyzátor) a 1 až 5 ekvivalentů, s výhodou 1,5 až 2 ekvivalentů, kyseliny sírové v ledové kyselině octové při přetlaku 6,895 kPa až 413,7 kPa při 5 až 30 °C a trvá 2 až 48 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce LII se připravují Friedelovou–Craftsovou alkylací nepovinně substituovaného benzenu anhydridem kyseliny N–(trifluoracetyl)–L–asparagové. Alkylace se provádí v přítomnosti Lewisovy kyseliny (např. chlorid hlinitý, chlorid cínatý, fluorovodík, atd., s výhodou chlorid hlinitý) ve vhodném rozpouštědle (např. methylenchlorid, atd. s výhodou methylenchlorid) při 25 °C až 40 °C, s výhodou při teplotě varu rozpouštědla a trvá 2 až 5 hodin.

Anhydrid kyseliny N–(trifluoracetyl)–L–asparagové se připravuje tak, že se nechá reagovat kyselina L–asparagová s anhydridem kyseliny trifluoroctové. Reakce je velmi exotermní a pokud se použije více než 100 g reaktantů, musí se provádět tak, aby byl vývin tepla pod kontrolou. Například běžným způsobem provedení reakce je zahřívání 2 až 4 ekvivalentů, s výhodou 2,3 až 2,5 ekvivalentů anhydridu kyseliny trifluoroctové na 30 °C až 40 °C, s výhodou k varu, a přidání 1 ekvivalentu kyseliny L–asparagové takovou rychlostí, aby reakce snadno probíhala, ale vyvinuté teplo se spotřebovalo na zahřívání k varu. S výhodou se kyselina L–asparagová přidává k anhydridu kyseliny trifluoroctové jako roztok v kyselině trifluoroctové během 30 až 60 minut.

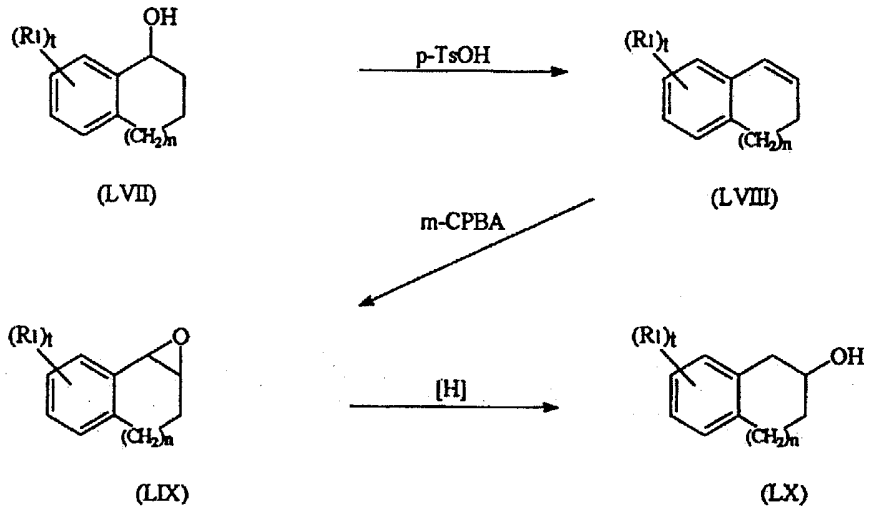
Postupem vyobrazeným v reakčním schématu 13, s tím rozdílem, že D–asparagová kyselina byla nahrazena kyselinou L–asparagovou, byl připraven (R)–enantiomer sloučeniny obecného vzorce LVI. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v reakčním schématu 12 jsou popsány dále v příkladu 6.

Sloučeniny obecného vzorce XXIV:

Sloučeniny obecného vzorce XXIV se připravují tak, že se redukuje příslušná sloučenina obecného vzorce XXX. Redukce se provádí chemickým redukčním činidlem jako je tetrahydridoboritan sodný ve vhodném rozpouštědle, běžně v alkoholu (např. ethanol, methanol, izopropanol, jakákoliv přiměřená směs vhodných alkoholů, atd.) nebo tetrahydridohlinitan lithný (LAH) ve vhodném rozpouštědle (např. diethylether, THF, 1,2–dimethoxyethan, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.) při 0 °C až 80 °C a trvá 1 až 2 hodiny (další podrobnosti viz dále příklad 1).

Alternativní způsob přípravy sloučenin obecného vzorce XXIV, ve kterém n je 0 nebo 1 a hydroxyl je připojen v pozici β, je vyobrazen na následujícím reakčním schématu 11:

Reakční schéma 11



kde n je 0 nebo 1 a t a R^1 odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu“ u sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce XXIV, ve kterém n je 0 nebo 1 a hydroxyl je připojen v pozici β (sloučenina obecného vzorce LX), se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce LVIII s 3–chlorperoxybenzoovou kyselinou (m–CPBA) na epoxid obecného vzorce LIX, který se pak redukuje na odpovídající β–alkohol. Reakce s m–CPBA se provádí ve vhodném rozpouštědle (např. benzen, methylenchlorid, chloroform, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.) při 0 °C až 20 °C, s výhodou při 0 °C, a trvá 0,5 až 5 hodin. Redukce epoxidu se provádí za podmínek katalytické hydrogenace (např. H_2, 10% palladium na uhlí, atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. ethylacetát, ethanol, izopropanol, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.).

Sloučeniny obecného vzorce LVIII se připravují tak, že se nechá reagovat α–alkohol obecného vzorce LVII s kyselinou p–toluensulfonovou ve vhodném rozpouštědle (např. benzen, toluen, dichlorethan, methylenchlorid, atd.) při 20 °C až 110 °C, běžně při 60 °C až 100 °C a s výhodou při 80 °C, po dobu 1 až 5 hodin. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto a předešlých odstavcích jsou popsány dále v příkladu 2.

Sloučeniny obecného vzorce I se připravují ve formě jednotlivých stereoizomerů z jednotlivých stereoizomerů výchozích látek. Výchozí látky se připravují jako jednotlivé stereoizomery jakou-

koliv technikou štěpení popsanou výše nebo jakýmkoliv způsobem známým odborníkům. Například sloučeniny obecného vzorce XXIV se připravují jako jednotlivé stereoizomery pomocí kinetického enzymatického štěpení vhodným enzymem (např. vepřová pankreatická lipáza, candida cylindracea, pancreatin, atd.).

Alternativně se některé výchozí látky ve způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I připravují chirální syntézou. Například, sloučeniny obecného vzorce XXIV se připravují ve formě jednotlivých stereoizomerů chirální redukcí příslušné sloučeniny obecného vzorce XXX. Sloučeniny obecného vzorce XXIV, ve kterém je hydroxyl připojen v α pozici, se připravují jako (R)–enantiomer tak, že se redukuje příslušná sloučenina obecného vzorce XXX boranem v přítomnosti (S)–1–aza–2–boro–3–oxa–4,4–difenyl[3.3.0]bicyklooktanu v THF. Podobně (S)–enantiomer se připravuje tak, že se redukuje sloučenina obecného vzorce XXX v přítomnosti (R)–1–aza–2–boro–3–oxa–4,4–difenyl[3.3.0]bicyklooktanu.

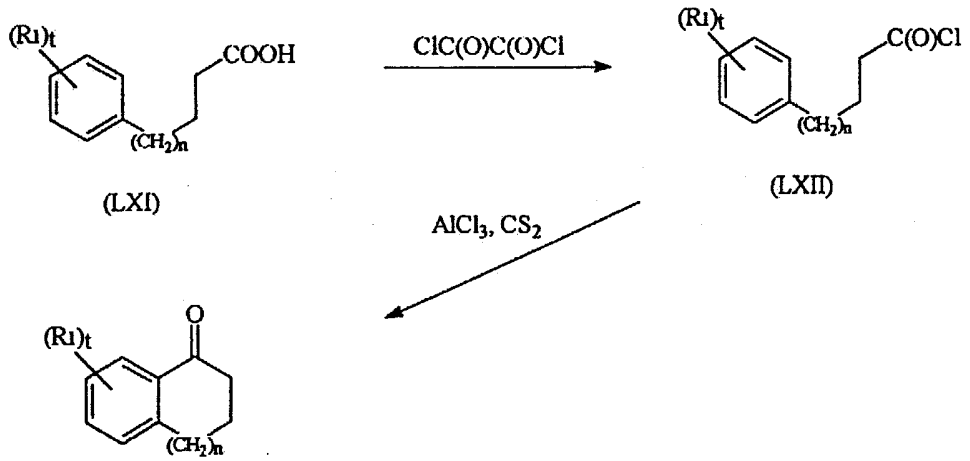
Sloučeniny obecného vzorce XXIV, ve kterém je hydroxyl připojen v β pozici, se připravují jako (R)–enantiomer tak, že se redukuje příslušná sloučenina obecného vzorce (XXX) tetrahydridohlinitanem lithným v přítomnosti (1R,2S)–N–methylefedrinu a 2–ethylaminopyridinu. Reakce se provádí v diethyletheru při –78 °C až –65 °C, s výhodou při –78 °C, a trvá 2 až 3 hodiny (další podrobnosti viz dále příklad 3). Podobně (S)–enantiomer se připravuje tak, že se redukuje sloučenina obecného vzorce XXX v přítomnosti (1S,2R)–N–methylefedrinu a 2–ethylaminopyridinu.

Sloučeniny obecného vzorce XXX:

Sloučeniny obecného vzorce XXX jsou komerčně dostupné nebo je odborníci na danou problematiku snadno připraví. Například, vhodné sloučeniny obecného vzorce XXX se připravují oxidací dostupné sloučeniny obecného vzorce XXIV. Oxidace sloučeniny obecného vzorce XXIV se provádí vhodným oxidačním činidlem (např. Dess–Martinovo činidlo) ve vhodném rozpouštědle (např. THF, methylenchlorid, atd.) při 20 °C až 50 °C.

Sloučeniny obecného vzorce XXX, ve kterém n je 0 nebo 1 a karbonylová skupina je připojena v α pozici jsou vyobrazeny na následujícím reakčním schématu 12:

Reakční schéma 12



kde n je 0 nebo 1 a t a R^1 odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu“ u sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce XXX, ve kterém n je 0 nebo 1 a karbonylová skupina je připojena v pozici α (sloučenina obecného vzorce LXIII), se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce LXII s Lewisovou kyselinou (např. chloridem hlinitým, bromidem hlinitým, fluoridem boritým, fluorovodíkem, atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. methylenchlorid, sulfid uhličitý, nitrobenzen, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.). Reakce se provádí v přítomnosti sulfidu uhličitého při 20 °C až 45 °C, běžně při 30 °C až 45 °C a s výhodou při 45 °C, a trvá 1 až 8 hodin.

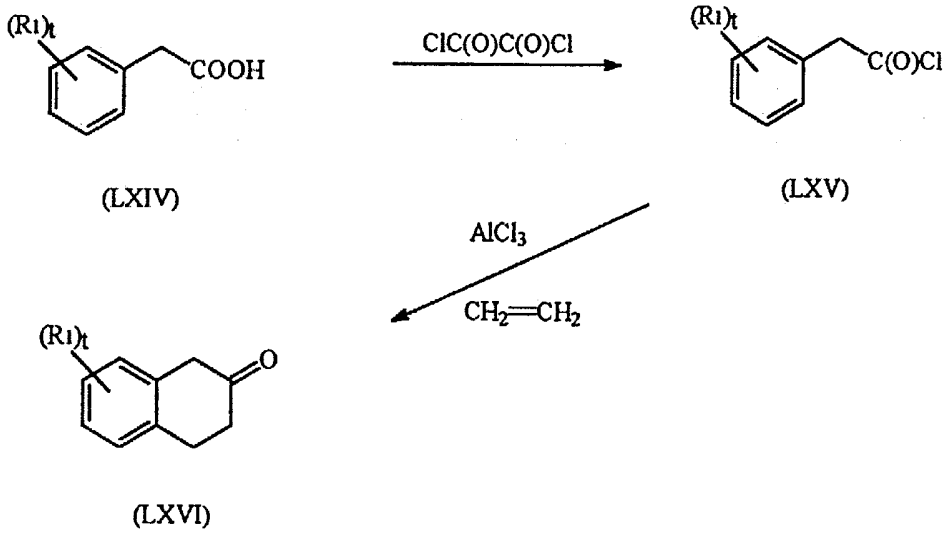
Sloučeniny obecného vzorce LXII se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce LXI s chloračním činidlem (např. oxalylchloridem, thionylchloridem, chlorid fosforečný, atd., s výhodou oxalylchlorid) ve vhodném rozpouštědle (např. methylenchlorid, dichlorethan, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.) při 20 °C až 40 °C, běžně při 10 °C až 30 °C a s výhodou při 20 °C, a trvá 2 až 18 hodin. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto a předešlých odstavcích jsou popsány dále v příkladu 1.

Sloučeniny obecného vzorce LXI, ve kterém n je 0, se připravují tak, že se nechá reagovat nepovinně substituovaný brom– nebo jodbenzen s ethylakrylátem ve vhodném rozpouštědle (např. DMF, dimethylacetamid, DMPU, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.), pak se redukuje a hydrolyzuje. Reakce s ethylakrylátem se provádí v přítomnosti vhodného palladiového katalyzátoru (např. bis(trifenylfosfinpalladium(II)chlorid)) při 70 °C až 110 °C, běžně 80 °C až 100 °C a s výhodou při 90 °C, a trvá 4 až 72 hodin. Redukce se provádí standardním způsobem za podmínek katalytické hydrogenace. Hydrolýza se provádí vodnou bází nebo kyselinou ve vhodném rozpouštědle (např. vodný hydroxid sodný v ethanolu, vodná kyselina sírová v dioxanu, atd.).

Podobně, sloučeniny obecného vzorce LXI, ve kterém n je 1, se připravují tak, že se nechá reagovat nepovinně substituovaný brom– nebo jodbenzen s 3–butin–1–olem ve vhodném rozpouštědle (např. DMF a triethylamin, atd.), redukuje se a oxiduje. Reakce s 3–butin–1–olem se provádí v přítomnosti vhodného palladiového katalyzátoru (např. bis(trifenylfosfinpalladium-(II)chlorid)) při 80 až 90 °C, s výhodou při 85 °C, a trvá 4 až 24 hodin. Následná redukce se provádí za podmínek katalytické hydrogenace. Oxidace se provádí vhodným oxidačním činidlem (např. dichroman draselný, manganistan draselný, atd.).

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce XXX, ve kterém n je 1 a karbonylová skupina je připojena v pozici β, je vyobrazen na následujícím reakčním schématu 13:

Reakční schéma 13



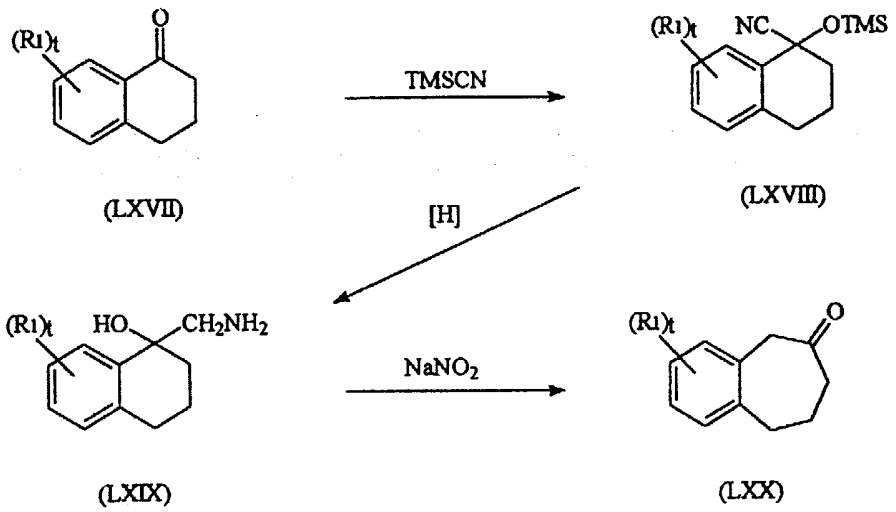
(LXIV) (LXV) (LXVI)

kde t a R^1 odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu“ u sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce XXX, ve kterém n je 1 a karbonylová skupina je připojena v pozici β (sloučenina obecného vzorce LXVI), se připravují tak, že se sloučenina obecného vzorce LXIV převedla na příslušný chlorid kyseliny (sloučenina obecného vzorce LXV) a ten se pak nechal reagovat s ethylenem v přítomnosti Lewisovy kyseliny (např. chlorid hlinitý, fluorid boritý, bromid hlinitý, atd.). Převedení na chlorid kyseliny se provádí vhodným chloračním činidlem (např. thionylchlorid, oxalylchlorid, chlorid fosforečný, atd.) ve vhodném rozpouštědle (např. methylenchlorid, dichlorethan, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.) při 20 °C až 40 °C, běžně při 20 °C až 30 °C a s výhodou při 20 °C, a trvá 2 až 18 hodin. Reakce s ethylenem se provádí ve vhodném rozpouštědle (např. methylenchlorid, sulfid uhličitý, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.) a to tak, že se přidal chlorid kyseliny k Lewisově kyselině takovou rychlostí, že teplota reakční směsi zůstala nižší než –40 °C, s výhodou nižší než –60 °C, a pak se tato směs probublávala plynným ethylenem po dob u0,1 až 0,5 hodiny při –78 °C až –40 °C, běžně –60 °C až –78 °C a s výhodou při –78 °C. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto odstavci jsou popsány dále v příkladu 3.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce XXX, ve kterém n je 2 a karbonylová skupina je připojena v pozici β, je vyobrazen na následujícím reakčním schématu 14:

Reakční schéma 14



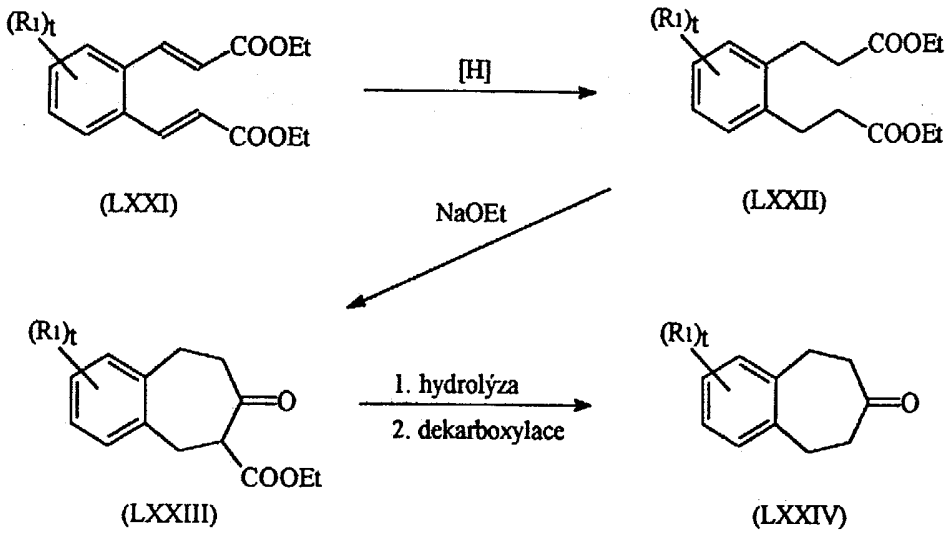
kde t a R^1 odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu“ u sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce XXX, ve kterém n je 2 a karbonylová skupina je připojena v pozici β (sloučenina obecného vzorce LXX), se připravují tak, že se sloučenina obecného vzorce LXIX nechá reagovat s dusitanem sodným ve vhodném rozpouštědle (např. kyselina octová – voda, kyselina trifluoroctová – voda, kyselina octová – ethanol, atd.). Reakce se provádí při –15 °C až 20 °C, běžně při –10 °C až 0 °C a s výhodou při 0 °C, a trvá 1 až 18 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce LXIX se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce LXVII s trimethylsilylnitrilem (TMSCN) a chloridem zinečnatým v substanci nebo ve vhodném rozpouštědle (např. methylenchlorid, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.) na sloučeninu obecného vzorce LXVIII a pak se redukuje. Reakce s TMSCN se provádí při 0 °C až 20 °C, běžně při 10 °C až 20 °C a s výhodou při 20 °C, a trvá 1 až 18 hodin. Redukce se provádí chemickým redukčním činidlem ve vhodném rozpouštědle. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto a předešlých odstavcích jsou popsány dále v příkladu 4.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce XXX, ve kterém n je 2 a karbonylová skupina je připojena v pozici γ, je vyobrazen na následujícím reakčním schématu 15:

Reakční schéma 15



kde t a R^1 odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu" u sloučeniny obecného vzorce I.

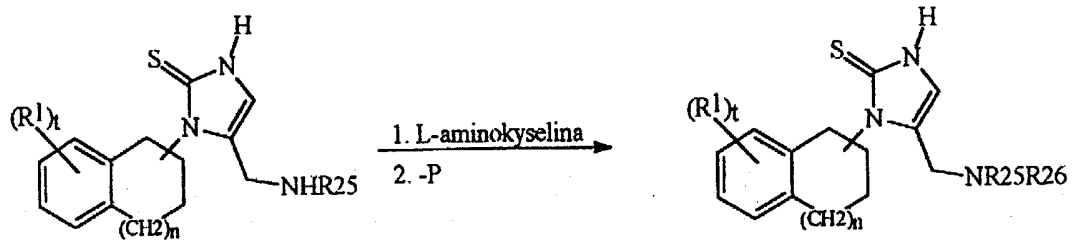
Sloučeniny obecného vzorce XXX, ve kterém n je 2 a karbonylová skupina je připojena v pozici γ (sloučenina obecného vzorce LXXIV), se připravují tak, že se sloučenina obecného vzorce LXXII nechá reagovat s ethoxidem sodným, čímž dojde k cyklizaci a vznikne sloučenina obecného vzorce LXXIII jejíž hydrolýzou se získá příslušná kyselina, která se dekarboxyluje. Reakce s ethoxidem sodným a následná cyklizace se provádí ve vhodném rozpouštědle (např. toluen, ethanol, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.) při 80 °C až 110 °C, běžně při 90 °C až 110 °C a s výhodou při 100 °C, a trvá 3 až 18 hodin. Hydrolýza se provádí zahříváním ve vodné bázi nebo kyselině. Dekarboxylace se provádí zahříváním na 80 °C až 125 °C, běžně 90 °C až 110 °C a s výhodou při 100 °C a trvá 4 až 8 hodin. Sloučeniny obecného vzorce LXXII se připravují tak, že se redukuje sloučenina obecného vzorce LXXI. Redukce se provádí za podmínek katalytické hydrogenace (např. H_2, 10% palladium na uhlí, atd.).

Sloučeniny obecného vzorce LXXI se připravují tak, že se nechá reagovat nepovinně substituovaný dibrom– nebo dijodbenzen s ethylakrylátem. Reakce s ethylakrylátem se provádí v přítomnosti vhodného palladiového katalyzátoru (např. bis(trifenylfosfinpalladium(II)chlorid), atd.) a ve vhodném rozpouštědle (např. DMF, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.) při 75 °C až 130 °C, běžně 85 °C až 105 °C a s výhodou při 95 °C, a trvá 72 až 168 hodin. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v tomto a předcházejících odstavcích jsou popsány dále v příkladu 5.

Příprava sloučenin obecného vzorce V:

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce V, ve kterém R^{18} je skupina obecného vzorce VI, ve kterém R^{21} je $-CH_2NR^{25}R^{26}$, je vyobrazen na následujícím reakčním schématu 16:

Reakční schéma 16



(LXXV) (LXXVI)

kde n, t, R^1, R^{25} a R^{26} odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu" u sloučeniny obecného vzorce V.

Sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém R^{18} je skupina obecného vzorce VI, ve kterém R^{21} je $-CH_2R^{25}R^{26}$ (sloučenina obecného vzorce LXXVI), se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XX, ve kterém R^5 je $-CH_2NHR^{25}$ (sloučenina obecného vzorce LXXV), s chráněným derivátem L–aminokyseliny ve vhodném rozpouštědle (např. DMF, methylenchlorid, THF, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.) a pak se odstraní všechny chránicí skupiny. Reakce s L–aminokyselinou se provádí v přítomnosti báze, která není nukleofilní (např. DIEA, N,N–dicyklohexylmethylamin, atd.) a spojovacího činidla pro peptidy (např. PyBOP, 1–benzotriazolyltris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfát, N,N–dicyklohexylkarbodiimid, bromtris(1–pyrrolidinyl)–fosfoniumhexafluorofosfát, atd.) při 20 °C až 80 °C, s výhodou při 20 °C, a trvá 8 až 24 hodin (další podrobnosti viz dále příklad 51).

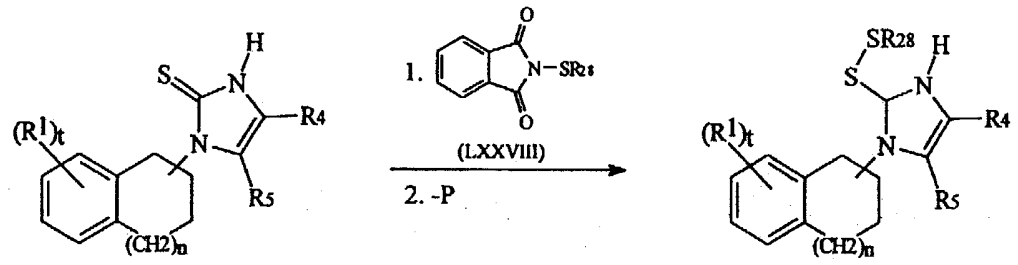
Chráněná L–aminokyselina se připravuje tak, že se nechá reagovat vhodná L–aminokyselina s vhodným chránicím činidlem (např. di–terc.–butyldikarbonát, 9–fluorenylmethylsukcinimidylkarbonát, atd.). Například, chráněný derivát L–lysinu se připravuje tak, že se nechá reagovat L–lysin s di–terc.–butyldikarbonátem ve vhodném rozpouštědle (např. THF, DMF, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.). Reakce se provádí při 0 °C až 20 °C, s výhodou při 20 °C, a trvá 8 až 48 hodin. Odstranění chránicích skupin se provádí kyselou hydrolýzou (např. 15% chlorovodík) ve vhodném rozpouštědle (např. ethylacetát, 1,2–dimethoxyethan, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.). 9–Fluorenylmethylsukcinimidylkarbonátové chránicí skupiny lze odstranit piperidinem v DMF. Karbobenzyloxy chránicí skupiny lze odstranit hydrogenací na palladiu na uhlí.

Stejným postupem byly ze sloučenin obecného vzorce XX, ve kterém R^4 je $-CH_2NHR^{25}$, připraveny sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém R^{18} je skupina obecného vzorce VI, ve kterém R^{20} je $-CH_2NHR^{25}R^{26}$. Ze sloučenin obecného vzorce XX, ve kterém R^5 je $-NHR^{25}$ byly připraveny sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém R^{18} je skupina obecného vzorce VI, ve kterém R^{21} je $-NHR^{25}R^{26}$. Ze sloučenin obecného vzorce XXI, ve kterém R^7 je $-CH_2NHR^{25}$ byly připraveny sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém R^{18} je skupina obecného vzorce VII, ve kterém R^{23} je $-CH_2NHR^{25}R^{26}$. Ze sloučenin obecného vzorce XX, ve kterém R^3 je $-NHR^{25}$ byly připraveny sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém R^{18} je skupina obecného vzorce VI, ve kterém R^{19} je $-NHR^{25}R^{26}$. Ze sloučenin obecného vzorce XXII, ve kterém R^8 je $-NHR^{25}$ byly připraveny sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém R^{18} je skupina obecného vzorce VIII, ve kterém R^{15} je $-NHR^{25}R^{26}$.

Příprava sloučenin obecného vzorce IX:

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce IX, ve kterém R^{27} je skupina obecného vzorce X, je vyobrazen na následujícím reakčním schématu 17:

Reakční schéma 17



(LXXVII) (LXXIX)

kde n, t, R^1 a R^{28} odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu" u sloučeniny obecného vzorce IX.

Sloučeniny obecného vzorce IX, ve kterém R^{27} je skupina obecného vzorce X, (sloučenina obecného vzorce LXXIX), se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XX, ve kterém R^3 je vodík (sloučenina obecného vzorce LXXVII), se sloučeninou obecného vzorce LXXVIII, nebo jejím chráněným derivátem, ve vhodném rozpouštědle (např. ethylacetát, ethylendichlorid, THF, jakákoliv přiměřená směs vhodných rozpouštědel, atd.) a pak se odstraní všechny chránicí skupiny. Reakce se sloučeninou obecného vzorce LXXVIII se provádí při 20 °C až 110 °C, s výhodou při 80 °C, po dobu 1 až 4 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce LXXVIII se připravují tak, že se nechá reagovat X–SR^{28}, kde X je halogen, nebo jeho chráněný derivát, s ftalimidem draselným ve vhodném rozpouštědle (např. ethylendichlorid, tetrachlormethan, 1,1,1,2,–tetrachlorethan, atd.). Reakce se provádí při –30 °C až 20 °C, s výhodou při –20 °C, a trvá 1 až 3 hodiny. X–SR^{28} odborník v této problematice snadno připraví. Například X–SR^{28}, kde X je brom a R^{28} je 2–terc.–butoxykarbonyl–2–(terc.–butyloxykarbonylamino)–ethyl, se připravuje tak, že se nechá reagovat N–(terc.–butoxykarbonyl)cystin s bromem ve vhodném rozpouštědle (např. dichlormethan, atd.). Reakce se provádí při –40 °C až 20 °C, s výhodou při –23 °C, a trvá 1 až 3 hodiny. Další podrobnosti o reakčních krocích popsaných v reakčním schématu 17 jsou popsány dále v příkladu 52.

Stejným postupem byly ze sloučenin obecného vzorce XXI připraveny sloučeniny obecného vzorce IX, ve kterém R^{27} je skupina obecného vzorce XI. Ze sloučenin obecného vzorce XXII, ve kterém R^8 je vodík, byly připraveny sloučeniny obecného vzorce IX, ve kterém R^{27} je skupina obecného vzorce XII.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5,6–difluor–1–hydroxyindan

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XXIV, ve kterém n je 0, t je 2 a R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 6–.

3–(3,4–difluorfenyl)propionová kyselina (80,0 g, 0,43 mol) byla rozpuštěna ve 3 kapkách DMF a 350 ml methylenchloridu. Pak byl přidán oxalylchlorid (75 ml, 0,860 mol) a vzniklá reakční směs byla míchána za laboratorní teploty pod dusíkovou atmosférou po dobu 3 hodin. Přebytek

oxalylchloridu byl odpařen a odparek byl kodestilován dvakrát s 200 ml tetrachlormethanu, čímž bylo získáno 95,0 g odparku ve formě oleje.

Chlorid hlinitý (200 g) byl suspendován v 800 ml sirouhlíku a suspenze byla ochlazena na 0 °C. Roztok odparku ve 300 ml sirouhlíku byl k suspenzi přidán během 20 minut a směs byla míchána při zahřívání k varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Směs byla nalita do 2 kg drceného ledu a vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (3 x 300 ml). Sirouhlíková vrstva a ethylacetátový extrakt byly vysušeny síranem hořečnatým, přefiltrovány a pak spojeny. Rozpouštědla byla odstraněna odpařením a odparek byl krystalizován z izopropyletheru na 54,3 g 5,6–difluorindan–1–onu ve formě pevné látky. Matečné louhy byly čištěny kolonovou chromatografií na silikagelu (eluce: 10% ethylacetát / hexan), čímž bylo získáno dalších 5,2 g 5,6–difluorindan–1–onu.

5,6–difluorindan–1–on (59,3 g, 0,353 mol) byl rozpuštěn v 1 l ethanolu a byl přidán tetrahydridoboritan sodný (6,68 g, 0,176 mol). Reakční směs byla míchána po dobu 48 hodin a pak byl za sníženého tlaku odpařen ethanol. Odparek byl rozdělen mezi vodu a diethylether a směs byla okyselena 1 N kyselinou chlorovodíkovou. Směs byla vysušena síranem hořečnatým a přefiltrována. Rozpouštědla byla odpařena, čímž byl získán 5,6–difluor–1–hydroxyindan (59,8 g) ve formě oleje.

Stejným postupem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než 3–(3,4–difluorfenyl)propionová kyselina, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce XXIV:

z 3–(3,5–difluorfenyl)propionové kyseliny byl získán 5,7–difluor–1–hydroxyindan o teplotě tání 102 °C až 103 °C;

z 4–(2,4–difluorfenyl)butanové kyseliny byl získán 5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–1–hydroxynaftalen ve formě oleje;

z 4–(3,4–difluorfenyl)butanové kyseliny byl získán 6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–1–hydroxynaftalen ve formě oleje;

z 4–(4–fluorfenyl)butanové kyseliny byl získán 7–fluor–1,2,3,4–tetrahydro–1–hydroxynaftalen ve formě oleje;

z 4–(3–fluorfenyl)butanové kyseliny byl získán 6–fluor–1,2,3,4–tetrahydro–1–hydroxynaftalen ve formě oleje; a

z 4–(3,5–difluorfenyl)butanové kyseliny byl získán 6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–1–hydroxynaftalen o teplotě tání 102 °C až 103 °C.

Příklad 2

5,6–difluor–2–hydroxyindan

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XXIV, ve kterém n je 0, t je 2 a R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 6–.

5,6–difluor–1–hydroxyindan (59,8 g, 356 mol), připravený postupem popsaným v příkladu 1, byl rozpuštěn v 600 ml benzenu a byl přidán monohydrát p–toluensulfonové kyseliny (3,36 g, 17,66 mol). Směs byla zahřáta na 120 °C, po dobu 2 hodin destilována a pak ponechána vychladnout na laboratorní teplotu. Byl přidán nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a benzenová vrstva byla vysušena síranem hořečnatým. Benzenová vrstva pak byla přefiltrována a filtrační koláč byl promyt diethyletherem.

Směs benzen / diethylether byla ochlazena na 0 °C a během 15 minut byla přidána m–CPBA (75,5 g, 0,35 mol). Směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 5 hodin. Diethylether byl odstraněn na rotační odparce, bylo přidáno 400 ml methylenchloridu a vzniklá směs byla míchána po dobu 2 hodin. Pak byla přidána další m–CPBA (30,0 g, 0,14 mol) a vzniklá směs byla míchána po dobu 2 hodin. Směs byla ochlazena na 0 °C a pak byl přidán jodid draselný (45 g) ve 150 ml vody. Směs byla míchána po dobu 15 minut a pak byl přidán thiosíran sodný (40 g) ve 150 ml vody. Destilací na Kugelrohru (teplota varu 60 °C až 90 °C při 0,1 mm) bylo získáno 30 g surového 1,2–epoxy–5,6–difluorindanu ve formě oleje.

Surový 1,2–epoxy–5,6–difluorindan (4,5 g) byl rozpuštěn ve 100 ml ethanolu a hydrogenován na 10% palladiu na uhlí (450 mg) po dobu 15 hodin. Směs byla přefiltrována a odpařena, čímž byl získán 5,6–difluor–2–hydroxyindan (2,72 g, 15,9 mmol) o teplotě tání 57 °C až 58 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než 5,6–difluor–1–hydroxyindan, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce XXIV:

z 5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–1–hydroxynaftalenu byl získán 5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen o teplotě tání 93 až 94 °C;

z 4,6–difluor–1–hydroxyindanu byl získán 4,6–difluor–2–hydroxyindan o teplotě tání 52 až 56 °C;

z 6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–1–hydroxynaftalenu byl získán 6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen ve formě oleje; a

z 6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–1–hydroxynaftalenu byl získán 6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen.

Příklad 3

(R)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XXIV, ve kterém t je 2 a R^+ je fluor, který je v pozicích 5– a 7–.

Směs 3,5–difluorfenyloctové kyseliny (100 g, 0,58 mmol) a thionylchloridu (13,7 M, 100 ml, 1,37 mol) byla míchána po dobu 15 hodin za laboratorní teploty. Odpařením byl získán 3,5–difluorfenylacetylchlorid ve formě olejovitého odparku. Míchaná suspenze chloridu hlinitého (154 g, 1,16 mmol) v 1 l methylenchloridu byla ochlazena na –65 °C a pak byl po kapkách přidán chlorid kyseliny ve 200 ml methylenchloridu tak, že teplota reakční směsi nepřesáhla –60 °C. Do vzniklé suspenze byl zaváděn ethylen velkou rychlostí po dobu 10 minut při –65 °C. Reakční směs byla ponechána ohřát během 2 hodin na 0 °C, ochlazena na –10 °C a pak bylo přidáno 500 ml vody. Organická vrstva byla oddělena, promyta 100 ml vodného roztoku chloridu sodného a vysušena síranem hořečnatým. Směs byla přefiltrována a filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku. Destilací odparku za sníženého tlaku (teplota varu 90 °C až 110 °C při 1,0 až 0,7 mm) byl získán čirý destilát. Redestilací (teplota varu 100 °C až 105 °C při 0,3 mm) byl získán 5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–on (73,56 g, 0,342 mol) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 46 °C.

Roztok (1R,2S)–N–methylefedrinu (81,3 g, 0,454 mol) v 1,2 l bezvodého diethyletheru byl přidán během 45 minut k tetrahydridohlinitanu lithnému (1,0 M v diethyletheru, 416 ml, 0,416 mol). Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny a ponechána vychladnout na laboratorní teplotu. Během 45 minut byl přidán roztok 2–ethylaminopyridinu

(110,7 g 0,907 mol) ve 100 ml bezvodého diethyletheru. Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny a pak vychlazena na –65 °C. Roztok 5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–onu (23,0 g, 0,107 mol) ve 100 ml diethyletheru byl přidán po kapkách tak, že reakční teplota nepřesáhla –60 °C. Směs byla míchána po dobu 3 hodin při teplotě –65 °C až –68 °C a pak bylo přidáno 100 ml methanolu tak, že reakční teplota nepřesáhla –60 °C. Směs byla míchána po dobu 10 minut při teplotě –65 °C až –68 °C, pak byla ponechána ohřát na –20 °C a byly přidány 3,0 l kyseliny chlorovodíkové (3 N) tak, že reakční teplota nepřesáhla 35 °C. Diethyletherová vrstva byla oddělena, promyta 200 ml nasyceného chloridu sodného a vysušena síranem hořečnatým. Směs byla přefiltrována a filtrát byl odpařen za sníženého tlaku. Krystalizací z 20 ml diethyletheru a 200 ml hexanu a vysušením za sníženého tlaku byl získán (R)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen (10,87 g, 0,05 mol), o teplotě tání 85 °C. $[\alpha]_D^{25} = +36,03°$ (c = 1,59, $CHCl_3$).

Stejným postupem jako v příkladu 3 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než 3,5–difluorfenyloctová kyselina, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce XXIV:

ze 3–fluorfenyloctové kyseliny byl získán (R)–7–fluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen o teplotě tání 59 °C až 61 °C, $[\alpha]_D^{25} = +48,8°$ (c = 2,0, $CHCl_3$);

ze 4–fluorfenyloctové kyseliny byl získán (R)–6–fluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen, $[\alpha]_D^{25} = +49,2°$ (c = 1,84, $CHCl_3$);

z fenyloctové kyseliny byl získán (R)–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen ve formě oleje, $[\alpha]_D^{25} = +62,2°$ (c = 1,6, $CHCl_3$); a

ze 3,4–difluorfenyloctové kyseliny byl získán (R)–6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen o teplotě tání 88 °C až 92 °C, $[\alpha]_D^{25} = +39,0°$ (c = 2,2, $CHCl_3$).

Stejným postupem jako v příkladu 3 s tím rozdílem, že (1R,2S)–N–methylefedrin byl nahrazen (1S,2R)–N–methylefedrinem, byl získán (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen o teplotě tání 84 °C až 85 °C, $[\alpha]_D^{25} = -37,4°$ (c = 2,6, $CHCl_3$).

Stejným postupem jako v příkladu 3 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než 3,5–difluorfenyloctová kyselina, a redukce byla provedena bez přítomnosti (1R,2S)–N–methylefedrinu nebo 2–ethylaminopyridinu, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce XXIV:

ze 4–bromfenyloctové kyseliny byl získán 6–brom–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen ve formě oleje;

ze 4–chlorfenyloctové kyseliny byl získán 6–chlor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen ve formě oleje;

ze 3–chlorfenyloctové kyseliny byl získán 7–chlor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen o teplotě tání 79 °C až 81 °C;

ze 3,5–dichlorfenyloctové kyseliny byl získán 5,7–dichlor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen o teplotě tání 84 °C až 86 °C;

ze 3,5–difluorfenyloctové kyseliny byl získán 5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen;

ze 3,4–difluorfenyloctové kyseliny byl získán 6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen;

ze 3,4–dichlorfenyloctové kyseliny byl získán 6,7–dichlor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen o teplotě tání 103 °C až 105 °C; a

ze 4–fluorfenyloctové kyseliny byl získán 6–fluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen.

Příklad 4

1,3–difluor–6,7,8,9–tetrahydro–6–hydroxy–5H–benzocyklohepten

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XXIV, ve kterém t je 2 a R^1 je fluor, který je v pozicích 1– a 3–.

Směs 5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–1–onu (4,0 g, 22,0 mmol), jodidu zinečnatého (22,0 mg, 68,9 mmol) a trimethylsilylkyanidu (3,23 ml, 24,2 mmol) byla míchána pod argonovou atmosférou za laboratorní teploty po dobu 18 hodin. TMSCN byl odpařen za sníženého tlaku a odparek (6,13 g) byl rozpuštěn ve 45 ml bezvodého diethyletheru. K roztoku byl přidán tetrahydridohlinitan lithný (1,0 M, 24,2 ml, 24,2 mmol) v diethyletheru takovou rychlostí, že byl udržován mírný var reakční směsi. Směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 1 hodiny a pak bylo postupně přidáno 0,84 ml vody, 0,84 ml 15% hydroxidu sodného a opět 1,63 ml vody. Vodná vrstva byla míchána po dobu 10 minut, přefiltrována a extrahována diethyletherem. Spojené extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny na 4,21 g odparku. Čištěním odparku „flash“ chromatografií (eluce: 10% methanol / methylenchlorid) byl získán 1–aminomethyl–5,7–difluor–1–hydroxy–1,2,3,4–tetrahydronaftalen (3,67 g, 17,2 mmol).

Směs 1–aminomethyl–5,7–difluor–1–hydroxy–1,2,3,4–tetrahydronaftalenu (3,58 g, 16,8 mmol) a dusitanu sodného (2,32 g, 33,6 mmol) v 8 ml kyseliny octové a 20 ml vody byla ochlazena na –5 °C a pak ponechána ohřát na laboratorní teplotu, při které byla míchána po dobu 18 hodin. Rozpouštědla byla odstraněna odpařením a 3,14 g odparku bylo čištěno „flash“ chromatografií (eluce: 50% hexan / methylenchlorid) čímž bylo získáno 1,8 g odparku. Směs čištěného odparku a $LiAlH_4$ (9,2 ml, 9,2 mmol) v THF byla míchána při 0 °C po dobu 18 hodin a pak bylo postupně přidáno 0,64 ml vody, 0,64 ml 15% hydroxidu sodného a opět 1,3 ml vody. THF vrstva byla vysušena síranem hořečnatým a odpařena na 1,8 g odparku. Čištěním „flash“ chromatografií (eluce: methylenchlorid) byl získán 1,3–difluor–6,7,8,9–tetrahydro–6–hydroxy–5H–benzocyklohepten (1,4 g, 7,06 mmol).

Příklad 5

1,3–difluor–6,7,8,9,–tetrahydro–7–hydroxy–5H–benzocyklohepten

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XXIV, ve kterém t je 2 a R^1 je fluor, který je v pozicích 1– a 3–.

Směs 1,2–dibrom–3,5–difluorbenzenu (24,7 g, 91,6 mmol), bis(trifenylfosfin)palladium(II)-chloridu (2,57 g, 3,66 mmol) a triethylaminu (51,0 ml, 366 mmol) ve 300 ml DMF byla míchána pod argonovou atmosférou při teplotě 85 °C po dobu 15 minut. Byl přidán hydrazinhydrát (366 µl, 7,54 mmol) a směs byla míchána po dobu dalších 10 minut. Byl přidán ethylakrylát (39,7 ml, 366 mmol) a směs byla míchána pod argonovou atmosférou při teplotě 85 °C po dobu 144 hodin. Rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku a odparek byl rozpuštěn v 1,0 l ethylacetátu. Ethylacetátový roztok byl třikrát promyt vodou a vysušen síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla byl získán surový ethyl–3–{3,5–difluor–2–[2–(ethoxykarbonyl)vinyl]-fenyl}akrylát (36 g).

Ethyl–3–{3,5–difluor–2–[2–(ethoxykarbonyl)vinyl]fenyl}akrylát (5,7 g, 18,4 mmol) ve 250 ml ethylacetátu byl hydrogenován při 413,7 kPa na 10% palladiu na uhlí (0,57 g) po dobu 4 hodin a pak byla směs přefiltrována přes křemelinu. Odpařením rozpouštědla byl získán ethyl–3–{3,5–difluor–2–[2–(ethoxykarbonyl)ethyl]fenyl}propionát (5,73 g, 22,4 mmol) ve formě bezbarvého oleje.

Do 400 ml toluenu byl přidán roztok terc.–butoxidu draselného (167 ml, 0,167 mol) v DMF a DMF byl odpařen. Byl přidán ethyl–3–{3,5–difluor–2–[2–(ethoxykarbonyl)ethyl]fenyl}propionát (5,65 g, 18,0 mmol) a vzniklá reakční směs byla míchána pod argonovou atmosférou při teplotě 100 °C po dobu 8 hodin. Směs byla ochlazena na 0 °C, okyselena 11,5 ml kyseliny octové, promyta třikrát vodou a vysušena síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla byla získána směs ethyl–1,3–difluor–6,7,8,9–tetrahydro–7–oxo–5H–benzo–cyklohepten–6–karboxylátu a ethyl–1,3–difluor–6,7,8,9–tetrahydro–7–oxo–5H–benzocyklohepten–8–karboxylátu (4,3 g).

Oba izomery (4,2 g) byly rozpuštěny ve 20 ml kyseliny octové a 10 ml kyseliny chlorovodíkové (9 N) a vzniklý roztok byl zahříván k varu pod zpětným chladičem po dobu 10 hodin. Směs byla ochlazena na laboratorní teplotu a extrahována diethyletherem (1 x 200 ml a pak 1 x 50 ml). Extrakty byly spojeny a smíchány se 120 ml 10% vodného roztoku uhličitanu sodného. Organické vrstvy byly vysušeny síranem hořečnatým a rozpouštědlo bylo odpařeno. Čištěním odparku „flash“ chromatografií (eluce: 50% methylenchlorid / hexan) byl získán 1,3–difluor–6,7,8,9–tetrahydro–5H–benzocyklohepten–7–on (1,5 g, 7,6 mmol).

1,3–difluor–6,7,8,9–tetrahydro–5H–benzocyklohepten–7–on (1,5 g, 7,6 mmol) byl rozpuštěn ve 30 ml suchého THF, roztok byl ochlazen na 0 °C pod argonovou atmosférou a během 2 minut byl přidán 1 M $LiAlH_4$ (7,5 ml, 7,5 mmol) v THF. Směs byla míchána při 0 °C po dobu 1 hodiny a pak bylo postupně přidáno 0,28 ml vody, 0,28 ml 15% hydroxidu sodného a opět 0,9 ml vody. Směs byla míchána po dobu 5 minut, přefiltrována, promyta ethylacetátem a vysušena síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědel byl získán 1,3–difluor–6,7,8,9–tetrahydro–7–hydroxy–5H–benzocyklohepten (1,55 g, 7,8 mmol) ve formě oleje.

Příklad 6

Hydrochlorid (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XXVII, ve kterém n je 1, t je 2 a R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7–.

(a) Anhydrid kyseliny trifluoroctové (7,7 kg, 5,3 l, 37,5 mol) byl zahřát k varu a během 30 minut byl k němu přidán roztok kyseliny L–asparagové (2,0 kg, 15,0 mol) v 9 l kyseliny trifluoroctové (připravený postupným zahříváním na 65 °C a mícháním po dobu 3 hodin). Směs pak byla destilována až bylo oddestilováno 9 l kyseliny trifluoroctové. Zbylá směs byla přidána pod dusíkovou atmosférou do 8 l studeného hexanu. Hexanová směs byla míchána po dobu 3 hodin za chlazení ledovou lázní, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a filtrační koláč byl promyt 25 l hexanu. Sušením do konstantní hmotnosti ve vakuové pícce při 50 °C pod proudem dusíku byl získán anhydrid N–(trifluoracetyl)–L–asparagové kyseliny (2,9 kg, 13,7 mol), o teplotě tání 140 °C až 141 °C. $[\alpha]_D$ –27,4° (c = 3,28, THF).

(b) Roztok 1,3–difluorbenzenu (2,3 kg, 20,0 mol) v 5 l methylenchloridu byl přidán ke směsi anhydridu N–(trifluoracetyl)–L–asparagové kyseliny (4,2 kg, 20,0 mol) a chloridu hlinitého (7,4 kg, 55,5 mol) ve 25 l methylenchloridu. Teplota reakční směsi byla postupně zvyšována během 1,5 hodiny a udržována při teplotě varu po dobu dalších 3 hodin. Směs pak byla ochlazena a za intenzivního míchání bylo přidáno 10 l vody a 20 l kyseliny chlorovodíkové (6 N). Methylenchloridová vrstva byla oddělena, promyta vodou a pak nasyceným roztokem chloridu sodného a těkavé látky byly odstraněny destilací za atmosférického tlaku.

Odparek byl rozpuštěn ve 40 l toluenu a 8 l těkavých látek bylo odstraněno destilací směsi za sníženého tlaku. Roztok byl zahřát na 50 °C a bylo přidáno 8 l hexanu. Směs byla ochlazena na 30 °C a bylo přidáno 90 l hexanu. Směs pak byla míchána při 25 °C po dobu 3 hodin, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a filtrační koláč byl promyt hexanem (3 x 10 l). Sušením do konstantní hmotnosti ve vakuové pícce za laboratorní teploty pod dusíkovou atmosférou byla získána (S)–2–[(trifluoracetyl)amino]–4–(2,4–difluorfenyl)–4–oxo–butanová kyselina (5,2 kg, 16,0 mol) o teplotě tání 82,4 °C až 84,0 °C. $[\alpha]_D$ +15,2° (c = 0,956, CH_3OH).

(c) Směs (S)–2–[(trifluoracetyl)amin]–4–(2,4–difluorfenyl)–4–oxobutanové kyseliny (4,8 kg, 14,7 mol) a aktivního uhlí, Darco®, (0,4 kg) v 5 l kyseliny octové byla míchána za laboratorní teploty po dobu 1 hodiny. Směs byla přefiltrována do Pearlmanova katalyzátoru (0,5 kg, 50% vlhkost) a filtr byl promyt 15 l ledové kyseliny octové. Kyselina sírová (1,2 l, 21,8 mol) v 1 l ledové kyseliny octové byla přefiltrována do reakční směsi a filtr byl promyt 2,8 l ledové kyseliny octové. Reakční nádoba byla třikrát kombinací tlaku a podtlaku promyta dusíkem a šestkrát vodíkem na přetlak 68,95 kPa. Směs byla intenzivně míchána pod vodíkem za atmosférického tlaku při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin. Reakční nádoba pak byla promyta dusíkem a směs byla přefiltrována na 4,6 kg trihydrátu octanu sodného. Filtr byl promyt 10 l ledové kyseliny octové. Kyselina octová byla ze směsi odstraněna destilací za sníženého tlaku.

Odparek byl rozdělen mezi 20 l methylenchloridu a 40 l vody. Vodná vrstva byla extrahována 10 l methylenchloridu a spojené methylenchloridové extrakty byly promyty 10 l vody. Methylenchloridová směs pak byla vysušena síranem sodným (10 kg) a přefiltrována. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a odparek byl rozpuštěn v 5 l methylenchloridu. Roztok byl pod dusíkovou atmosférou přidán do 15 l hexanu takovou rychlostí, že teplota hexanové směsi byla 0 °C až 5 °C. Směs byla ponechána stát po dobu 1 hodiny, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a filtrační koláč byl promyt 10 l hexanu. Vysušením do konstantní hmotnosti ve vakuové pícce za sníženého tlaku při teplotě 25 °C pod proudem dusíku byla získána (S)–2–[(trifluoracetyl)amino]–4–(2,4–difluorfenyl)butanová kyselina (3,3 kg, 10,4 mol) o teplotě tání 62 °C až 83,5 °C. Analyticky čistý vzorek měl teplotu tání 86 °C až 89 °C. $[\alpha]_D$ +6,8° (c = 0,995, CH_3OH).

(d) Suspenze chloridu fosforečného (2,2 kg, 10,6 mol) ve 12 l methylenchloridu byla ochlazena na 5 °C a během 20 minut k ní byla přidána (S)–4–(2,4–difluorfenyl)–2–[(trifluoracetyl)amino]-butanová kyselina (3,1 kg, 9,9 mol) ve 12 l methylenchloridu. Tenkovrstvou chromatografií alikvotních částí reakce ukončených methanolem bylo ověřeno, že butanová kyselina byla převedena na příslušný chlorid kyseliny.

Směs byla míchána po dobu 30 minut a pak byla přidána k suspenzi chloridu hlinitého (4,3 kg) v 38,8 l methylenchloridu takovou rychlostí, že teplota suspenze byla 1 °C až 5 °C. Reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny a pak byla přidána k 28 kg ledu a 5,3 kg koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs byla míchána po dobu 1 hodiny a byla ponechána ohřát na 20 °C.

Vodná vrstva byla oddělena a extrahována methylenchloridem (2 x 15 l). Methylenchloridová vrstva byla jednou promyta vodou a spojena s methylenchloridovými extrakty. Spojené methylenchloridové vrstvy pak byly promyty vodou. pH vodné fáze bylo pomocí vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného upraveno na hodnotu 6. Methylenchloridová vrstva byla promyta vodou a pak nasyceným roztokem chloridu sodného. Methylenchlorid byl vysušen síranem sodným a přefiltrován. Směs byla odpařena za atmosférického tlaku a odparek byl rozpuštěn v 15 l methanolu. Methanolový roztok byl destilován, aby byl odstraněn zbytkový methylenchlorid a pak bylo přidáno 9,9 l vody. Směs byla ohřáta na 56 °C, ponechána vychladnout na laboratorní teplotu a pak míchána po dobu 12 hodin. Získané krystaly byly odfiltrovány. Filtrační koláč byl promyt 15 l vody. Izolovaná látka byla vysušena do konstantní hmotnosti za sníženého tlaku při laboratorní teplotě pod proudem dusíku.

Látka byla rozpuštěna v 5 l toluenu při teplotě 90 °C a spojena s 10 l heptanu při teplotě 80 °C. Teplota směsi byla postupně během 1,5 hodiny snižována. Směs pak byla míchána při 5 °C po dobu 12 hodin, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a filtrační koláč byl promyt 15 l heptanu. Vysušením do konstantní hmotnosti za sníženého tlaku při laboratorní teplotě pod proudem dusíku byl získán (S)–5,7–difluor–2–[(trifluoroacetyl)amino]–3,4–dihydro–(2H)–naftalen–1–on (2,0 kg, 6,8 mol) o teplotě tání 142,4 °C až 144,6 °C. $[\alpha]_D$ –59,4° (c = 0,994, CH_3OH).

(e) Reakční nádoba obsahující směs (S)–5,7–difluor–2–[(trifluoracetyl)amino]–3,4–dihydro–(2H)–naftalen–1–onu (1,1 kg, 3,8 mol) a Pearlmanova katalyzátoru (0,55 kg, 50% vlhkost) v 11 l TFA byla kombinací tlak / vakuum osmkrát promyta dusíkem a pak osmkrát vodíkem na přetlak 75,85 kPa. Směs byla intenzivně míchána pod vodíkem (861,88 kPa) při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin. Tenkovrstvou chromatografií bylo ověřeno, že naftalen–1–on byl převeden na (S)–1–hydroxy–5,7–difluor–2–[(trifluoracetyl)amino]–3,4–dihydro–(2H)–naftalen.

(f) Byla přidána kyselina sírová (1,1 l, 19,4 mol) v 1 l TFA a vzniklá reakční směs byla míchána pod vodíkem (861,88 kPa) při laboratorní teplotě po dobu dalších 24 hodin. Reakční nádoba pak byla promyta dusíkem, směs byla přefiltrována přes křemelinu a filtr byl promyt 11 l TFA. Filtrát byl spojen s 2,8 kg trihydrátu octanu sodného a 80 l vody. Směs byla ochlazena na 10 °C, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a filtrační koláč byl promyt 10 l ledové vody. Vysušením byl získán (S)–5,7–difluor–2–[(trifluoracetyl)amino]–1,2,3,4–tetrahydronaftalen (0,8 kg, 2,9 mol) o teplotě tání 159,9 °C až 160,9 °C. $[\alpha]_D$ –56,0° (c = 1,01, CH_3OH).

(g) Monohydrát hydroxidu lithného (7,8 g, 0,2 mol) byl přidán do roztoku (S)–5,7–difluor–2–[(trifluoracetyl)amino]–1,2,3,4–tetrahydronaftalenu (20,8 g, 74,5 mmol) ve 187 ml methanolu a 21 ml vody. Směs byla míchána při zahřívání k varu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut a zředěna 200 ml methanolu. Zředěná směs pak byla spojena s 60 ml vody, 24,8 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 4,2 g aktivního uhlí, Darco®. Směs byla míchána po dobu 30 minut a přefiltrována přes křemelinu. Filtrát byl destilován dokud teplota v hlavě kolony nedosáhla 75 °C. Zbylá směs byla ponechána vychladnout a stát po dobu 60 hodin. Směs pak byla ochlazena ledovou lázní, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a filtrační koláč byl promyt vodou. Vysušením do konstantní hmotnosti za sníženého tlaku při laboratorní teplotě pod proudem dusíku byl získán hydrochlorid (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu (14,8 g, 67,6 mol) o teplotě tání >280 °C. $[\alpha]_D$ –66,2° (c = 0,162, CH_3OH).

Příklad 7

(R)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylmethansulfonát

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XXV, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7–, a L je mesyloxyskupina.

Směs (R)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalenu (59,0 g, 0,32 mol), připraveného postupem popsaným v příkladu 3, a triethylaminu (13,8 M, 74,2 ml, 0,53 mol) v 1,78 l diethyletheru byla ochlazena v lázni ze směsi methanol / led. Pod argonovou atmosférou byl během 5 až 10 minut přidán methansulfonylchlorid (12,9 M, 37,2 ml, 0,48 mol) a vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 18 hodin za laboratorní teploty. Pak byla směs rozdělena mezi vodu a ether a etherová vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována etherem. Spojené etherové vrstvy byly jednou promyty kyselinou chlorovodíkovou (1 N), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a byly vysušeny síranem hořečnatým. Po odpaření byl získán surový (R)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonát ve formě téměř bílé pevné látky (87,12 g) o teplotě tání 79 °C až 80 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = +16,77° (c = 2,0, $CHCl_3$).

Stejným postupem jako v příkladu 7 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než (R)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalen, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce XXV:

z 1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalenu byl získán 1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonát;

z (R)–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalenu byl získán (R)–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonát;

z (R)–5–fluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalenu byl získán (S)–5–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonát;

z (R)–6–fluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalenu byl získán (S)–6–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonát;

z (R)–7–fluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalenu byl získán (S)–7–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonát;

z 6,7–dichlor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalenu byl získán 6,7–dichlor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonát;

z (–)–6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalenu byl získán (–)–6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonát;

z 6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalenu byl získán 6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonát;

z (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalenu byl získán (R)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonát;

z 5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalenu byl získán 5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonát;

z 6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalenu byl získán 6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonát;

z (R)–6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxynaftalenu byl získán (S)–6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonát;

z 6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–2–hydroxy–7–methoxynaftalenu byl získán 6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–7–methoxynaftalen–2–yl methansulfonát;

z 2–hydroxyindanu byl získán indan–2–yl methansulfonát;

z 4,6–difluor–2–hydroxyindanu byl získán 4,6–difluorindan–2–yl methansulfonát;

z 5,6–difluor–2–hydroxyindanu byl získán 5,6–difluorindan–2–yl methansulfonát;

z 5,6–difluor–1–hydroxyindanu byl získán 5,6–difluorindan–1–yl methansulfonát;

z 5,7–difluor–1–hydroxyindanu byl získán 5,7–difluorindan–1–yl methansulfonát.

Příklad 8

Hydrochlorid (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XXVII, ve kterém n je 1, t je 2 a R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7–.

Směs (R)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonátu (54,0 g), připraveného postupem popsaným v příkladu 7, a azidu lithného (15,8 g, 0,322 mol) ve 400 ml DMF, byla míchána po dobu 16 hodin pod argonovou atmosférou při teplotě 50 °C. Reakce byla ukončena přídavkem 200 ml vody a vzniklá směs byla extrahována 1 l pentanu. Extrakt byl promyt 50 ml vody a vysušen síranem hořečnatým. Odpařením za sníženého tlaku při 35 °C byl získán surový (S)–2–azido–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen ve formě žlutého olejovitého odparku (59,8 g).

Odparek azidu byl rozpuštěn v 1,2 l ethylacetátu a hydrogenován na 10% palladiu na uhlí (6 g) po dobu 6 hodin, přičemž vodík byl vyměňován každou hodinu, aby byl odstraněn vznikající dusík. Směs pak byla filtrována přes křemelinu a pomícháním s roztokem chlorovodíku v etheru (1 N, 250 ml) byly získány krystaly, které byly po 4 hodinách odfiltrovány a promyty ethylacetátem. Odpařením zbylých rozpouštědel za sníženého tlaku byl získán hydrochlorid (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu (48,2 g, 0,22 mol) ve formě bílé látky o teplotě tání >280 °C. $[\alpha]_D^{25} = -60{,}15°$ (c = 2,7, CH_3OH).

Stejným postupem jako v příkladu 8 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než (R)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonát, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce XXVII:

z 1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonátu byl získán hydrochlorid 1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu o teplotě tání 239 °C až 242 °C;

z (R)–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonátu byl získán hydrochlorid (S)–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu o teplotě tání 241 °C až 244 °C;

z (R)–5–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonátu byl získán hydrochlorid (S)–5–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu o teplotě tání >280 °C;

z (R)–6–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonátu byl získán hydrochlorid (S)–6–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu o teplotě tání 264 °C až 265 °C;

z (R)–7–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonátu byl získán hydrochlorid (S)–7–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu o teplotě tání >280 °C;

z 6,7–dichlor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonátu byl získán hydrochlorid 6,7–dichlor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu o teplotě tání >280 °C;

z (–)–6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonátu byl získán hydrochlorid (–)–6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu;

z 6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonátu byl získán hydrochlorid 6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu;

z (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonátu byl získán hydrochlorid (R)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu o teplotě tání >280 °C;

z 5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonátu byl získán hydrochlorid 5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu;

z 6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonátu byl získán hydrochlorid 6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu;

z (R)–6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl methansulfonátu byl získán hydrochlorid (S)–6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu;

z 6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–7–methoxynaftalen–2–yl methansulfonátu byl získán hydrochlorid 6,8–difluor–7–methoxy–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu;

z 2–indan–2–yl methansulfonátu byl získán hydrochlorid indan–2–ylaminu;

z 4,6–difluorindan–2–yl methansulfonátu byl získán hydrochlorid 4,6–difluorindan–2–ylaminu;

z 5,6–difluorindan–2–yl methansulfonátu byl získán hydrochlorid 5,6–difluorindan–2–ylaminu o teplotě tání >280 °C;

z 5,6–difluorindan–1–yl methansulfonátu byl získán hydrochlorid 5,6–difluorindan–1–ylaminu; a

z 5,7–difluorindan–1–yl methansulfonátu byl získán hydrochlorid 5,7–difluorindan–1–ylaminu.

Příklad 9

5,7–difluor–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2, R^3, R^4 a R^5 jsou vodíky a R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7–.

Směs (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu (2,05 g, 11,2 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 8, a dimethoxyacetaldehydu (1,73 g, 13,1 mmol) v 50 ml ethanolu, byla hydrogenována na 10% palladiu na uhlí (500 mg) po dobu 18 hodin. Směs byla přefiltrována a odpařena. Odparek byl smíchán s thiokyanátem draselným (1,57 g, 16,2 mmol) ve 30 ml kyseliny chlorovodíkové (1 N) a 20 ml ethanolu a vzniklá reakční směs byla zahřívána na teplotu 70 až 80 °C po dobu 18 hodin. Směs byla ochlazena ledovou lázní, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány. Rekrystalizací ze směsi ethylacetát / hexan byl získán 1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion (1,27 g, 4,76 mmol), o teplotě tání 250 °C až 251 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 9 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylamin, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce I:

z 7–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán 1–(7–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 215 °C až 217 °C;

z 6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán 1–(6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 242 °C až 243 °C;

z 6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán 1–(6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 260 °C až 261 °C;

z 5–methoxy–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydro–5–methoxynaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 233 °C až 235 °C;

z 6–methoxy–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydro–6–methoxynaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 226 °C až 227 °C;

z 7–methoxy–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydro–7–methoxynaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 271 °C až 273 °C;

z 8–methoxy–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydro–8–methoxynaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 249 °C až 251 °C;

z 6,8–difluor–7–methoxy–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán 1–(6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydro–7–methoxynaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 228 °C až 230 °C;

z 5–methoxy–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–1–ylaminu byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydro–5–methoxynaftalen–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 176 °C až 177 °C;

z 6–methoxy–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–1–ylaminu byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydro–6–methoxynaftalen–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 190 °C až 192 °C;

z 7–methoxy–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–1–ylaminu byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydro–7–methoxynaftalen–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 142 až 143 °C;

z 4,6–difluorindan–2–ylaminu byl získán 1–(4,6–difluorindan–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 185 °C až 186 °C;

z 5,6–difluorindan–2–ylaminu byl získán 1–(5,6–difluorindan–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 255 °C až 257 °C;

z 5–methoxyindan–1–ylaminu byl získán 1–(5–methoxyindan–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 195 °C až 196 °C;

z (–)–4,6–difluorindan–1–ylaminu byl získán (+)–1–(4,6–difluorindan–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 191 °C až 193 °C;

z (+)–4,6–difluorindan–1–ylamin byl získán (–)–1–(4,6–difluorindan–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 181 °C až 191 °C;

z 5,6–difluorindan–1–ylaminu byl získán 1–(5,6–difluorindan–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 183 °C až 187 °C; a

z 5,7–difluorindan–1–ylaminu byl získán 1–(5,7–difluorindan–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 212 °C až 215 °C.

Příklad 10

(–)–6,7–difluor–2–izothiokyano–1,2,3,4–tetrahydronaftalen

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XXXII, ve kterém n je 1, t je 2 a R^1 je fluor, který je v pozicích 6– a 7–.

Směs (–)–6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu (0,56 g, 3,06 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 8, a 1,1'–thiokarbonyldiimidazolu (0,82 g, 4,59 mmol) v 15 ml ethylacetátu, byla míchána dokud reakce zcela neproběhla. Rozpouštědlo bylo odpařeno. Čištěním odparku kolonovou chromatografií na silikagelu (eluce: 5% aceton / methylenchlorid) byl získán (–)–6,7–difluor–2–izothiokyano–1,2,3,4–tetrahydronaftalen (0,55 g, 2,42 mmol). $[\alpha]_D^{25}$ –15,5° (c = 1,0, CH_3OH).

Stejným postupem jako v příkladu 10 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než (–)–6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylamin, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce XXXII:

z 1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán 2–izothiokyano–1,2,3,4–tetrahydronaftalen ve formě oleje; a

z (+)–6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán (+)–6,7–difluor–2–izothiokyano–1,2,3,4–tetrahydronaftalen o teplotě tání 206 až 207 °C.

Příklad 11

(–)–6,7–difluor–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2 a R^3, R^4 a R^5 jsou vodíky a R^1 je fluor, který je v pozicích 6– a 7–.

Směs (–)–6,7–difluor–2–izothiokyano–1,2,3,4–tetrahydronaftalenu (0,49 g, 2,2 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 10, a 2,2–dimethoxyethylaminu (0,23 g, 2,2 mmol) v DMF byla zahřívána na teplotu 85 °C pod argonovou atmosférou po dobu 2,5 hodiny. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a odparek byl rozpuštěn ve 2 až 3 ml ethanolu a 20 ml kyseliny chlorovodíkové (4 N). Roztok byl zahříván po dobu 48 hodin při teplotě 85 °C a po ochlazení byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a vysušeny. Čištěním kolonovou chromatografií na silikagelu (eluce: 3% methanol / methylenchlorid) byl získán (–)–6,7–difluor–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion (0,225 g, 0,84 mmol) o teplotě tání 200 °C až 205 °C. $[\alpha]_D^{25}$ –77,9° (c = 0,6, $CHCl_3$ / CH_3OH, 2 : 1).

Stejným postupem jako v příkladu 11 s tím rozdílem, že (–)–6,7–difluor–2–izothiokyano–1,2,3,4–tetrahydronaftalen byl nahrazen (+)–6,7–difluor–2–izothiokyano–1,2,3,4–tetrahydronaftalenem byl získán (+)–6,7–difluor–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion (0,225 g, 0,84 mmol) o teplotě tání 206 °C až 207 °C. $[\alpha]_D^{25}$ 86,98° (c = 1,06, $CHCl_3$ / CH_3OH, 2 : 1).

Příklad 12

1–(4,6–difluorindan–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 0, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 4– a 6– a R^3, R^4 a R^5 jsou vodíky.

Směs 4,6–difluorindan–1–onu (11,3 g, 67,26 mmol), 2,2–dimethoxyethylaminu (7,07 g, 67,26 mmol) a kyanohydridoboritanu sodného (4,23 g) v 75 ml methanolu byla zahřívána za míchání k mírnému varu pod zpětným chladičem pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Pak byl přidán další kyanohydridoboritan sodný (2,12 g) a směs byla zahřívána na 65 °C po dobu 20 hodin. Rozpouštědla byla odpařena. Čištěním odparku kolonovou chromatografií na silikagelu

(eluce: 2,5% methanol / methylenchlorid) byl získán (4,6–difluorindan–1–yl)–(2,2–dimethoxyethyl)amin.

Směs (4,6–difluorindan–1–yl)–(2,2–dimethoxyethyl)aminu (11,68 g, 45,9 mmol), thiokyanátu draselného (4,46 g, 45,9 mmol) ve 21,6 ml kyseliny chlorovodíkové (12 N), 86 ml ethanolu a 86 ml vody byla zahřívána na teplotu 80 °C až 85 °C po dobu 15 hodin. Po ochlazení v ledové lázni a naředění vodou byly získány krystaly, které byly odfiltrovány. Filtrační koláč byl promyt studeným ethanolem (2 x 25 ml) a 50 ml diethyletheru. Po vysušení byl získán 1–(4,6–difluorindan–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion (5,65 g, 22,2 mmol) o teplotě tání 205 °C až 207 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 12 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než 4,6–difluorindan–1–on, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce (I):

z 1,2,3,4–tetrahydronaftalen–1–onu byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 188 °C až 189 °C;

z 6–methoxy–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–1–onu byl získán 1–(6–methoxy–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 190 °C až 192 °C;

z 5–methoxy–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–1–onu byl získán 1–(5–methoxy–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 176 °C až 177 °C;

z 7–methoxy–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–1–onu byl získán 1–(7–methoxy–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 142 °C až 143 °C;

z indan–2–onu byl získán 1–(indan–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 210 °C až 211 °C; a

z indan–1–onu byl získán 1–(indan–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 136 °C až 137 °C.

Příklad 13

1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)imidazol

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XXXIII, ve kterém n je 1 a t je 0.

Směs 1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylmethansulfonátu (15,74 g, 69,6 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 7, a imidazolu (23,68 g, 349 mmol) ve 100 ml DMF byla zahřívána na teplotu 80 °C až 90 °C pod argonovou atmosférou po dobu 24 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku na rotační odparce. Odparek byl rozpuštěn v 500 ml ethylacetátu a roztok byl promyt vodou (5 x 250 ml). Spojené vodné vrstvy byly extrahovány 500 ml ethylacetátu a extrakt byl pak promyt vodou (5 x 250 ml). Spojené ethylacetátové vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny na rotační odparce. Čištěním odparku kolonovou chromatografií na silikagelu (eluce: 5% methanol / methylenchlorid) byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)imidazol (5,18 g, 26,1 mmol) o teplotě tání 93 °C až 95 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 13 s tím rozdílem, že imidazol byl nahrazen 4–methylimidazolem a 1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylmethansulfonát byl nahrazen 2–brom–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–1–onem a následnou redukcí byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–4–methylimidazol.

Příklad 14

(S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]formamid

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XXXIII, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7– a R^4 je vodík.

Směs formamidu, připraveného postupem popsaným v příkladu 29, (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]formamid (1,38 g, 4,27 mmol), a aktivovaného Raney® niklu (11 g) v 50 ml ethanolu byla intenzivně míchána po dobu 1 hodiny při teplotě 80 °C. Směs byla přefiltrována přes křemelinu a filtrát byl odpařen, čímž byla získána bílá pevná látka (0,98 g), která byla překrystalizována ze směsi ethylacetát / methanol, čímž byl získán (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]formamid o teplotě tání 194 °C až 195 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 14 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]formamid, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce XXXIII:

z hydrochloridu (S)–5–aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán (S)–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–y)–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]amin o teplotě tání 273 °C až 274 °C; a

z 1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán 1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol.

Příklad 15

3–amino–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 0, R^3 je amin a R^4 a R^5 jsou vodíky.

Směs 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–imidazolu (198 mg, 1 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 13, a O–mesitylensulfonylhydroxylaminu (215 mg, 1 mmol) v acetonitrilu byla míchána pod argonovou atmosférou po dobu 18 hodin. Pak byla reakční směs naředěna diethyletherem čímž vznikla sraženina ve formě olejovité hmoty. Rozpouštědla byla dekantována a zbytek byl promyt diethyletherem (2 x 10 ml). Zbytky rozpouštědla byly odpařeny za sníženého tlaku. Směs odparku a sirného mléka (32 mg, 1,0 mmol) v 1 ml pyridinu a 0,5 ml triethylaminu byla zahřívána na teplotu 90 °C pod argonovou atmosférou po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl kodestilován s toluenem. Odparek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (eluce: methylenchlorid), čímž byl získán 3–amino–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion (5,18 g, 26,1 mmol), o teplotě tání 187 až 189 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 15 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než O–mesitylensulfonylhydroxylamin a/nebo 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–imidazol, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce I:

z terc.–butylbromacetátu byl získán terc.–butyl–3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–ylacetát o teplotě tání 167 °C až 169 °C;

z methyl–4–brombutyrátu a 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–imidazolu byl získán methyl–4–[3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–yl]butyrát;

z methyl–5–brommethylpikolinátu a 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–imidazolu byl získán methyl–5–[3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–ylmethyl]pikolinát ve formě oleje;

z methyl–4–brommethylbenzoátu a 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–imidazolu byl získán methyl–4–[3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–ylmethyl]–benzoát o teplotě tání 133 °C až 135 °C;

z methyl–3–brommethylbenzoátu a 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–imidazolu byl získán methyl–3–[3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–ylmethyl]–benzoát o teplotě tání 130 °C až 132 °C;

z 3,4–dimethoxybenzylchloridu a 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–imidazolu byl získán 3–(3,4–dimethoxybenzyl)–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 129 °C až 131 °C;

z methyl–4–brommethylbenzoátu a 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–4–methylimidazolu byl získán methyl–4–[3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–methyl–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–ylmethyl]benzoát o teplotě tání 140 °C až 141 °C;

z 6–dimethylamino–3–brompyridazinu a 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–imidazolu byl získán 3–(6–dimethylaminopyridazin–3–yl)–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 198 °C až 199 °C;

z 2–bromethylbenzenu a 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–imidazolu byl získán 3–(2–fenylethyl)–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 140 °C až 142 °C;

z methyl–4–(2–bromethyl)benzoátu a 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–imidazolu byl získán methyl–4–{2–[3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–yl]ethyl}benzoát o teplotě tání 159 °C až 161 °C;

z 4–(2–bromethyl)benzoové kyseliny a 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–imidazolu byla získána kyselina 4–[3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–ylethyl]benzoová o teplotě tání 227 °C až 230 °C;

z 3,4–dimethoxy–1–(2–bromethyl)benzenu a 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–imidazolu byl získán 3–[2–(3,4–dimethoxyfenyl)ethyl]–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 97 °C až 101 °C;

z 4–(2–bromethyl)–benzoové kyseliny a (S)–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–imidazolu byla získána kyselina (S)–4–{2–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–yl]ethyl}benzoová o teplotě tání 222 °C až 224 °C a reakcí této látky s hydroxidem draselným v methanolu, odpařením do sucha a rekrystalizací ze směsi methanol / izopropanol byla získána draselná sůl kyseliny (S)–4–{2–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–yl]ethyl}benzoové o teplotě tání >280 °C;

z nitrilu kyseliny 4–(2–bromethyl)–benzoové a (S)–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–imidazolu byl získán (S)–3–[2–(4–kyanofenyl)ethyl]–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 130 °C až 133 °C;

z 4–(2–bromethyl)–benzenu a (S)–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–imidazolu byl získán (S)–3–(2–fenylethyl)–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 131 °C až 133 °C;

z nitrilu kyseliny 4–(2–bromethyl)–benzoové a 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–imidazolu byl získán 3–[2–(4–kyanofenyl)ethyl]–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 169 °C až 170 °C;

z 4–(2–bromethyl)–benzoové kyseliny a (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]formamidu byla získána kyselina (S)–4–{2–[4–formylaminomethyl–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–yl]ethyl}benzoová; a

z ethyl–3–brompropionátu a (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]–formamidu byl získán ethyl–(S)–3–[4–formylaminomethyl–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–yl]-propionát.

Příklad 16

1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 0, a R^3, R^4 a R^5 jsou vodíky.

Roztok 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–imidazolu (1,6 g, 8,1 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 13, ve 30 ml THF byl ochlazen na –78 °C a pak bylo přidáno během 15 minut n–butyllithium (6 ml, 9,7 mmol). Směs byla při teplotě –78 °C míchána po dobu 1 hodiny a pak bylo přidáno sirné mléko (0,34 g, 10,5 mmol). Směs byla míchána po dobu dalších dvou hodin při teplotě –78 °C a pak ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Reakční směs byla nalita do 100 ml vody, čímž vznikly krystaly, které byly odfiltrovány, promyty ethyletherem a vysušeny. Filtrát byl extrahován methylenchloridem (2 x 100 ml) a extrakty byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušeny síranem sodným a odpařeny. Odparek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu [eluce: 1,5% methanol (obsahující 2% koncentrovaný hydroxid amonný)]. Spojením s krystaly byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion (0,81 g, 3,5 mmol) o teplotě tání 233 °C až 234 °C.

Příklad 17

5–amino–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 0, R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je amin.

Směs 2–izothiokyano–1,2,3,4–tetrahydronaftalenu (1,92 g, 10,1 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 10, a hydrochloridu aminoacetonitrilu (0,94 g, 10,1 mmol) v 1,41 ml triethylaminu byla zahřívána po dobu 1 hodiny na teplotu 60 °C. Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl čištěn „flash“ chromatografií (eluce: methylenchlorid a následně 3 % methanolu v methylenchloridu). Přečištěný odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát / hexan. Odparek (1,06 g) a 44 ml hydroxidu draselného (0,1 N) byl míchán po dobu 15 minut po dusíkovou atmosférou. Odparek byl oddělen filtrací, promyt vodou, vysušen na vzduchu a smíchán s methylenchloridem. Filtrací a vysušením byl získán 5–amino–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 169 °C až 171 °C.

Příklad 18

(S)–5–hydroxymethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7– a R^5 je hydroxymethyl.

Thiokyanát draselný (15,9 g, 162,6 mmol) byl vysušen zahřátím na teplotu 175 °C pod dusíkovou atmosférou a ochlazením na teplotu 35 °C za sníženého tlaku s tím, že dusíková atmosféra byla několikrát vyměněna. Směs dihydroxyacetonu (15,9 g, 176,7 mmol) a hydrochloridu (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu (30,0 g, 137,0 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 6, v 540 ml ethylacetátu byla přidána k suchému thiokyanátu draselnému. Reakční nádoba byla promyta dusíkem a pak bylo přidáno 40,83 g ledové kyseliny octové. Reakční směs byla míchána po dobu 2 hodin při teplotě 35 °C a pak bylo přidáno 100 ml 1,0 M kyseliny sírové. Směs byla míchána po dobu 15 minut, ochlazena ledovou lázní a pak byl přidáván 2,5 M hydroxid sodný dokud hodnota pH směsi nebyla 7. Organická vrstva byla promyta 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organická vrstva byla destilací zahuštěna na objem 480 ml a směs byla ochlazena na 6 °C a ponechána stát po dobu 12 hodin, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány, filtrační koláč byl promyt studeným ethylacetátem a získaná látka byla vysušena.

Látka byla rozpuštěna v 650 ml ethylacetátu a 25 ml vody. Směs byla destilována dokud nebylo oddestilováno 500 ml těkavých látek. Směs byla ochlazena na laboratorní teplotu a míchána po dobu 45 minut, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a filtrační koláč byl promyt studeným ethylacetátem. Sušením za sníženého tlaku pod proudem dusíku byl získán (S)–5–hydroxymethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion (30,4 g, 107,4 mmol) o teplotě tání 206 °C až 207 °C. $[\alpha]_D$ –40° (c = 0,682, CH_3OH).

Stejným postupem jako v příkladu 18 s tím rozdílem, že hydrochlorid (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl nahrazen hydrochloridem (S)–6,7–dichlor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu, byl získán (S)–5–hydroxymethyl–1–(6,7–dichlor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 247 °C až 248 °C.

Příklad 19

(S)–5–kyano–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7–, R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je nitril.

Roztok hydrochloridu (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu (50,3 g, 0,23 mol), připraveného postupem popsaným v příkladu 8, a hydroxidu sodného (10,0 g, 0,25 mol) ve 450 ml vody byla zahřáta na 50 °C a pak byl přidán bisulfitový komplex formaldehydu (30,8 g, 0,23 mol). Reakční směs byla míchána po dobu 30 minut a pak byl přidán kyanid draselný (15,0 g, 0,23 mol). Směs byla zahřáta na 80 °C, míchána po dobu 1 hodiny, ochlazena na laboratorní teplotu a pak extrahována ethylacetátem. Odpařením byl získán olejovitý odparek (51,3 g). Čištěním kolonovou chromatografií na silikagelu (eluce: 5% methanol / methylenchlorid) byl získán (S)–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylamino)–acetonitril (39,4 g) a (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylamin (7,12 g). Stejným postupem při dalším použití recyklované výchozí látky a spojením produktů byl získán (S)–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylamino)–acetonitril (44,8 g, 0,20 mol) o teplotě tání 73 °C až 76 °C. $[\alpha]_D^{25} = -58{,}04°$ (c = 1,6, $CHCl_3$).

Roztok (S)–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylamino)–acetonitrilu v butylformiátu (8,7 M, 240 ml, 2,10 mol) byl zahříván za míchání k varu pod zpětným chladičem pod dusíkovou atmosférou po dobu 19 hodin. Rozpouštědla byla odpařena za sníženého tlaku, byl přidán toluen a opět odpařen. Vysušením byl získán (S)–N–(kyanomethyl)–N–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)formamid ve formě olejovitého zbytku (53,2 g). Míchaná směs formamidu (53,2 g) a ethylformiátu (12,4 M, 48,7 ml, 0,604 mol) v 0,925 l bezvodého THF byla ochlazena na –15 °C. Během 20 minut byl přidán roztok terc.–butoxidu draselného v THF (1,0 M, 302 ml, 0,302 mol) a směs byla míchána po dobu 18 hodin. Odpařením rozpouštědla byl získán odparek (S)–N–(1–kyano–2–oxyvinyl)–N–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)formamidu draselného.

Směs (S)–N–(1–kyano–2–oxyvinyl)–N–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)formamidu draselného a thiokyanátu draselného (78,1 g, 0,80 mol) v 0,99 l kyseliny chlorovodíkové (1 N) a 0,497 l ethanolu byla zahřívána na teplotu 85 °C a míchána po dobu 135 minut. Směs pak byla ochlazena ledovou lázní, čímž se vyloučila sraženina, která byla odfiltrována. Čištěním kolonovou chromatografií na silikagelu plněném hexanem (eluce: 10% aceton / methylenchlorid) byl získán (S)–5–kyano–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion (18,1 g, 0,06 mol) o teplotě tání 241 °C až 249 °C. $[\alpha]_D^{25} = -69,1°$ (c = 1,20, DMSO).

Stejným postupem jako v příkladu 19 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než hydrochlorid (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce I:

z 5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán 5–kyano–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 255 °C (rozkl.);

z (R)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán (R)–5–kyano–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion;

z (S)–7–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán (S)–5–kyano–1–(7–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion;

z (S)–6–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán (S)–5–kyano–1–(6–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion;

z (S)–5–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán (S)–5–kyano–1–(5–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion;

z (S)–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán (S)–5–kyano–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion;

z 6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán 5–kyano–1–(6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion;

z (S)–6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán (S)–5–kyano–1–(6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion; a

z 5,6–difluorindan–2–ylaminu byl získán 5–kyano–1–(5,6–difluorindan–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion.

Příklad 20

Hydrochlorid (S)–5–aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7–, R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je aminomethyl.

Roztok (S)–5–kyano–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu (5,0 g, 0,017 mol), připraveného postupem popsaným v příkladu 19, v 75 ml THF byl míchán pod argonovou atmosférou v ledové lázni a po kapkách během 10 minut byl přidán roztok $LiAlH_4$ v THF (1,0 M, 34,3 ml, 34,3 mmol). Směs byla ochlazena na 0 °C, míchána po dobu 30 minut, ponechána ohřát na laboratorní teplotu a nechána stát po dobu 1,5 hodiny. Směs byla ochlazena na 0 °C a pak bylo přidáno takové množství nasyceného roztoku vínanu sodnodraselného, že se směs dala volně míchat. Bylo přidáno dalších 30 ml nasyceného roztoku vínanu sodnodraselného a 200 ml 10% methanolu v methylenchloridu, směs byla míchána po dobu 15 minut a pak bylo přidáno 100 až 150 ml vody. Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována dvakrát 10% methanolem v methylenchloridu (2 x 125 ml). Spojené extrakty byly promyty 75 ml vody, vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny do sucha (5,2 g). Čištěním kolonovou chromatografií na silikagelu (eluce: 5% methanol / methylenchlorid) byl získán (S)–5–aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion (2,92 g, 10,0 mmol).

(S)–5–aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion byl rozpuštěn v methanolu a pak přidáno 1,5 ekvivalentu bezvodého chlorovodíku v ethyletheru. Odpařením rozpouštědel a kodestilací s ethylacetátem byl získán hydrochlorid (S)–5–aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu o teplotě tání 245 °C, $[\alpha]_D^{25} = 11{,}30°$ (c = 0,5, DMSO).

Stejným postupem jako v příkladu 20 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než (S)–5–kyano–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce I:

z 5–kyano–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán 5–aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 172 °C až 178 °C a hydrochlorid 5–aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu o teplotě tání 265 °C až 270 °C;

z (R)–5–kyano–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán hydrochlorid (R)–5–aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu;

z (S)–5–kyano–1–(7–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán hydrochlorid (S)–5–aminomethyl–1–(7–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu o teplotě tání 237 °C až 247 °C;

z (S)–5–kyano–1–(6–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán hydrochlorid (S)–5–aminomethyl–1–(6–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu o teplotě tání 240 °C až 249 °C;

z (S)–5–kyano–1–(5–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán hydrochlorid (S)–5–aminomethyl–1–(5–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu o teplotě tání 273 °C až 276 °C;

z (S)–5–kyano–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán hydrochlorid (S)–5–aminomethyl–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu o teplotě tání 255 °C až 258 °C;

z 5–kyano–1–(6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán hydrochlorid 5–aminomethyl–1–(6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu o teplotě tání 260 °C až 263 °C (rozkl.);

z (S)–5–kyano–1–(6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán hydrochlorid (S)–5–aminomethyl–1–(6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu o teplotě tání 253 °C až 270 °C; a

z 5–kyano–1–(5,6–difluorindan–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán hydrochlorid 5–aminomethyl–1–(5,6–difluorindan–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu o teplotě tání >280 °C (rozkl.).

Příklad 21

1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5(1H)–tetrazol–5–yl–1,3–dihydroimidazol–2–thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7–, R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je 1H–tetrazol–5–yl.

Směs 5–kyano–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu (0,554 g, 1,9 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 19, v 1,6 ml tributylcínazidu byla zahřívána pod dusíkovou atmosférou na teplotu 130 °C po dobu 2,5 hodiny a pak bylo přidáno 10 ml toluenu. Směs byla ponechána vychladnout na laboratorní teplotu a pak bylo přidáno 5 ml diethyletheru. Směs byla ochlazena na 0 °C pak bylo přidáno 10 ml chlorovodíku (1 N) v diethyletheru a vše bylo ponecháno reagovat po dobu 15 minut. Reakční směs byla nalita do roztoku monohydrátu fluoridu draselného (15,0 g) v 15 až 20 ml vody a 75 ml ethylacetátu. Ethylacetátová vrstva byla extrahována hydroxidem sodným (2 N) a vodná vrstva byla šestkrát promyta methylenchloridem. Vodná vrstva byla okyselena koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a pak extrahována ethylacetátem. Odpařením rozpouštědel byl získán 1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5(1H)–tetrazol–5–yl–1,3–dihydroimidazol–2–thion (0,57 g, 1,7 mmol) o teplotě tání 214 °C až 215 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 21 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než 5–kyano–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce I:

z 5–kyano–1–(5,6–difluorindan–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán 1–(5,6–difluorindan–2–yl)–5(1H)–tetrazol–5–yl–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 142 °C až 147 °C;

a

z 5–kyano–1–(6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán 1–(6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5(1H)–tetrazol–5–yl–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 195 °C až 212 °C.

Příklad 22

3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–5–karbaldehyd

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 0, R^3 a R^5 jsou vodíky a R^4 je formyl.

Směs 2–izothiokyano–1,2,3,4–tetrahydronaftalenu (1,89 g, 10 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 10, a D–(+)–glukosaminu (1,78 g, 10 mmol), byla míchána při 90 °C dokud se nestala homogenní a pak bylo přidáno 0,8 ml kyseliny octové. Směs byla míchána po dobu 30 minut při 90 °C a pak ochlazena. Rozpouštědla byla odpařena na vakuové odparce a odparek byl kodestilován s toluenem (2 x 25 ml). Odparek byl rozpuštěn v kyselině octové a zahříván po dobu 30 minut na teplotu 90 °C až 100 °C. Reakční směs byla ochlazena a triturována acetonem, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a filtrační koláč byl promyt acetonem. Vysušením byl získán 4–(1R, 2R, 3S, 4)–tetrahydroxybut–1–yl)–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion (1,48 g, 4,23 mmol).

Suspenze 4–(1R, 2R, 3S, 4)–tetrahydroxybut–1–yl)–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu (0,252 g, 0,72 mmol) a octanu olovičitého (0,851 g, 1,92 mmol) v 15 ml 33% kyseliny octové v benzenu byla míchána dokud se suspenze nestala homogenní a pak ještě 30 minut. Reakční směs byla nalita do 125 ml nasyceného roztoku uhličitanu sodného a směs byla přefiltrována. Organická vrstva byla oddělena, vysušena síranem hořečnatým a odpařena. Odparek byl rozpuštěn ve 40 ml THF a 2 ml kyseliny siřičité (6% SO_2). Odpařením rozpouštědla byl získán 3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–5–karbaldehyd (0,15 g, 0,59 mmol), o teplotě tání 206 °C až 210 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 22, ale nahrazením 2–izothiokyano–1,2,3,4–tetrahydronaftalenu

(S)–2–izothiokyano–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalenem byl získán (S)–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–5–karbaldehyd o teplotě tání >285 °C.

Příklad 23

Ethyl–[(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–(formyl)–amino]acetát

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XXXVII, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7– a R^{32} je ethoxykarbonyl.

Směs 5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu (6,0 g, 32,8 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 8, a ethylglyoxylátu (4,6 g, 36,0 mmol) ve 300 ml ethanolu byla hydrogenována na 10% palladiu na uhlí (0,75 g) po dobu 10 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a odpařena. Čištěním kolonovou chromatografií na silikagelu (eluce: 30% ethylacetát / hexan) byl získán ethyl–[(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–amino]acetát (7,5 g, 27,9 mmol) ve formě oleje.

Roztok ethyl–[(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–amino]acetátu (7,15 g, 25,6 mmol) ve 20 ml methylenchloridu pod argonovou atmosférou byl ochlazen na 0 °C. Směsný anhydrid kyseliny octové a kyseliny mravenčí (9,7 ml, 67,3 mmol) byl ochlazen na teplotu 0 °C a přidán během 5 až 10 minut. Reakční směs byla míchána po dobu 2 hodin při teplotě 0 °C a pak ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Rozpouštědlo bylo odpařeno kodestilací s toluenem

(3 x 50 ml). Krystalizací odparku za velmi nízkého tlaku byl získán ethyl–[(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–(formyl)–amino]acetát (7,68 g, 25,0 mmol).

Stejným postupem jako v příkladu 23 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než 5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylamin, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce XXXVII:

z 6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu byl získán ethyl–[(6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–(formyl)–amino]acetát;

z 4,6–difluorindan–2–ylaminu byl získán ethyl–[(4,6–difluorindan–2–yl)–(formyl)–amino]acetát;

z 5,7–difluorindan–2–ylaminu byl získán ethyl–[(5,7–difluorindan–2–yl)–(formyl)–amino]acetát; a

z 5,6–difluorindan–2–ylaminu byl získán ethyl–[(5,6–difluorindan–2–yl)–(formyl)–amino]acetát.

Příklad 24

Ethyl–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylát

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 0, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7–, R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je ethoxykarbonyl.

Směs ethyl–[(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–(formyl)–amino]acetátu (7,58 g, 24,7 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 23, a ethylformiátu (5,91 ml, 72,7 mmol) v 60 ml THF byla ochlazena pod argonovou atmosférou na –10 °C. K reakční směsi byl přidán terc.–butoxid draselný (4,08 g, 36,4 mmol) ve 45 ml THF a vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 2 hodin při teplotě –10 °C. Směs byla ponechána ohřát na laboratorní teplotu a míchána po dobu dalších 4 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl rozpuštěn v 75 ml kyseliny chlorovodíkové (1 N) a 50 ml ethanolu. Pak byl přidán thiokyanát draselný (2,65 g, 75 mmol) a směs byla míchána po dobu 15 hodin při teplotě 85 °C. Směs byla ochlazena, zředěna 125 ml vody a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl vysušen síranem hořečnatým a ethylacetát byl odpařen na rotační odparce. Čištěním odparku kolonovou chromatografií na silikagelu (eluce: 2,5% methanol / methylenchlorid) byl získán ethyl–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylát (8,07 g, 24,6 mmol) o teplotě tání 159 °C až 161 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 24 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než ethyl–[(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–(formyl)–amino]acetát, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce I:

z ethyl–[(6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–(formyl)–amino]acetátu byl získán ethyl–3–(6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylát o teplotě tání 187 °C až 189 °C;

z ethyl–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–(formyl)–amino]acetátu byl získán ethyl–3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylát o teplotě tání 70 °C až 72 °C;

z ethyl–[(7–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–(formyl)–amino]acetátu byl získán ethyl–3–(7–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylát;

z ethyl–[(4,6–difluorindan–2–yl)–(formyl)–amino]acetátu byl získán ethyl–3–(4,6–difluorindan–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylát;

z ethyl–[(5,7–difluorindan–2–yl)–(formyl)–amino]acetátu byl získán ethyl–3–(5,7–difluorindan–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylát; a

z ethyl–[(5,6–difluorindan–2–yl)–(formyl)–amino]acetátu byl získán ethyl–3–(5,6–difluorindan–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylát.

Příklad 25

Ethyl–3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–methyl–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylát

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 0, R^3 je vodík, R^4 je methyl a R^5 je ethoxykarbonyl.

Roztok diizopropylaminu (1,54 ml, 11 mmol) ve 30 ml suchého THF pod argonovou atmosférou byl ochlazen na 0 °C a pak bylo přidáno n–butyllithium (6,25 ml, 10 mmol). Směs byla ochlazena na teplotu –78 °C a během 15 minut byl přidán ethyl–[(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–(formyl)–amino]acetát (1,33 g, 5,0 mmol), připravený postupem popsaným v příkladu 23, ve 20 ml THF. Směs byla míchána po dobu 1 hodiny při teplotě –78 °C a pak byl během 5 minut přidán acetylchlorid (0,427 ml, 6,0 mmol). Směs byla míchána po dobu 3 hodin při teplotě –78 °C a pak během 1 hodiny ohřáta na laboratorní teplotu. Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl rozpuštěn ve 25 ml kyseliny chlorovodíkové (1 N) a 25 ml ethanolu. Pak byl přidán thiokyanát draselný (1,94 g, 20 mmol) a vzniklá směs byla míchána při teplotě 75 °C až 80 °C po dobu 18 hodin. Směs byla ochlazena, zředěna vodou a dvakrát extrahována ethylacetátem. Ethylacetát byl odpařen na tmavě hnědý olejovitý odparek jehož čištěním kolonovou chromatografií na silikagelu (eluce: 2% methanol / methylenchlorid) a triturací směsí ethylacetát / izopropylether byl získán ethyl–3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–methyl–2–thioxo–1,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylát ve formě světle žluté pevné látky o teplotě tání 225 °C až 227 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 25 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než ethyl–[(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–(formyl)–amino]acetát a/nebo acetylchlorid, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce I:

z izobutyrylchloridu byl získán ethyl–3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–prop–2–yl–2–thioxo–1,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylát o teplotě tání 195 °C až 197 °C;

z trimethylacetylchloridu byl získán ethyl–3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–(1,1–dimethylethyl)–2–thioxo–1,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylát ve formě pěny;

z ethyl–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–(formyl)–aminoacetátu byl získán ethyl–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–methyl–2–thioxo–1,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylát o teplotě tání 207 až 209 °C; a

z ethyloxalylchloridu byl získán ethyl–3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–ethoxykarbonyl–2–thioxo–1,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylát o teplotě tání 160 °C až 161 °C.

Příklad 26

5–aminomethyl–4–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro[1,2,4]triazol–3–thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XXI, ve kterém n je 1, t je 0 a R^7 je aminomethyl.

Směs 2–izothiokyano–1,2,3,4–tetrahydronaftalenu (0,19 g, 1,0 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 10, a (terc.–butyloxykarbonyl)aminoacetylhydrazinu (0,19 g, 1,1 mmol) v 5 ml DMF byla pod dusíkovou atmosférou zahřívána po dobu 2,5 hodiny na teplotu 80 °C. Rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační odparce. K odparku míchanému pod dusíkovou atmosférou za laboratorní teploty bylo přidáno 4,5 ml ethoxidu sodného (připraveného z 0,46 g sodíku a 45 ml ethanolu). Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 24 h, ponechána vychladnout a pak filtrována. Rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační odparce a odparek byl rozpuštěn ve vodě. Roztok byl okyselen pomocí 10% kyseliny chlorovodíkové na pH 3 a přefiltrován. Odpařením vody za sníženého tlaku byl získán 5–(terc.–butyloxykarbonyl)–aminomethyl–4–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro[1,2,4]triazol–3–thion (0,203 g, 0,56 mmol).

Do 15 ml ethylacetátu v lázni methanol / led byl bublán bezvodý chlorovodík (4,22 g). Pak byl přidán 5–(terc.–butyloxykarbonyl)aminomethyl–4–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro[1,2,4]triazol–3–thion (0,178 g, 0,49 mmol) a vzniklá reakční směs byla míchána za laboratorní teploty. Ke směsi byl přidán ether a směs byla filtrována pod dusíkovou atmosférou. Odpařením rozpouštědel za sníženého tlaku byl získán hydrochlorid 5–aminomethyl–4–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro[1,2,4]triazol–3–thionu (0,125 g, 0,41 mmol) o teplotě tání 279 °C až 281 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 26 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než 2–izothiokyano–1,2,3,4–tetrahydronaftalen a/nebo (terc.–butyloxykarbonyl)aminoacetylhydrazid, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce (I):

z 2–izothiokyano–1,2,3,4–tetrahydronaftalenu a 4–methylpiperazin–1–ylacetylhydrazidu byl získán 5–(4–methylpiperazin–1–yl)–4–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro[1,2,4]–triazol–3–thion o teplotě tání 217 °C až 218 °C;

z (S)–5,7–difluor–2–izothiokyano–1,2,3,4–tetrahydronaftalenu a (terc.–butyloxykarbonyl)–aminoacetylhydrazinu byl získán (S)–5–aminomethyl–4–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro[1,2,4]triazol–3–thion a hydrochlorid (S)–5–aminomethyl–4–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro[1,2,4]triazol–3–thionu o teplotě tání >280 °C.

Příklad 27

2–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro[1,2,4]–triazol–3–thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XXII, ve kterém n je 1, t je 0 a R^8 je vodík.

Směs 1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–onu (3,5 g, 24,0 mmol) a hydrazidu kyseliny mravenčí (1,56 g, 26,0 mmol) ve 25 ml ethanolu a 1 kapky koncentrované kyseliny chlorovodíkové byla zahřívána po dobu 1 hodiny na teplotu 70 °C. Směs byla ochlazena na laboratorní teplotu, čímž byly získány krystaly, které byly odděleny filtrací a promyty ethanolem. Vysušením byl získán 2–formylhydrazono–1,2,3,4–tetrahydronaftalen (3,5 g, 8,7 mmol).

Směs 2–formylhydrazono–1,2,3,4–tetrahydronaftalenu (3,0 g, 16,0 mmol) a tetrahydridoboritanu sodného (1,2 g, 31,6 mmol) ve 25 ml ethanolu byla míchána za laboratorní teploty po dobu 20 hodin. Reakce byla ukončena vodou a pak extrahována ethylacetátem (2 x 50 ml). Spojené ethylacetátové extrakty byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušeny síranem sodným a odpařeny. Čištěním odparku flash chromatografií (eluce: 2% methanol / methylenchlorid) byl získán 2–formylhydrazo–1,2,3,4–tetrahydronaftalen (2 g, 10,7 mmol).

Směs 2–formylhydrazo–1,2,3,4–tetrahydronaftalenu (2,0 g, 10,7 mmol) a trimethylsilylizothiokyanátu (2,8 g, 21,0 mmol) ve 20 ml toluenu byla míchána po dob 20 hodin při teplotě 60 °C až 65 °C, čímž byly získány krystaly. Filtrací a vysušením byl získán N–[(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)(aminothiokarbonyl)amino]formamid (0,6 g, 2,4 mmol).

Roztok N–[(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)(aminothiokarbonyl)amino]formamidu (0,6 g, 2,4 mmol) v 10 ml 10% hydroxidu sodného byl zahříván po dobu 30 minut na teplotu 70 °C. Roztok byl ochlazen, okyselen zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahován ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt byl promyt nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušen síranem sodným a odpařen. Odparek byl krystalizován ze směsi ethylacetát / hexan a odfiltrováním byl získán 2–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro[1,2,4]triazol–3–thion (0,25 g, 1,06 mmol) o teplotě tání 200,5 °C.

Příklad 28

4–amino–2–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro–[1,2,4]triazol–3–thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XXII, ve kterém n je 1, t je 0 a R^8 je amin.

Směs 2–brom–1,2,3,4–tetrahydronaftalenu (1,06 g, 5 mmol) a 4–amino[1,2,4]triazolu (2,1 g, 25 mmol) v 8 ml DMF byla zahřáta na teplotu 90 °C a míchána po dobu 2 hodin. Rozpouštědla byla odpařena a odparek byl rozpuštěn v 5 ml pyridinu. Bylo přidáno sirné mléko (0,16 g, 5 mmol) a 2,5 ml triethylaminu a reakční směs byla zahřívána na teplotu 90 °C a míchána pod argonovou atmosférou po dobu 4 hodin. Rozpouštědla byla odpařena a odparek byl kodestilován s toluenem (2 x). Čištěním odparku „flash“ chromatografií (eluce: 5% methanol / methylenchlorid) byl získán 4–amino–2–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro[1,2,4]triazol–3–thion (0,35 g, 1,42 mmol) o teplotě tání 147 °C až 150 °C.

Příklad 29

(S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]formamid

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7– a R^5 je formylaminomethyl.

Formamid (250 ml, 6,3 mol) byl zahřát na 175 °C a pak byl po částech během 30 minut přidán (S)–5–hydroxymethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion (25,0 g, 88,3 mmol), připravený postupem popsaným v příkladu 18, a reakční směs byla míchána 1 hodinu pod proudem dusíku. Směs byla ochlazena na 50 °C a pak bylo přidáno 2,5 g aktivního uhlí, Darco®. Směs byla ochlazena na teplotu 30 °C, přefiltrována přes křemelinu a promyta 25 ml formamidu. Filtrát byl zahřát na 95 °C a po kapkách byl přidán 1 l vody. Směs byla ponechána vychladnout a pak míchána za laboratorní teploty po dobu 12 hodin. Směs byla ochlazena na 0 °C, čímž byly získány krystaly, které byly odděleny filtrací a vysušeny.

Krystaly byly míchány s pětinásobným hmotnostním množstvím směsi 70 % THF / 30 % hexan po dobu 5 minut. Produkt byl oddělen filtrací a filtrační koláč byl promyt směsí 50 % THF / 50 % hexan. Vysušením do konstantní hmotnosti byl získán (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]formamid (19,5 g, 62,7 mmol) o teplotě tání 245 °C až 246 °C. $[\alpha]_D$ +48,9° (c = 0,613, DMSO).

Stejným postupem jako v příkladu 29 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než (S)–5–hydroxymethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce (XX):

z (S)–5–hydroxymethyl–1–(6,7–dichlor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán (S)–N–[3–(6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]formamid; a

z močoviny byl získán (S)–5–ureidomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 258 °C až 260 °C $[\alpha]_D$ +34,3° (c = 0,574, DMSO).

Příklad 30

(S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]formamid

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7– a R^5 je formylaminomethyl.

Směs (S)–5–hydroxymethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu (1,0 g, 3,5 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 18, a formiátu amonného (10 g, 158,6 mmol) byla míchána po dobu 1 hodiny při teplotě 125 °C. Směs pak byla zahřáta na 138 °C a míchána po dobu dalších 35 minut. Směs byla naředěna 25 ml vody a ponechána vychladnout na laboratorní teplotu. Směs pak byla ponechána zrát po dobu 18 hodin, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a promyty vodou. Vysušením do konstantní hmotnosti byl získán (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]formamid (0,92 g, 2,96 mmol).

Stejným postupem jako v příkladu 30, ale nahrazením formiátu amonného octanem amonným byl získán (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]acetamid o teplotě tání 275,5 °C až 276 °C (rozkl.) $[\alpha]_D$ +41,3° (c = 1,00, DMSO).

Příklad 31

Hydrochlorid (S)–5–aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7– a R^5 je aminomethyl.

Směs (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]formamidu (19,1 g, 59,0 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 30, a 25 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové (12,0 M, 25 ml, 300 mmol) ve 400 ml izopropanolu byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 12 minut a míchána po dobu 1 hodiny a 40 minut. Ze směsi bylo oddestilováno 150 ml izopropanolu. Zbylá reakční směs byla postupně ochlazena na laboratorní teplotu a míchána po dobu 3 hodin 45 minut.

Vyloučená látka byla odfiltrována a filtrační koláč byl promyt 75 ml izopropanolu. Vysušením za sníženého tlaku pod proudem dusíku při teplotě 110 °C až 125 °C byl získán hydrochlorid (S)-5-aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu (15,6 g, 47,1 mmol) o teplotě tání 251,9 °C. $[\alpha]_D$ +10,2° (c = 0,500, DMSO).

Stejným postupem jako v příkladu 31 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]formamid, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce I:

z (S)-N-[3-(6,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]formamidu byl získán hydrochlorid (S)-5-aminomethyl-1-(6,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu o teplotě tání 190 °C (rozkl.);

z kyseliny (S)-4-{2-[4-formylaminomethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]ethyl}benzoové byl získán hydrochlorid kyseliny (S)-4-{2-[4-aminomethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]ethyl}-benzoové o teplotě tání 246 °C až 248 °C; a

z kyseliny (S)-3-[4-formylaminomethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionové byla získána kyselina (S)-3-[4-aminomethyl-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionová o teplotě tání 191 °C (eff.).

Příklad 32

(S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-dihydroimidazol-2-thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5- a 7-, R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je pyrrolidin-1-ylmethyl.

Roztok (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-hydroxymethyl-1,3-dihydroimidazol-2-thionu (140 mg, 0,47 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 18, ve 20 ml THF a 1 kapce DMF byl ochlazen na 0 °C až 5 °C a pak byl pod dusíkovou atmosférou přidán po kapkách thionylchlorid (13,7 M, 109 µl, 1,49 mmol). Směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 0,5 hodiny, při zahřívání k varu pod zpětným chladičem po dobu 0,5 hodiny a opět za laboratorní teploty po dobu 0,5 hodiny. Směs pak byla ochlazena na 0 °C až 5 °C a pak byl po kapkách přidán pyrrolidin (12,0 M, 818 µl, 9,8 mmol). Směs pak byla míchána při zahřívání k varu pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny. Rozpouštědla byla odpařena a odparek byl zředěn vodou. Pak byl přidán ethylacetát a hodnota pH byla upravena na 7. Ethylacetátová vrstva byla vysušena a odpařena. Čištěním odparku kolonovou chromatografií byl získán (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydro-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-imidazol-2-thion (100 mg, 0,29 mmol). $[\alpha]_D^{25}$ = -10,96° (c = 1,3, DMSO).

Působením 2 molárních ekvivalentů 1 M bezvodého chlorovodíku v diethyletheru byl získán hydrochlorid (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydro-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-imidazol-2-thionu (100 mg, 0,26 mmol) o teplotě tání 187 °C až 189 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 32 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než pyrrolidin, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce (I):

z methylaminu byl získán (S)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-(methylaminomethyl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion o teplotě tání 250 °C až 260 °C a hydrochlorid (S)-

1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–(methylaminomethyl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu o teplotě tání 250 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = +7,7° (c = 2,4 DMSO);

z dimethylaminu byl získán (S)–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–(dimethylaminomethyl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion a hydrochlorid (S)–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–(dimethylaminomethyl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu o teplotě tání 207 °C až 208 °C;

z piperidinu byl získán (S)–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–(piperidin–1–ylmethyl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion a hydrochlorid (S)–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–(piperidin–1–ylmethyl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu o teplotě tání 169 °C až 170 °C;

z morfolinu byl získán (S)–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–(morfolin–4–ylmethyl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 198 °C až 201 °C, $[\alpha]_D^{25}$ = –7,56° (c = 2,38, DMSO) a hydrochlorid (S)–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–(morfolin–4–ylmethyl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu o teplotě tání 182 °C až 184 °C; a

z 1–methylpiperazinu byl získán (S)–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–(4–methylpiperazin–1–ylmethyl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion a hydrochlorid (S)–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–(4–methylpiperazin–1–ylmethyl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu o teplotě tání 237 °C až 245 °C.

Příklad 33

1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–4,5–di(hydroxymethyl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 0, R^3 je vodík a R^4 a R^5 jsou hydroxymethyly.

Směs tetrahydridoboritanu sodného (0,22 g, 5,8 mmol) a bezvodého chloridu vápenatého (0,34 g, 3,1 mmol) v 10 ml suchého THF byla míchána po dobu 1 hodiny při teplotě 25 °C a pak byl přidán ethyl–3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–ethoxykarbonyl–2–thioxo–1,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylát (0,37 g, 1 mmol), připravený postupem popsaným v příkladu 25, v 10 ml suchého THF. Směs byla míchána po dobu 72 hodin při teplotě 50 °C a pak odpařena. K odparku bylo přidáno 20 ml 10% hydroxidu sodného a 50 ml ethylacetátu, vše bylo přefiltrováno a vodná fáze byla opět extrahována ethylacetátem (3 x 50 ml). Spojené extrakty byly vysušeny ($MgSO_4$) a odpařeny. Odparek byl míchán ve směsi methylenchlorid / methanol (93 : 7) a směs byla přefiltrována. Vodná fáze byla odpařena do sucha a odparek byl míchán s methanolem. Methanolová směs byla přefiltrována a pak spojena s filtrátem ze směsi methylenchlorid / methanol. Spojená směs byla odpařena a odparek byl čištěn „flash“ chromatografií na silikagelu elucí směsí methylenchlorid / methanol (93 : 7 až 96 : 4) čímž byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–4,5–di(hydroxymethyl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion (35 mg, 0,12 mmol) o teplotě tání 199 °C až 200 °C.

Příklad 34

Ethyl–3–[3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–yl]–propionát

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 0, R^3 je 2–ethoxykarbonylethyl a R^4 a R^5 jsou vodíky.

Směs 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu (1,3 g, 5,6 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 9, a ethylakrylátu (3,1 ml, 28,2 mmol) ve 14 ml ethanolu a 1,28 ml N-benzyltrimethylamonium hydroxidu (2,8 mmol) v methanolu byla zahřívána na teplotu 80 °C po dobu 2 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs byla ponechána vychladnout a byla odpařena na rotační odparce. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelu elucí směsí hexan / ethylacetát (3 : 1), čímž byl získán ethyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]-propionát (1,2 g, 3,7 mmol) o teplotě tání 71 °C až 73 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 34 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-thion, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce I:

z terc.-butyl-4-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-thioxo-1,5-dihydro[1,2,4]triazol-3-ylmethylaminoformiátu byl získán ethyl-3-[4-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-3-terc.-butoxykarbonylaminomethyl)-5-thioxo-1,5-dihydro[1,2,4]triazol-1-yl]propionát; a

z (S)-(1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu byl získán ethyl-(S)-3-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionát o teplotě tání 105 °C až 107 °C.

Příklad 35

Ethyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4-dimethylaminomethyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionát

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 0, R^3 je 2-(ethoxykarbonyl)ethyl, R^4 je vodík a R^5 je dimethylaminomethyl.

Směs ethyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]-propionátu (0,5 g, 1,5 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 34, a N,N-dimethylmethylenamonium chloridu (0,17 g, 1,8 mmol) v 7 ml DMF byla zahřívána na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 16 hodin. Směs pak byla rozdělena mezi nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a ethylacetát. Organická vrstva byla oddělena, promyta nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušena (Na_2SO_4), přefiltrována a odpařena. Odparek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu elucí směsí ethylacetát / hexan, čímž byl získán ethyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4-dimethylaminomethyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionát (277 mg, 0,7 mmol) o teplotě tání 128 °C až 130 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 35, ale nahrazením ethyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]-propionátu methyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmethyl]benzoátem byl získán methyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4-dimethylamino-5-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmethyl]benzoát ve formě pěny.

Příklad 36

1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-4,5-di(dimethylamino)-1,3-dihydroimidazol-2-thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 0, R^3 je vodík a R^4 a R^5 jsou dimethylaminomethyly.

Směs 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu (1 g, 4,3 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 9, ethylakrylátu (4,7 ml, 43 mmol) a kyseliny chlorovodíkové (1 N v etheru, 8,7 ml, 8,7 mmol) ve 20 ml ethanolu byla zahřívána na 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 5 hodin. Směs byla ponechána vychladnout, odpařena a rozdělena mezi nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a methylenchlorid. Organická vrstva byla oddělena a vysušena (K_2CO_3), přefiltrována a odpařena. Odparek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu elucí směsí methylenchlorid / methanol (99 : 1), čímž byl získán ethyl–3–[1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)imidazol–2–ylthio]propionát (1,36 g, 4,1 mmol).

Směs ethyl–3–[1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)imidazol–2–ylthio]propionátu (1,36 g, 4,1 mmol) a N,N–dimethylmethylenamonium chloridu (1,66 g, 17,7 mmol) ve 25 ml DMF byla zahřívána na teplotu 100 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 22 hodin. Reakční směs pak byla ponechána vychladnout na 90 °C a pak byl přidán další N,N–dimethylmethylenamonium chlorid (0,83 g, 8,8 mmol). Směs byla zahřívána po dobu 31,5 hodiny a pak rozdělena mezi hydrogenuhličitan sodný a ethylacetát. Organická vrstva byla oddělena, promyta nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušena (K_2CO_3), přefiltrována a odpařena. Odparek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu elucí 5 až 10% methanolem v methylenchloridu, čímž byl získán ethyl–3–[1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–4,5–di(dimethylaminomethyl)imidazol–2–ylthio]-propionát (0,55 g, 1,2 mmol).

Směs ethyl–3–[1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–4,5–di(dimethylaminomethyl)imidazol–2–ylthio]propionát (0,55 g, 1,2 mmol) a ethoxidu sodného (3,5 ml roztoku připraveného ze 450 mg sodíku ve 45 ml ethanolu, 1,4 mmol) v 5 ml ethanolu byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1,75 hodiny. Směs byla odpařena a rozdělena mezi vodu a ethylacetát. Organická vrstva byla oddělena, promyta nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušena (K_2CO_3), přefiltrována a odpařena. Odparek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu elucí směsí methylenchlorid / methanol (97 : 3), čímž byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–4,5–di(dimethylamino)–1,3–dihydroimidazol–2–thion (0,24 g, 0,7 mmol) o teplotě tání 182 °C až 184 °C.

Příklad 37

3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylová kyselina

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7–, R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je karboxyl.

Směs ethyl–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylátu (4,6 g, 13,6 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 24, a hydroxidu draselného (3,14 g, 47,6 mmol) ve 130 ml směsi ethanol / voda (10 : 3) byla míchána při teplotě 85 °C až 90 °C po dobu 5 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl rozpuštěn ve vodě. Roztok byl pomocí kyseliny chlorovodíkové (1 N) okyselen na pH 1, čímž byly získány krystaly. Filtrací byla získána 3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylová kyselina (3,86 g, 12,5 mmol) o teplotě tání 250 °C až 252 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 37 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než ethyl–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylát, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce XX:

z ethyl–3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylátu byla získána 3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylová kyselina o teplotě tání 231 °C až 232 °C (rozkl.);

z ethyl-3-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboxylátu byla získána 3-(7-fluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboxylová kyselina o teplotě tání 207 °C až 209 °C;

z ethyl-3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboxylátu byla získána 3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboxylová kyselina o teplotě tání 207 °C až 208 °C a reakcí s hydroxidem draselným v methanolu, odpařením do sucha a krystalizací ze směsi methanol / izopropanol byla získána draselná sůl kyseliny 3-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboxylové o teplotě tání 160 °C až 163 °C;

z ethyl-3-(4,6-difluorindan-1-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboxylátu byla získána 3-(4,6-difluorindan-1-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboxylová kyselina a reakcí s hydroxidem draselným v methanolu, odpařením do sucha a krystalizací ze směsi methanol / izopropanol byla získána draselná sůl kyseliny 3-(4,6-difluorindan-1-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboxylové o teplotě tání 163 °C až 173 °C;

z ethyl-3-(5,7-difluorindan-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboxylátu byla získána 3-(5,7-difluorindan-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboxylová kyselina o teplotě tání 230 °C až 232°C a reakcí s hydroxidem draselným v methanolu, odpařením do sucha a krystalizací ze směsi methanol / izopropanol byla získána draselná sůl kyseliny 3-(5,7-difluorindan-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboxylové o teplotě tání 170 °C až 174 °C;

z ethyl-3-(5,6-difluorindan-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboxylátu byla získána 3-(5,6-difluorindan-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-karboxylová kyselina o teplotě tání 233 °C až 234 °C;

z methyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmethyl]benzoátu a hydroxidu sodného byla získána 3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmethyl]benzoová kyselina o teplotě tání 252 °C až 254 °C;

z methyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmethyl]benzoátu a hydroxidu sodného byla získána 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmethyl]benzoová kyselina o teplotě tání 211 °C až 212 °C;

z methyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]butyrátu byla získána 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]butanová kyselina o teplotě tání 156 °C až 158 °C;

z methyl-5-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmethyl]pikolinátu a krystalizací z roztoku kyseliny chlorovodíkové v ethanolu byl získán hydrochlorid kyseliny 5-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmethyl]pikolinové o teplotě tání 204 °C až 205 °C;

z methyl-3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionátu byla získána 3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionová kyselina o teplotě tání 167 °C až 168 °C;

z methyl-4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmethyl]benzoátu byla získána 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-5-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylmethyl]benzoová kyselina o teplotě tání 181 °C až 182 °C;

z ethyl–3–[4–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–3–(terc.–butoxykarbonylaminomethyl)–5–thioxo–1,5–dihydro[1,2,4]triazol–1–yl]propionátu byla získána 3–[4–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–3–(terc.–butoxykarbonylaminomethyl)–5–thioxo–1,5–dihydro[1,2,4]triazol–1–yl]propionová kyselina o teplotě tání 76 °C až 78 °C;

z ethyl–(S)–3–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–yl]propionátu byla získána (S)–3–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–yl]propionová kyselina o teplotě tání 182 °C až 184 °C;

z ethyl–3–[3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–4–dimethylaminomethyl–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–yl]propionátu byla získána 3–[3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–4–dimethylaminomethyl–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–yl]–propionová kyselina o teplotě tání 171 °C až 174 °C;

z methyl–(S)–4–{2–[3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–yl–methylamino]ethyl}benzoátu byl získán hydrochlorid kyseliny (S)–4–{2–[3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–yl–methylamino]ethyl}benzoové o teplotě tání 240 °C až 241 °C; a

z ethyl–(S)–3–[4–formylaminomethyl–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–yl]propionátu byla získána (S)–3–[4–formylaminomethyl–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–yl]propionová kyselina.

Stejným postupem jako v příkladu 37 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než ethyl–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylát a provedením kysele katalyzované hydrolýzy, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce XX:

z terc.–butyl–3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–yl acetátu a kyseliny trifluoroctové byla získána 3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1–yloctová kyselina o teplotě tání 228 °C až 230 °C;

z terc.–butyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethylaminoacetátu a kyseliny chlorovodíkové byl získán hydrochlorid kyseliny 1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethylaminooctové o teplotě tání 214 °C až 216 °C;

z terc.–butyl–(S)–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethylaminoacetátu a kyseliny chlorovodíkové byl získán hydrochlorid kyseliny (S)–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethylaminooctové o teplotě tání 214 °C (eff.); a

z terc.–butyl–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethylaminoacetátu a kyseliny chlorovodíkové byl získán hydrochlorid kyseliny 1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethylaminooctové o teplotě tání 208 °C až 211 °C.

Příklad 38

4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]butyramid

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 0, R^3 je 4-(karbamoyl)propyl a R^4 a R^5 jsou vodíky.

Směs 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]butanové kyseliny (100 mg, 0,32 mmol), připravené postupem popsaným v příkladu 37, oxalylchloridu (2 M, 0,32 ml, 0,64 mmol) a 5 kapek DMF v 10 ml methylenchloridu bylo mícháno po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo a přebytek oxalylchloridu byl odpařen, k odparku bylo přidáno 5 ml 30% vodného roztoku hydroxidu amonného a vše bylo mícháno po dobu 16 hodin. Směs byla nalita do vodného hydrogenuhličitanu sodného a extrahována methylenchloridem. Extrakt byl vysušen (Na_2SO_4) a odpařen. Odparek byl čištěn „flash" chromatografií na silikagelu elucí směsí methylenchlorid / methanol (99 : 1 až 96 : 4), čímž byl získán 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]butyramid ve formě pěny.

Stejným postupem jako v příkladu 38 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl] butanová kyselina, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce (I):

z 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylethyl]benzoové kyseliny byl získán 4-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-ylethyl]benzamid o teplotě tání 158 °C až 160 °C; a

z 3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionové kyseliny byl získán 3-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]propionamid o teplotě tání 180 °C až 181 °C.

Příklad 39

3-[2-(4(1H)-tetrazol-5-ylfenyl)ethyl]-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 0, R^3 je 2-(4-(1H)-tetrazol-5-ylfenyl)ethyl a R^4 a R^5 jsou vodíky.

Směs 3-[2-(4-kyanofenyl)ethyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu (0,5 g, 1,4 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 15, a tributylcínazidu (1,39 g, 4,2 mmol) ve 3 ml xylenu byla zahřívána na teplotu 120 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 16 hodin. Směs byla čištěna chromatografií na silikagelu elucí směsí methylenchlorid / methanol a přečištěný produkt byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát / methanol, čímž byl získán 3-[2-(4(1H)-tetrazol-5-ylfenyl)ethyl]-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion (0,5 g, 1,4 mmol) o teplotě tání 218 °C až 220 °C.

Příklad 40

(S)–4–(1–hydroxy)ethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 0, R^3 a R^5 jsou vodíky R^4 je 1–hydroxyethyl.

Směs (S)–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–5–karbaldehydu (178 mg, 0,6 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 22, a methylmagneziumchloridu (3 m, 0,4 ml, 1,2 mmol) byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny a pak při teplotě 25 °C po dobu další 1 hodiny. K reakční směsi bylo přidáno 5 ml zředěné kyseliny sírové a pak byla extrahována ethylacetátem (2 x). Spojené extrakty byly vysušeny ($MgSO_4$), odpařeny a čištěny „flash" chromatografií na silikagelu elucí směsí methylenchlorid / methanol (98 : 2). Přečištěný odparek byl dále čištěn preparativní tenkovrstvou chromatografií na silikagelu elucí směsí methylenchlorid / methanol (95 : 5), čímž byl získán (S)–4–(1–hydroxy)ethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion (22 mg, 0,1 mmol) o teplotě tání 210 °C až 211 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 40, ale nahrazením methylmagneziumchloridu n–propylmagneziumchloridem byl získán (S)–4–(1–hydroxy)but–1–yl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 154 °C až 156 °C.

Příklad 41

N–1H–tetrazol–5–yl–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxamid

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7– a R^5 je 1H–tetrazol–5–yl–karbamoyl.

3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylová kyselina (1 g, 3,33 mmol), připravená postupem popsaným v příkladu 37, byla rozpuštěna v 15 ml oxalylchloridu a 1 kapce DMF a roztok byl míchán pod dusíkovou atmosférou po dobu 3 hodin. Přebytek oxalylchloridu byl odpařen na rotační odparce a odparek byl kodestilován s tetrachlormethanem (2 x 25 ml). Odparek byl ochlazen na 0 °C a pak byl přidán suchý 5–amino–1H–tetrazol (0,85 g, 10 mmol) a 25 ml pyridinu. Směs byla ponechána ohřát na laboratorní teplotu a pak míchána po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl kodestilován s toluenem. Čištěním kolonovou chromatografií na silikagelu plněném směsí 5% methanol / methylenchlorid obsahující 1 % kyseliny octové bylo získáno 0,9 g znečištěného produktu. Znečištěný produkt byl rozpuštěn ve vodném uhličitanu draselném a roztok byl extrahován ethylacetátem. Vodná vrstva byla okyselena, čímž byla získána pevná látka. Jejím odfiltrováním byl získán N–1H–tetrazol–5–yl–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxamid (0,54 g, 1,56 mmol) ve formě světle oranžové pevné látky o teplotě tání 228 °C až 230 °C.

Příklad 42

(4–methylpiperazin–1–yl) [3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–yl]methanon

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7– a R^5 je 4–methyl–piperazin–1–ylkarbonyl.

Směs 3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–1,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylové kyseliny, připravené postupem popsaným v příkladu 37, (0,75 g, 2,42 mmol) a 1,1'–karbonyldiimidazolu (0,43 g, 2,65 mmol) v 6 ml THF byla míchána za laboratorní teploty pod argonovou atmosférou po dobu 18 hodin. Byl přidán N–methylpiperazin (0,29 ml, 2,65 mmol) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty pod argonovou atmosférou po dobu 18 hodin. Směs byla rozdělena mezi methylenchlorid a vodu. Methylenchloridová vrstva byla čtyřikrát promyta vodou, vysušena síranem hořečnatým a odpařena. Krystalizací odparku ze směsi ethylacetát / methanol byl získán (4–methylpiperazin–1–yl) [3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–yl]methanon (0,69 g, 1,76 mmol) o teplotě tání 248 °C až 250 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 42 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než 3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–1,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylová kyselina a/nebo N–methylpiperazin, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce I:

z 3–(6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–1,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylové kyseliny byl získán (4–methylpiperazin–1–yl) [3–(6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–yl]methanon ve formě oleje;

z 3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–1,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylové kyseliny a N,N–dimethylethylendiaminu byl získán N–(2–dimethylaminoethyl)–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxamid o teplotě tání 125 °C;

z 3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–1,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylové kyseliny a p–methylsulfonylaminoanilinu byl získán N–[4–(methylsulfonylamino)–fenyl]–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxamid o teplotě tání 225 °C až 230 °C;

z 3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–1,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylové kyseliny a hydrochloridu dimethylaminoethanthiolu v přítomnosti dichlorhexylkarbodiimidu byl získán (S)–(2–dimethylaminoethyl)ester kyseliny 3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karbothiové o teplotě tání 204 °C až 206 °C; a

z 3–(6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–1,3–dihydro–1H–imidazol–4–karboxylové kyseliny a hydrochloridu dimethylaminoethanthiolu v přítomnosti dichlorhexylkarbodiimidu byl získán (S)–(2–dimethylaminoethyl)ester kyseliny 3–(6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karbothiové o teplotě tání 275 °C až 277 °C.

Příklad 43

3–(3,4–dihydroxybenzyl)–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 0, R^3 je 3,4–dihydroxybenzyl a R^4 a R^5 jsou vodíky.

Roztok 3–(3,4–dimethoxybenzyl)–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu (900 mg, 2,37 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 15, v methylenchloridu byl ochlazen na 0 °C pod dusíkovou atmosférou a pak byl po kapkách přidán bromid boritý (1 M, 7,1 ml, 7,1 mmol) v dalších 10 ml methylenchloridu. Směs byla ponechána ohřát na laboratorní teplotu, míchána po dobu 16 hodin a pomalu nalita do vody. Organická vrstva byla oddělena, promyta nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušena (Na_2SO_4) a odpařena. Odparek byl čištěn „flash“ chromatografií na silikagelu elucí směsí methylenchlorid / methanol (96 : 4) a pak krystalizován ze směsi methanol / ethanol / hexan na 3–(3,4–dihydroxybenzyl)–1–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion (520 mg) o teplotě tání 173 °C až 174 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 43 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než 3–(3,4–dimethoxybenzyl)–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce I:

z 3–[2–(3,4–dimethoxyfenyl)ethyl]–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán 3–[2–(3,4–dihydroxyfenyl)ethyl]–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 165 °C až 167 °C;

z 1–(5–methoxyindan–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán 1–(5–hydroxyindan–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 208 °C až 209 °C;

z 1–(1,2,3,4–tetrahydro–6–methoxynaftalen–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydro–6–hydroxynaftalen–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 213 °C až 215 °C;

z 1–(1,2,3,4–tetrahydro–5–methoxynaftalen–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydro–5–hydroxynaftalen–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 188 °C až 190 °C;

z 1–(1,2,3,4–tetrahydro–7–methoxynaftalen–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydro–7–hydroxynaftalen–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 195 °C až 196 °C;

z 1–(1,2,3,4–tetrahydro–5–methoxynaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydro–5–hydroxynaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 263 °C až 265 °C;

z 1–(1,2,3,4–tetrahydro–6–methoxynaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydro–6–hydroxynaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 240 °C až 241 °C;

z 1–(1,2,3,4–tetrahydro–7–methoxynaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán 1–(1,2,3,4–tetrahydro–7–hydroxynaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 248 °C až 250 °C;

z 1-(1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu byl získán 1-(1,2,3,4-tetrahydro-8-hydroxynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion o teplotě tání 274 °C až 276 °C; a

z 1-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu byl získán 1-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-7-hydroxynaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion o teplotě tání 258 °C až 260 °C.

Příklad 44

(S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-4-butylbenzamid

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5- a 7- a R^5 je 4-butylbenzoylaminomethyl.

Směs (S)-5-aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu (0,30 g, 1 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 31, a 4-butylbenzoylchloridu (0,21 ml, 1,1 mmol) v 10 ml suchého pyridinu byla míchána pod argonovou atmosférou při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny a pak při teplotě 25 °C po dobu dalších 2 hodin. Směs pak byla odpařena a k odparku byla přidána voda. Směs byla extrahována ethylacetátem (3 x) a spojené extrakty byly vysušeny ($MgSO_4$) a odpařeny. Odparek byl krystalizován z ethylacetátu, čímž byl získán (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-4-butylbenzamid (0,25 g, 0,55 mmol) o teplotě tání 242 °C až 243 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 44 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než (S)-5-aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion a/nebo 4-butylbenzoylchlorid, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce I:

z hydrochloridu nikotinoylchloridu byl získán (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-4-nikotinamid o teplotě tání 218 °C až 221 °C;

z benzoylchloridu byl získán (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-4-benzamid o teplotě tání 260 °C až 261 °C;

z dimethylkarbamoylchloridu byl získán (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]dimethylkarbamid o teplotě tání 218 °C až 220 °C;

z methylchloroformiátu byl získán methyl-(S)-3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl-karbamát o teplotě tání 220 °C až 222 °C;

z (S)-3-amino-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu a anhydridu kyseliny octové byl získán N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl]acetamid o teplotě tání 196 °C až 200 °C;

z chloridu kyseliny 2-furankarboxylové byl získán (S)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-2-furankarboxamid o teplotě tání 227 °C až 231 °C; a

z 4–amino–2–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro–[1,2,4]triazol–3–thionu a anhydridu kyseliny octové byl získán N–[1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–thioxo–4,5–dihydro–1H–[1,2,4]triazol–4–yl]acetamid o teplotě tání 199 °C až 201 °C.

Příklad 45

(S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]pikolinamid

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7– a R^5 je pikolinoylaminomethyl.

Směs (S)–5–aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydro–imidazol–2–thionu (295 mg, 1 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 31, kyseliny pikolinové (123 mg, 1 mmol) a PyBOP (620 mg, 1,2 mmol) v 10 ml suchého DMF bylo mícháno při teplotě 25 °C pod argonovou atmosférou po dobu 5 minut a pak byl přidán N,N–diizopropylethylamin (0,58 ml, 3,3 mmol). Směs byla míchána po dobu 12 hodin a pak bylo přidáno 10 ml vody. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (3 x 10 ml) a spojené extrakty byly promyty vodou, vysušeny ($MgSO_4$) a odpařeny. Odparek byl čištěn „flash“ chromatografií na silikagelu elucí směsí hexan / THF (1 : 1 až 8 : 2), čímž byl získán (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]pikolinamid (80 mg, 0,2 mmol) o teplotě tání 216 °C až 217 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 45 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než kyselina pikolinová, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce I:

z N–(terc.–butoxykarbonyl)glycinu po odchránění byl získán (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]aminoacetamid o teplotě tání 144 °C až 153 °C;

z N–(terc.–butoxykarbonyl)–2–methylalaninu po odchránění byl získán trifluoracetát (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]–2–amino–2–methylpropionamidu o teplotě tání 158 °C; a

z 5–butylpikolinové kyseliny byl získán (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]–5–butylpikolinamid o teplotě tání 99 °C až 104 °C.

Příklad 46

(S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]ethylkarbamid

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7– a R^5 je ethylureidomethyl.

Směs (S)–5–aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydro–imidazol–2–thionu (294 mg, 1 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 31, a ethylizokyanátu (0,16 ml, 2 mmol) v 10 ml THF byla míchána při teplotě 50 °C pod argonovou atmosférou po dobu 60 hodin. Směs byla přefiltrována a odfiltrovaná pevná látka byla krystalizována ze směsi ethylacetát / methanol, čímž byl získán (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]ethylkarbamid (110 mg, 0,3 mmol) o teplotě tání 219 °C až 220 °C.

Příklad 47

4–aminomethyl–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 0, R^3 a R^5 jsou vodíky a R^4 je aminomethyl.

Směs 3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–karbaldehydu (0,25 g, 1,0 mmol), hydrochloridu hydroxylaminu (0,09 g, 1,3 mmol) a hydroxidu sodného (0,064 g, 1,6 mmol) ve 2 ml ethanolu a 2 ml vody byla míchána při teplotě 60 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla ochlazena, čímž se vyloučily krystaly, které byly odfiltrovány a vysušeny. Filtrát byl míchán s ethylacetátem, čímž se vyloučily další krystaly, které byly odfiltrovány a vysušeny. Spojením krystalů byl získán 3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–5–karbaldehyd oxim (0,186 g, 0,68 mmol).

Suspenze 3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–5–karbaldehyd oximu (0,158 g, 0,58 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 22, ve 20 ml THF byl ochlazen na 0 °C a pak byl pomalu přidán $LiAlH_4$ v THF (1 M, 1,16 ml, 1,16 mmol). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny a pak byl přidán nasycený roztok chloridu amonného, voda a ethylacetát. Vodná vrstva byla oddělena a extrahována ethylacetátem. Spojené ethylacetátové extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny. Čištěním odparku „flash“ chromatografií (eluce: 3 až 10% methanol / methylenchlorid) byl získán 4–aminomethyl–1–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 197 °C až 200 °C.

Příklad 48

(S)–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–4–(2–fenylethyl)aminomethyl–1,3–dihydroimidazol–2–thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7– a R^4 je 2–(fenyl)ethylaminomethyl.

Směs (S)–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–5–karbaldehydu (147 mg, 0,5 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 22, fenylethylaminu (75 µl, 0,6 mmol) a kyanohydridoboritanu sodného (47 mg, 0,75 mmol) v 10 ml methanolu byla míchána při teplotě 60 °C po dobu 2 hodin. Směs byla odpařena a odparek byl čištěn „flash“ chromatografií na silikagelu elucí směsí methylenchlorid / methanol (97 : 3). Čištěný produkt byl odpařen, převeden na hydrochlorid a rekrystalizován ze směsi ethylacetát / methanol, čímž byl získán hydrochlorid (S)–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–4–(2–fenylethyl)aminomethyl–1,3–dihydroimidazol–2–thionu (68 mg, 0,2 mmol) o teplotě tání 227 °C až 229 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 48 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než (S)–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–5–karbaldehyd a/nebo fenethylamin, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce I:

z 3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–5–karbaldehydu a hydrochloridu terc.–butylesteru glycinu byl získán terc.–butyl–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–5–ylmethylaminoacetát;

z (S)–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–5–karbaldehydu a hydrochloridu terc.–butylesteru glycinu byl získán terc.–butyl–(S)–3–(5,7–

difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–5–ylmethyl-aminoacetát;

z 3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–5–karbaldehydu a hydrochloridu terc.–butylesteru glycinu byl získán terc.–butyl–3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–5–ylmethylaminoacetát;

z hydrochloridu glycinamidu byl získán (S)–3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–5–ylmethylaminoacetamid o teplotě tání 212 °C až 213 °C; a

z hydrochloridu methyl–4–(2–aminoethyl)benzoátu byl získán methyl–(S)–4{2–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–5–ylmethylamino]ethyl}-benzoát o teplotě tání 159 °C až 160 °C.

Příklad 49

(S)–N^3–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]–N^1,N^2–di(terc.–butoxykarbonyl)formamidin

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7– a R^5 je N^1,N^2–di(terc.–butoxykarbonyl)amidinoaminomethyl.

Směs (S)–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5–aminomethyl–1,3–dihydroimidazol–2–thionu (0,6 g, 2 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 31, a N^1,N^2–di(terc.–butoxykarbonyl)methylthioamidinu (0,65 g, 2,2 mmol) v 15 ml THF a 0,3 ml vody byla míchána při teplotě 50 °C po dobu 4 hodin. Směs byla odpařena a k odparku byl přidán 5% vodný hydrogenuhličitan sodný. Směs byla extrahována ethylacetátem a extrakt byl vysušen ($MgSO_4$) a odpařen. Odparek byl čištěn „flash“ chromatografií na silikagelu elucí směsí methylenchlorid / methanol (99 : 1), čímž byl získán (S)–N^3–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]–N^1,N^2–di(terc.–butoxykarbonyl)formamidin (0,54 g, 1 mmol) o teplotě tání 155 °C (eff.).

Stejným postupem jako v příkladu 49 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než N^1,N^2–di(terc.–butoxykarbonyl)methylthioamidin, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce I:

z N^1,N^2–di(acetyl)methylthioamidinu byl získán (S)–N^3–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]–N^1,N^2–di(acetyl)formamidin o teplotě tání 213 °C až 214 °C; a

z N^1–(terc.–butoxykarbonyl)methylthioamidinu byl získán (S)–N^3–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]–N^1–(terc.–butoxykarbonyl)formamidin o teplotě tání >280 °C.

Příklad 50

(S)–N^3–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]–formamidin

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7– a R^5 je amidinoaminomethyl.

Roztok (S)-N^3-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-N^1,N^2-di(terc.-butoxykarbonyl)formamidinu (0,34 g, 0,6 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 49, ve 20 ml kyseliny trifluoroctové byl míchán při teplotě 25 °C po dobu 1,5 hodiny. Roztok byl odpařen a odparek byl spojen se 100 ml diethyletheru. Diethylether byl oddekantován a odparek byl spojen se 100 ml diethyletheru. Směs byla přefiltrována a filtrační koláč byl rozpuštěn v ethylacetátu. Roztok byl odpařen, evakuován a k výsledné pěně byl přidán diethylether. Směs byla přefiltrována, čímž byl získán trifluoracetát (S)-N^3-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-formamidinu (0,28 g, 0,6 mmol) o teplotě tání 103 °C (eff.).

Příklad 51

Hydrochlorid 2S-amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2R-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-propionamidu

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5- a 7- a R^{18} je skupina obecného vzorce VI, ve kterém R^{21} je L-histidylaminomethyl.

Směs (R)-5-aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu (0,55 g, 1,86 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 31, (S)-2-(terc.-butoxykarbonyl)amino-3-(3-terc.-butoxykarbonyl-3H-imidazol-4-yl) propionové kyseliny (0,76 g, 1,86 mmol) a PyBOP (1,07 g, 2,05 mmol) v 6,2 ml DMF byla míchána dokud se celá směs nezhomogenizovala. Pak byl přidán diethylizopropylethylamin (1,07 ml, 6,15 mmol) a vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 18 hodin. Směs byla rozdělena mezi vodu a ethylacetát a organická vrstva byla dvakrát promyta vodou, vysušena síranem hořečnatým a odpařena. Čištěním odparku kolonovou chromatografií (eluce: 5% methanol / methylenchlorid) byl získán 2S-(terc.-butoxykarbonyl)amino-3-(3-terc.-butoxykarbonyl-3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2R-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-propionamid (1,003 g) ve formě pěny.

2S-(terc.-butoxykarbonyl)amino-3-(3-terc.-butoxykarbonyl-3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2R-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-propionamid (0,935 g) byl rozpuštěn v 45 ml 30% bezvodého chlorovodíku v ethylacetátu a směs byla míchána po dobu 18 hodin, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a vysušeny při 60 °C za sníženého tlaku, čímž byl získán hydrochlorid 2S-amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2R-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-propionamidu (0,655 g, 1,24 mmol) o teplotě tání 228 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 51 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než (R)-5-aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion a/nebo (S)-2-(terc.-butoxykarbonyl)amino-3-(3-terc.-butoxykarbonyl-3H-imidazol-4-yl) propionová kyselina, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce V:

z 5-aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu a (S)-3-terc.-butoxykarbonyl-2-terc.-butoxykarbonylamino propionové kyseliny byl získán hydrochlorid 3S-amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-sukcinamové kyseliny o teplotě tání 220 °C;

z 5-aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu a (S)-3-terc.-butoxykarbonyl-3-(terc.-butoxykarbonylamino) propionové kyseliny byl získán hydrochlorid 2S-amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-sukcinamové kyseliny o teplotě tání 220 °C;

z 5-aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu a (S)-2,5-di(terc.-butoxykarbonylamino)valerové kyseliny byl získán hydrochlorid 2S,5-diamino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-valeramidu o teplotě tání 212 °C až 216 °C;

z 5-aminomethyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu a (S)-2,5-di(terc.-butoxykarbonylamino)valerové kyseliny byl získán hydrochlorid 2S,5-diamino-N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-valeramidu o teplotě tání 191 °C až 205 °C;

z 5-aminomethyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu a (S)-2-(terc.-butoxykarbonylamino)-5-(terc.-butoxykarbonylamino)-guanidinovalerové kyseliny byl získán hydrochlorid 2S-amino-N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-5-guanidinovaleramidu o teplotě tání 160 °C;

z 3-amino-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu a (S)-2-(terc.-butoxykarbonyl)amino-3-(3-terc.-butoxykarbonyl-3H-imidazol-4-yl) propionové kyseliny byl získán hydrochlorid 2S-amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl]-propionamidu o teplotě tání 197 °C až 205 °C;

z 5-aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu a (S)-2-(terc.-butoxykarbonyl)amino-3-(3-terc.-butoxykarbonyl-3H-imidazol-4-yl)-propionové kyseliny byl získán hydrochlorid 2S-amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-propionamidu o teplotě tání 195 °C až 238 °C;

z (S)-5-aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu a (S)-2-(terc.-butoxykarbonyl)amino-3-(3-terc.-butoxykarbonyl-3H-imidazol-4-yl)-propionové kyseliny byl získán hydrochlorid 2S-amino-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2S-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-propionamidu o teplotě tání 225 °C;

z (S)-5-aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu a (S)-4-acetylamino-4-terc.-butoxykarbonyl-butanové kyseliny byla získána 2S-acetylamino-4-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2S-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethylaminokarbonyl]-butanová kyselina o teplotě tání 159 °C;

z (S)-5-aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu a (S)-2,5-di(terc.-butoxykarbonylamino)-pentanové kyseliny byl získán hydrochlorid 2S,5-diamino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2S-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-valeramidu o teplotě tání 233 °C až 237 °C;

z (R)-5-aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu a (S)-2,5-di(terc.-butoxykarbonylamino)-pentanové kyseliny byl získán hydrochlorid 2S,5-diamino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2R-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-valeramidu o teplotě tání 128 °C až 150 °C;

z (S)-5-aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu a (S)-3-(terc.-butoxykarbonyl)-2-(terc.-butoxykarbonylamino)-propionové kyseliny byl získán hydrochlorid 3S-amino-N-[3-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2S-yl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-ylmethyl]-sukcinamové kyseliny o teplotě tání 194 °C;

z (R)-5-aminomethyl-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thionu a (S)-3-(terc.-butoxykarbonyl)-2-(terc.-butoxykarbonylamino)-propionové kyseliny byl

získán hydrochlorid 3S–amino–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2R–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]–sukcinamové kyseliny o teplotě tání 193 °C;

z 4–amino–2–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro[1,2,4]triazol–3–thionu a (S)–2,5–di(terc.–butoxykarbonylamino)–valerové kyseliny byl získán hydrochlorid 2S,5–diamino–N–[1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–yl)–5–thioxo–4,5–dihydro–1H–[1,2,4]-triazol–4–ylmethyl]–valeramidu;

z 4–amino–2–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro[1,2,4]triazol–3–thionu a (S)–2–(terc.–butoxykarbonyl)amino–3–(3–terc.–butoxykarbonyl–3H–imidazol–4–yl) propionové kyseliny byl získán hydrochlorid 2S–amino–3–(3H–imidazol–4–yl)–N–[1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–yl)–5–thioxo–4,5–dihydro–1H–[1,2,4]triazol–4–yl]–propionamidu o teplotě tání 221 °C až 224 °C;

z (S)–5–methylaminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu a (S)–3–(terc.–butoxykarbonyl)–2–(terc.–butoxykarbonylamino)–propionové kyseliny byl získán hydrochlorid 3S–amino–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2S–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]–N–methylsukcinamové kyseliny; a

z 4–amino–2–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro[1,2,4]triazol–3–thionu a (S)–3–(terc.–butoxykarbonyl)–3–(terc.–butoxykarbonylamino) propionové kyseliny byl získán hydrochlorid 2S–amino–N–[1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–yl)–5–thioxo–4,5–dihydro–1H–[1,2,4]triazol–4–yl]–sukcinamové kyseliny o teplotě tání 193 °C až 196 °C.

Příklad 52

Hydrochlorid 2R–amino–3–[1–(4,6–difluorindan–1–yl)–1H–imidazol–2–yldisulfanyl] propionové kyseliny

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce IX, ve kterém n je 0, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7– a R^{27} je skupina obecného vzorce X, ve kterém R^4 a R^5 jsou vodíky a R^{28} je 2–amino–2–karboxyethyl.

Roztok (R,R')–3,3'–disulfanylbis[terc.–butyl–2–(terc.–butoxykarbonyl)aminopropionátu (1,06 g, 2,0 mmol) v 5 ml ethylendichloridu byl ochlazen na –23 °C pod argonovou atmosférou. Po kapkách byl přidán brom (51,3 µl, 1,0 mmol) a směs byla míchána po dobu 20 minut a pak zředěna dalšími 2 ml ethylendichloridu. Suspenze ftalimidu draselného (370 mg, 2,0 mmol) v 5 ml ethylendichloridu byla ochlazena na –23 °C a byla k ní přidána disulfidová směs. Směs byla míchána po dobu 1 hodiny při teplotě –23 °C a pak během 45 minut ohřáta na laboratorní teplotu. Směs byla přefiltrována a za sníženého tlaku odpařena. Odparek byl rozpuštěn v benzenu. Čištěním chromatografií byl získán (R)–N–[2–(terc.–butoxykarbonylamino)–2–(terc.–butoxykarbonyl)ethylsulfanyl]ftalimid (684 mg) ve formě oleje.

Směs (R)–N–[2–(terc.–butoxykarbonylamino)–2–(terc.–butoxykarbonyl)ethylsulfanyl]ftalimidu (660 mg, 1,61 mmol) a 1–(4,6–difluorindan–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu (400 mg, 1,59 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 9, v 8 ml ethylacetátu byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem pod argonovou atmosférou po dobu 1 hodiny. Směs byla ponechána vychladnout na laboratorní teplotu, čímž byla získána krystalická sraženina a rozpouštědla pak byla odpařena za sníženého tlaku. Zbylá polotuhá látka byla triturována benzenem a benzenová směs byla přefiltrována. Benzenový roztok byl odpařen. Čištěním odparku chromatografií byl získán terc.–butyl–2R–(terc.–butoxykarbonyl)amino–3–[1–(4,6–difluorindan–1–yl)–1H–imidazol–2–yldisulfanyl]propionát (672 mg).

Směs terc.–butyl–2R–(terc.–butoxykarbonyl)amino–3–[1–(4,6–difluorindan–1–yl)–1H–imidazol–2–yldisulfanyl]propionátu (672 mg) v 15 ml kyseliny trifluoroctové a 15 ml methylenchloridu byla míchána za laboratorní teploty pod dusíkovou atmosférou po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl kodestilován s ethylacetátem (2 x 50 ml).

Působením éterického chlorovodíku byl získán hydrochlorid 2R–amino–3–[5–aminomethyl–1–(4,6–difluorindan–1–yl)–1H–imidazol–2–yldisulfanyl] propionové kyseliny (768 mg, 1,74 mmol) ve formě pevné látky o teplotě tání 147 °C až 154 °C.

Stejným postupem jako v příkladu 52 s tím rozdílem, že výchozí látka byla jiná než (R,R')–3,3'–disulfanylbis[terc.–butyl–2–(terc.–butoxykarbonyl)aminopropionát a/nebo 1–(4,6–difluorindan–1–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion, byly získány následující sloučeniny obecného vzorce IX:

z (R,R')–3,3'–disulfanylbis[methyl–2–(terc.–butoxykarbonyl)–aminopropionátu] byl získán hydrochlorid methyl–2R–amino–3–[5–aminomethyl–1–(4,6–difluorindan–1–yl)–1H–imidazol–2–yldisulfanyl]propionátu o teplotě tání 155 °C až 157 °C;

z 3,3'–disulfanylbis[2–(terc.–butoxykarbonyl)aminoethylu] byl získán hydrochlorid 2–(2–aminoethyldisulfanyl)–1–(4,6–difluorindan–1–yl)–imidazolu o teplotě tání 175 °C až 177 °C;

z (R,R')–3,3'–disulfanylbis[methyl–2–(trifluoracetyl)aminopropionátu] byl získán methyl–2–(trifluoracetyl)amino–3–[1–(4,6–difluorindan–1–yl)–imidazol–2–yldisulfanyl]aminopropionátu ve formě oleje;

z (R,R')–3,3'–disulfanylbis[terc.–butyl–2–(terc.–butoxykarbonyl)aminopropionátu] byl získán hydrochlorid 2R–amino–3–[1–(4,6–difluorindan–2–yl)–imidazol–2–yldisulfanyl]propionové kyseliny o teplotě tání 145 °C až 150 °C;

z 1–(4,5–difluorindan–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán hydrochlorid 2R–amino–3–[1–(4,5–difluorindan–2–yl)–1H–imidazol–2–yldisulfanyl]propionové kyseliny o teplotě tání 140 °C;

z 1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán hydrochlorid 2R–amino–3–[1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1H–imidazol–2–yldisulfanyl]propionové kyseliny o teplotě tání 130 °C;

z 1–(6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán hydrochlorid 2R–amino–3–[1–(6,8–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1H–imidazol–2–yldisulfanyl]propionové kyseliny o teplotě tání 141 °C;

z 1–(6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu byl získán hydrochlorid 2R–amino–3–[1–(6,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1H–imidazol–2–yldisulfanyl]propionové kyseliny o teplotě tání 130 °C;

z 1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–1,3–dihydroimidazol–5–karboxylové kyseliny byl získán hydrochlorid 2R–amino–3–[5–karboxy–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1H–imidazol–2–yldisulfanyl]propionové kyseliny o teplotě tání 129 °C až 138 °C;

z 1–(4,5–difluorindan–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu a (S,S')–4,4'–disulfanylbis[terc.–butyl–2–(terc.–butoxykarbonyl)aminobutyrátu] byl získán hydrochlorid 2S–amino–4–[1–(4,5–difluorindan–2–yl)–imidazol–2–yldisulfanyl]butanové kyseliny o teplotě tání 146 °C;

z 1–(4,5–difluorindan–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu a 3,3'–disulfanylbis[2–(terc.–butoxykarbonyl)aminoethylu] byl získán hydrochlorid 2–(2–aminoethyldisulfanyl)–1–(4,5–difluorindan–2–yl)imidazolu o teplotě tání 59 °C;

z 1–(4,5–difluorindan–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu a (S,S')–3,3'–disulfanylbis[terc.–butyl–2–(terc.–butoxykarbonyl)amino–3–methylbutyrátu] byl získán hydrochlorid 2S–amino–3–[1–(4,5–difluorindan–2–yl)–1H–imidazol–2–yldisulfanyl]–3–methylbutanové kyseliny o teplotě tání 143 °C až 149 °C;

z 1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5(1H)–tetrazol–5–yl–1,3–dihydroimidazol–2–thionu a 3,3'–disulfanylbis[2–(terc.–butoxykarbonyl)aminoethylu] byl získán hydrochlorid 2–(2–aminoethyldisulfanyl)–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–5(1H)–tetrazol–5–yl–1,3–dihydroimidazolu o teplotě tání 165 °C (rozkl.); a

z (S)–5–(terc.–butoxykarbonyl)aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu a (R,R')–3,3'–disulfanylbis[terc.–butyl–2–(terc.–butoxykarbonyl)aminopropionátu byl získán hydrochlorid 2R–amino–3–[5–aminoethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1H–imidazol–2–yl–disulfanyl]propionové kyseliny o teplotě tání 179 °C až 180 °C.

Příklad 53

Anhydrid kyseliny N–(trifluoracetyl)–L–asparagové

Anhydrid kyseliny trifluoroctové (7,7 kg, 5,3 l, 37,5 mol) byl zahříván k varu pod zpětným chladičem a během 30 minut byl k němu přidán roztok kyseliny L–asparagové (2,0 kg, 15,0 mol) v 9 l kyseliny trifluoroctové (připravený postupným zahříváním na 65 °C a mícháním po dobu 3 hodin). Směs pak byla destilována a 9 l kyseliny trifluoroctové bylo oddestilováno. Zbylá směs byla přidána pod dusíkovou atmosférou do 8 l studeného hexanu. Hexanová směs byla po dobu 3 hodin míchána v ledové lázni, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a filtrační koláč byl promyt 25 l hexanu. Vysušením do konstantní hmotnosti ve vakuové pícce při teplotě 50 °C pod proudem dusíku byl získán anhydrid kyseliny N–(trifluoracetyl)–L–asparagové (2,9 kg, 13,7 mol) o teplotě tání 140 °C až 141 °C. $[\alpha]_D$ –27,4° (c = 3,28, THF).

Příklad 54

(S)–2–[(trifluoracetyl)amino]–4–(2,4–difluorfenyl)–4–oxo–butanová kyselina

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce LIII, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 2– a 4–.

Roztok 1,3–difluorbenzenu (2,3 kg, 20,0 mol) v 5 l methylenchloridu byl přidán ke směsi anhydridu kyseliny N–(trifluoracetyl)–L–asparagové (4,2 kg, 20,0 mol), připraveného postupem popsaným v příkladu 53, a chloridu hlinitého (7,4 kg, 55,5 mol) ve 25 l methylenchloridu. Teplota reakční směsi byla postupně zvyšována během 1,5 hodiny a udržována na teplotě varu po dobu dalších 3 hodin. Směs pak byla ochlazena a za intenzivního míchání bylo přidáno 10 l vody a 20 l kyseliny chlorovodíkové (6 N). Methylenchloridová vrstva byla oddělena, promyta vodou a pak nasyceným roztokem chloridu sodného a těkavé látky byly oddestilovány za normálního tlaku.

Odparek byl rozpuštěn ve 40 l toluenu a 8 l těkavých látek bylo ze směsi oddestilováno za sníženého tlaku. Roztok byl zahřát na 50 °C a pak bylo přidáno 8 l hexanu. Směs byla ochlazena na 30 °C a pak bylo přidáno 90 l hexanu. Směs pak byla míchána při teplotě 25 °C po dobu

3 hodin, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a filtrační koláč byl promyt hexanem (3 x 10 l). Vysušením do konstantní hmotnosti ve vakuové pícce za laboratorní teploty pod proudem dusíku byla získána (S)–2–[(trifluoracetyl)amino]–4–(2,4–difluorfenyl)–4–oxobutanová kyselina (5,2 kg, 16,0 mol) o teplotě tání 82,4 °C až 84,0 °C. $[\alpha]_D$ +15,2° (c = 0,956, CH_3OH).

Příklad 55

(S)–2–[(trifluoracetyl)amino]–4–(2,4–difluorfenyl)–butanová kyselina

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce LIV, ve kterém n je 1, t je 2 a R^1 je fluor, který je v pozicích 2– a 4–.

Směs (S)–2–[(trifluoracetyl)amino]–4–(2,4–difluorfenyl)–4–oxobutanové kyseliny (4,8 kg, 14,7 mol), připravené postupem popsaným v příkladu 54, a aktivního uhlí Darco® (0,4 kg) v 5 l kyseliny octové byla míchána za laboratorní teploty po dobu 1 hodiny. Směs byla přefiltrována do Pearlmanova katalyzátoru (0,5 kg, 50% vlhkost) a filtr byl promyt 15 l ledové kyseliny octové. Do směsi byla přefiltrována kyselina sírová (1,2 l, 21,8 mol) v 1 l ledové kyseliny octové a filtr byl promyt 2,8 l ledové kyseliny octové. Reakční nádoba byla kombinací tlak / vakuum třikrát promyta dusíkem a šestkrát vodíkem na přetlak 68,95 kPa. Směs byla intenzivně míchána pod vodíkem za atmosférického tlaku při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin. Reakční nádoba pak byla promyta dusíkem a směs byla přefiltrována na 4,6 kg trihydrátu octanu sodného. Filtr byl promyt 10 l ledové kyseliny octové. Kyselina octová byla ze směsi odstraněna destilací za sníženého tlaku.

Odparek byl rozdělen mezi 20 l methylenchloridu a 40 l vody. Vodná vrstva byla extrahována 10 l. methylenchloridu a spojené methylenchloridové extrakty byly promyty 10 l vody. Methylenchloridová směs pak byla vysušena síranem sodným (10 kg) a přefiltrována. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a odparek byl rozpuštěn v 5 l methylenchloridu. Roztok byl pod dusíkovou atmosférou přidán do 15 l hexanu takovou rychlostí, že teplota hexanové směsi byla 0 °C až 5 °C. Směs byla ponechána stát po dobu 1 hodiny, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a filtrační koláč byl promyt 10 l hexanu. Vysušením do konstantní hmotnosti ve vakuové pícce za sníženého tlaku při teplotě 25 °C pod proudem dusíku byla získána (S)–2–[(trifluoracetyl)amino]–4–(2,4–difluorfenyl)butanová kyselina (3,3 kg, 10,4 mol) o teplotě tání 62 °C až 83,5 °C. Analyticky čistý vzorek měl teplotu tání 86 °C až 89 °C. $[\alpha]_D$ +6,8° (c = 0,995, CH_3OH).

Příklad 56

(S)–5,7–difluor–2–[(trifluoracetyl)amino]–3,4–dihydro–1(2H)–naftalenon

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce LV, ve kterém n je 1, t je 2 a R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7–.

Suspenze chloridu fosforečného (2,2 kg, 10,6 mol) ve 12 l methylenchloridu byla ochlazena na 5 °C a během 20 minut k ní byla přidána (S)–2–[(trifluoracetyl)amino]–4–(2,4–difluorfenyl)–butanová kyselina (3,1 kg, 9,9 mol), připravená postupem popsaným v příkladu 55, v 12 l methylenchloridu. Tenkovrstvou chromatografií alikvotních částí reakce ukončených methanolem bylo ověřeno, že butanová kyselina byla převedena na příslušný chlorid kyseliny.

Směs byla míchána po dobu 30 minut a pak byla přidána k suspenzi chloridu hlinitého (4,3 kg) v 38,8 l methylenchloridu takovou rychlostí, že teplota suspenze byla 1 °C až 5 °C. Reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny a pak byla přidána k 28 kg ledu a 5,3 kg koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs byla míchána po dobu 1 hodiny a byla ponechána ohřát na teplotu 20 °C.

Vodná vrstva byla oddělena a extrahována methylenchloridem (2 x 15 l). Methylenchloridová vrstva byla jednou promyta vodou a spojena s methylenchloridovými extrakty. Spojené methylenchloridové vrstvy pak byly promyty vodou. pH vodné fáze bylo pomocí vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného upraveno na hodnotu 6. Methylenchloridová vrstva byla promyta vodou a pak nasyceným roztokem chloridu sodného. Methylenchlorid byl vysušen síranem sodným a přefiltrován. Směs byla odpařena za atmosférického tlaku a odparek byl rozpuštěn v 15 l methanolu. Methanolový roztok byl destilován, aby byl odstraněn zbytkový methylenchlorid a pak bylo přidáno 9,9 l vody. Směs byla ohřáta na 56 °C, ponechána vychladnout na laboratorní teplotu a pak míchána po dobu 12 hodin. Získané krystaly byly odfiltrovány. Filtrační koláč byl promyt 15 l vody. Izolovaná látka byla vysušena do konstantní hmotnosti za sníženého tlaku za laboratorní teploty pod proudem dusíku.

Látka byla rozpuštěna v 5 l toluenu při teplotě 90 °C a spojena s 10 l heptanu při teplotě 80 °C. Teplota směsi byla postupně během 1,5 hodiny snižována. Směs pak byla míchána při 5 °C po dobu 12 hodin, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a filtrační koláč byl promyt 15 l heptanu. Vysušením do konstantní hmotnosti za sníženého tlaku při laboratorní teplotě pod proudem dusíku byl získán (S)–5,7–difluor–2–[(trifluoracetyl)amino]–3,4–dihydro–(2H)–naftalen–1–on (2,0 kg, 6,8 mol) o teplotě tání 142,4 °C až 144,6 °C. $[\alpha]_D$ –59,4° (c = 0,994, CH_3OH).

Příklad 57

(S)–5,7–difluor–2–[(trifluoracetyl)amino]–1,2,3,4–tetrahydronaftalen

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce LI, ve kterém n je 1, t je 2 a R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7–.

Reakční nádoba obsahující směs (S)–5,7–difluor–2–[(trifluoracetyl)amino]–3,4–dihydro–(2H)–naftalen–1–onu (1,1 kg, 3,8 mol), připraveného postupem popsaným v příkladu 56, a Pearlmanova katalyzátoru (0,55 kg, 50% vlhkost) v 11 l TFA byla kombinací tlak / vakuum osmkrát promyta dusíkem a pak osmkrát vodíkem na tlak 75,85 kPa. Směs byla intenzivně míchána pod vodíkem (861,88 kPa) při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin. Tenkovrstvou chromatografií bylo ověřeno, že naftalen–1–on byl převeden na (S)–1–hydroxy–5,7–difluor–2–[(trifluoracetyl)amino]–3,4–dihydro–(2H)–naftalen.

Pak byla přidána kyselina sírová (1,1 l, 19,4 mol) v 1 l TFA a vzniklá reakční směs byla míchána pod vodíkem (861,88 kPa) při laboratorní teplotě po dobu dalších 24 hodin. Reakční nádoba pak byla promyta dusíkem a směs byla přefiltrována přes křemelinu a filtr byl promyt 11 l TFA. Filtrát byl spojen s 2,8 kg trihydrátu octanu sodného a 80 l vody. Směs byla ochlazena na 10 °C, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a filtrační koláč byl promyt 10 l ledové vody. Vysušením byl získán (S)–5,7–difluor–2–[(trifluoracetyl)amino]–1,2,3,4–tetrahydronaftalen (0,8 kg, 2,9 mol) o teplotě tání 159,9 °C až 160,9 °C. $[\alpha]_D$ –56,0° (c = 1,01, CH_3OH).

Příklad 58

Hydrochlorid (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XXVII, ve kterém n je 1, t je 2 a R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7–.

Monohydrát hydroxidu lithného (7,8 g, 0,2 mol) byl přidán do roztoku (S)–5,7–difluor–2–[(trifluoracetyl)amino]–1,2,3,4–tetrahydronaftalenu (20,8 g, 74,5 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 57, ve 187 ml methanolu a 21 ml vody. Směs byla míchána při zahřívání

k varu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut a zředěna 200 ml methanolu. Zředěná směs pak byla spojena s 60 ml vody, 24,8 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 4,2 g aktivního uhlí Darco®. Směs byla míchána po dobu 30 minut a přefiltrována přes křemelinu. Filtrát byl destilován dokud teplota v hlavě kolony nedosáhla 75 °C. Zbylá směs byla ponechána vychladnout a stát po dobu 60 hodin. Směs pak byla ochlazena ledovou lázní, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a filtrační koláč byl promyt vodou. Vysušením do konstantní hmotnosti za sníženého tlaku při laboratorní teplotě pod proudem dusíku byl získán hydrochlorid (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu (14,8 g, 67,6 mol) o teplotě tání >280 °C. $[\alpha]_D$ –66,2° (c = 0,162, CH_3OH).

Příklad 59

(S)–5–hydroxymethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XLVIII, ve kterém n je 1, t je 2 a R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7–.

Thiokyanát draselný (15,9 g, 162,6 mmol) byl vysušen zahřátím na teplotu 175 °C pod dusíkovou atmosférou a ochlazením na teplotu 35 °C za sníženého tlaku s tím, že dusíková atmosféra byla několikrát vyměněna. Směs dihydroxyacetonu (15,9 g, 176,7 mmol) a hydrochloridu (S)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylaminu (30,0 g, 137,0 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 58, v 540 ml ethylacetátu byla přidána k suchému thiokyanátu draselnému. Reakční nádoba byla promyta dusíkem a pak bylo přidáno 40,83 g ledové kyseliny octové. Reakční směs byla míchána po dobu 2 hodin při teplotě 35 °C a pak bylo přidáno 100 ml 1,0 M kyseliny sírové. Směs byla míchána po dobu 15 minut, ochlazena ledovou lázní a pak byl přidáván hydroxid sodný (2,5 M) dokud hodnota pH směsi nebyla 7. Organická vrstva byla promyta 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organická vrstva byla destilací zahuštěna na objem 480 ml a směs byla ochlazena na 6 °C a ponechána stát po dobu 12 hodin, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány, filtrační koláč byl promyt studeným ethylacetátem a získaná látka byla vysušena.

Látka byla rozpuštěna v 650 ml ethylacetátu a 25 ml vody. Směs byla destilována dokud nebylo oddestilováno 500 ml těkavých látek. Směs byla ochlazena na laboratorní teplotu a míchána po dobu 45 minut, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a filtrační koláč byl promyt studeným ethylacetátem. Sušením za sníženého tlaku pod proudem dusíku byl získán (S)–5–hydroxymethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion (30,4 g, 107,4 mol) o teplotě tání 206 °C až 207 °C. $[\alpha]_D$ –40° (c = 0,682, CH_3OH).

Příklad 60

(S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]formamid

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XLIX, ve kterém n je 1, t je 2 a R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7– a R^2 je vodík.

Formamid (250 ml, 6,3 mol) byl zahřát na 175 °C a pak byl po částech během 30 minut přidán (S)–5–hydroxymethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion (25,0 g, 88,3 mmol), připravený postupem popsaným v příkladu 59, a reakční směs byla míchána 1 hodinu pod proudem dusíku. Směs byla ochlazena na 50 °C a pak bylo přidáno 2,5 g aktivního uhlí Darco®. Směs byla ochlazena na 30 °C, přefiltrována přes křemelinu a promyta 25 ml formamidu. Filtrát byl zahřát na 95 °C a po kapkách byl přidán 1 l vody. Směs byla

ponechána vychladnout a pak míchána za laboratorní teploty po dobu 12 hodin. Směs byla ochlazena na 0 °C, čímž byly získány krystaly, které byly odděleny filtrací a vysušeny.

Krystaly byly míchány s pětinásobným hmotnostním množstvím směsi 70 % THF / 30 % hexan po dobu 5 minut. Produkt byl oddělen filtrací a filtrační koláč byl promyt směsí 50 % THF / 50 % hexan. Vysušením do konstantní hmotnosti byl získán (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]formamid (19,5 g, 62,7 mmol) o teplotě tání 245 °C až 246 °C. $[\alpha]_D$ +48,9° (c = 0,613, DMSO).

Stejným postupem jako v příkladu 60, ale s použitím močoviny místo (S)–5–hydroxymethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu, byl získán (S)–5–ureidomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion o teplotě tání 258 °C až 260 °C. $[\alpha]_D$ +34,3° (c = 0,574, DMSO).

Příklad 61

(S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]formamid

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce XLIX, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7– a R^2 je vodík.

Směs (S)–5–hydroxymethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu (1,0 g, 3,5 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 59, a formiátu amonného (10 g, 158,6 mmol) byla míchána po dobu 1 hodiny při teplotě 125 °C. Směs pak byla zahřáta na 138 °C a míchána po dobu dalších 35 minut. Směs byla naředěna 25 ml vody a ponechána vychladnout na laboratorní teplotu. Směs pak byla ponechána zrát po dobu 18 hodin, čímž byly získány krystaly, které byly odfiltrovány a promyty vodou. Vysušením do konstantní hmotnosti byl získán (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]formamid (0,92 g, 2,96 mmol).

Stejným postupem jako v příkladu 30, ale nahrazením formiátu amonného octanem amonným byl získán (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]acetamid o teplotě tání 275,5 °C až 276 °C (rozkl.) $[\alpha]_D$ +41,3° (c = 1,00, DMSO).

Příklad 62

Hydrochlorid (S)–5–aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,3–dihydro–2–thioxo–1H–imidazolu

Následuje popis přípravy sloučeniny obecného vzorce L, ve kterém n je 1, t je 2, R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7–.

Směs (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]formamidu (19,1 g, 59,0 mmol), připraveného postupem popsaným v příkladu 60, a 25 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové (12,0 M, 25 ml, 300 mmol) ve 400 ml izopropanolu byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 12 minut a míchána po dobu 1 hodiny a 40 minut. Ze směsi bylo oddestilováno 150 ml izopropanolu. Zbylá reakční směs byla postupně ochlazena na laboratorní teplotu a míchána po dobu 3 hodin 45 minut. Vyloučená látka byla odfiltrována a filtrační koláč byl promyt 75 ml izopropanolu. Vysušením za sníženého tlaku pod proudem dusíku při teplotě 110 °C až 125 °C byl získán hydrochlorid (S)–5–

aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu (15,6 g, 47,1 mmol) o teplotě tání 251,9 °C. $[\alpha]_D$ +10,2° (c = 0,500, DMSO).

Příklad 63

Inhibice dopamin β–hydroxylázy, *in vitro*

Následuje popis *in vitro* testu k identifikaci sloučenin, které inhibují dopamin β–hydroxylázu (DBH). Test je založen na přeměně tyraminu na oktopamin katalyzované DBH a inhibici DBH aktivity testovanými sloučeninami.

Směs obsahující hovězí nadledvinkovou DBH (13,8 mUnits/ml), Cu^{2+} (2 mM), kyselinu askorbovou (10 mM), katalázu (200 μg/ml) a testovanou sloučeninu v 0,65 ml 50 mM pufru z octanu sodného (pH 4,5) byla inkubována při 37 °C po dobu 10 minut. Pak byl přidán tyramin a reakční směs byla inkubována při 37 °C po dobu 10 minut. Reakce byla ukončena přidáním 0,1 ml koncentrovaného hydroxidu amonného. Oktopaminový produkt byl oxidován na p–hydroxybenzaldehyd přídavkem 0,2 ml 2% jodistanu sodného a inkubací po dobu dalších 4 minut. Přebytek jodistanu sodného byl zredukován 0,2 ml 10% disiřičitanu sodného a koncentrace p–hydroxybenzaldehydu byla měřena spektrofotometricky při vlnové délce 330 nanometrů.

Alternativně byla směs obsahující hovězí nadledvinkovou DBH (0,02 mUnits/ml), 0,125 M octan sodný, 10 mM fumarát, 0,5 μM $CuSO_4$, 100 μg/ml katalázy a 10 mM tyramin Cu^{2+} (2 mM) inkubována při 30 °C po dobu 5 minut a pak byl přidán N,N–dimethyl–1,4–fenylendiamin (DMPD), který inicioval reakci. Absorbance byla průběžně měřena spektrofotometricky při vlnové délce 515 nanometrů.

Testované sloučeniny byly testovány v širokém rozsahu koncentrací a koncentrace testované sloučeniny nutná pro vyvolání 50% inhibice aktivity DBH byla interpolována (ID_{50}).

Stejným postupem jako v příkladu 63 byly testovány sloučeniny podle předkládaného vynálezu a bylo zjištěno, že mají inhibiční aktivitu k DBH. Například hydrochlorid 5–(S)–aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu má ID_{50} 8,5 nM.

Příklad 64

Inhibice dopamin β–hydrolázy, *in vivo*

Následuje popis *in vivo* testu k identifikaci sloučenin, které inhibují dopamin β–hydroxylázu (DBH). Test je založen na koncentraci dopaminu a norepinefrinu v tkáních a vlivu testovaných sloučenin na tyto koncentrace.

Krysím samcům s normálním nebo vysokým tlakem krve byl podáván nosič (1 až 10 ml/kg) nebo testovaná sloučenina (0,3 až 100 mg/kg) orálně nebo intravenózně. Některým krysám bylo podávání prováděno jednou až dvakrát denně po dobu 24 dnů. 2 až 12 hodin po poslední dávce byla u krys provedena anesteze halothanem a pak byly usmrceny. Vybrané tkáně (např. kůra mozková, ledvinová, mesenterická arterální a levá ventrikulární) byly rychle odebrány, zváženy a umístěny do 0,4 ml studené kyseliny chloristé. Koncentrace dopaminu a norepinefrinu v tkáni byla měřena HPLC a elektrochemickými detekčními metodami.

Testované sloučeniny byly testovány v širokém rozsahu dávek a jejich účinek byl srovnán s kontrolní skupinou. Inhibice DBH byla definována jako statisticky významné ($p \leq 0,05$) snížení

koncentrace norepinefrinu doprovázené zvýšením koncentrace dopaminu a zvýšením poměru dopaminu ku norepinefrinu.

Stejným postupem jako v příkladu 64 byly testovány sloučeniny podle předkládaného vynálezu a bylo zjištěno, že mají inhibiční aktivitu k DBH. Vliv hydrochloridu 5–(S)–aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu na obsah dopaminu a norepinefrinu (g/g tkáně) a poměru dopamin/norepinefrin (g/g) v levé ventrální tepně (ventricular) u krys s vysokým tlakem krve po třech následujících orálních dávkách podaných po částech během 12 hodin je shrnut v následující tabulce. Hodnoty jsou uvedeny jako průměr (9 krys / skupina) ± standardní odchylka.

Dávka (mg/kg)	Norepinefrin	Dopamin	Dopamin/Norepinefrin
0	1,30 ± 0,18	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,00
3	1,26 ± 0,64	0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,02
10	1,04 ± 0,37	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,02
30	0,95 ± 0,21	0,14 ± 0,03	0,15 ± 0,03
100	0,85 ± 0,17	0,18 ± 0,02	0,22 ± 0,04

Příklad 65

Vliv na snížení tlaku krve

Následuje popis testu, kterým byly stanoveny sloučeniny, které snižují tlak krve.

Krysím samcům s vysokým tlakem krve byla provedena anesteze a femorální tepna nebo karotida byly použity pro průběžné měření tlaku krve. Krysám bylo ponecháno 30 až 60 minut na probrání z anesteze a pak byly změřeny výchozí hodnoty tlaku krve. Krysám byl podán nosič (10 ml/kg) nebo testovaná sloučenina (0,3 až 30 mg/kg) orálně nebo intravenózně a dále opakovaně po 4 až 6 hodinách.

Testované sloučeniny byly testovány v širokém rozsahu dávek a snížení tlaku krve bylo definováno jako statisticky významné ($p \leq 0,05$) snížení tlaku krve ve srovnání s krysami, kterým byl podáván nosič.

Stejným postupem jako v příkladu 65 byly testovány sloučeniny podle předkládaného vynálezu a bylo zjištěno, že mají vliv na snížení tlaku krve. Například vliv hydrochloridu 5–(S)–aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu na změnu tlaku v hlavních tepnách z doby před dávkou a doby 4 hodin po podání jediné orální dávky (mg/kg) kontrolovaným krysám s vysokým tlakem krve je shrnut v následující tabulce.

Dávka (mg/kg)	Změna tlaku v hlavní tepně
0	20 mmHg
0,3	27 mmHg
1,0	32 mmHg
3,0	41 mmHg
10	53 mmHg

Příklad 66

Jedovatost

Hydrochlorid 5–(S)–aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thionu nebyl mutagenní v žádném z mnoha testů. Smrtelná orální dávka sloučeniny byla 1000 mg/kg u myší a větší než 2500 mg/kg u krys a 400 mg/kg u psů.

Příklad 67

Následuje popis reprezentativních farmaceutických prostředků, které obsahují sloučeniny obecného vzorce I.

ORÁLNÍ PROSTŘEDEK

Reprezentativní roztok pro orální podávání obsahuje:

Sloučenina obecného vzorce I	70 až 700 mg
Monohydrát kyseliny citronové	105 mg
Hydroxid sodný	18 mg
Příchuť	
Voda	zbytek do 100 ml

INTRAVENÓZNÍ PROSTŘEDEK

Reprezentativní roztok pro intravenózní podávání obsahuje:

Sloučenina obecného vzorce I	7 až 70 mg
Monohydrát dextrózy	tak, aby prostředek byl izotonický
Monohydrát kyseliny citronové	1,05 mg
Hydroxid sodný	0,18 mg
Voda	zbytek do 1,0 ml

PROSTŘEDEK VE FORMĚ TABLET

Reprezentativní tabletová forma sloučeniny obecného vzorce I obsahuje:

Sloučenina obecného vzorce I	25 %
Mikrokrystalická celulóza	54 %
Kyselina stearová	20 %
Koloidní oxid křemičitý	1 %

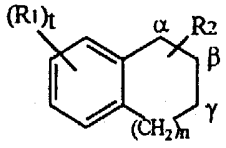
Stejným postupem jako v příkladu 67 lze připravit farmaceutické prostředky, které obsahují sloučeniny obecného vzorce V a IX.

Průmyslová využitelnost

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou průmyslově využitelné pro výrobu léků pro léčení onemocnění spojených se sníženou hladinou dopaminu (např. Parkinsonova choroba) a pro léčení onemocnění spojených se zvýšenou hladinou norepinefrinu (např. vysoký tlak, srdeční selhání, atd.).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Benzocykloalkylazothionové deriváty obecného vzorce I:



(I),

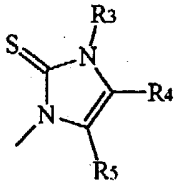
ve kterém:

n je 0, 1 nebo 2;

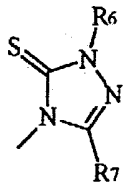
t je 0, 1, 2 nebo 3;

R^1 je nezávisle halogen, hydroxyl nebo (C_{1-4})alkoxyl; a

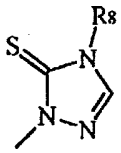
R^2 je připojeno v α–, nebo γ– pozici, a je to skupina vybraná ze skupin obecného vzorce II, III a IV:



(II)



(III)



(IV),

ve kterých:

R^4 je vodík, R^3 je vodík nebo $-(CH_2)_qR^9$ kde q je 0, 1, 2, 3 nebo 4 a R^9 je karboxyl, (C_{1-4})-alkoxykarbonyl, karbamoyl nebo skupina vybraná z arylu a heteroarylu, přičemž tato skupina je případně dále substituovaná jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxylu, (C_{1-4})alkoxylu, kyanskupiny, 1H–tetrazol–5–ylu, karboxylu a (C_{1-4})alkoxykarbonylu a R^5 je vodík nebo $-NHR^{10}$ kde R^{10} je vodík, (C_{1-4})alkanoyl, trifluor(C_{1-4})-alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, skupina vybraná z aroylu a heteroaroylu, přičemž aroyl a heteroaroyl jsou případně dále substituovány jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxylu, (C_{1-4})-alkoxylu, kyanskupiny, 1H–tetrazol–5–ylu, karboxylu a (C_{1-4})alkoxykarbonylu nebo $-C(NR^{11})NHR^{12}$, kde R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vodík, acetyl nebo terc.–butoxykarbonyl; nebo R^4 a R^5 jsou každé vodík a R^3 je $-NHR^{10}$, kde R^{10} odpovídá již uvedené definici; nebo R^5 je vodík, R^3 je vodík nebo $-(CH_2)_qR^9$, kde q a R^9 odpovídají již uvedené definici, a R^4 je (C_{1-4})-alkyl, di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, formyl, 1–hydroxy– (C_{1-4})alkyl nebo $-CH_2NHR^{13}$ kde R^{13} je vodík, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkanoyl, trifluor(C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoxy– karbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})-alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkyl-amino(C_{1-4})alkanoyl, karboxy(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl(C_{1-4})alkyl, karbamoyl(C_{1-4})-

alkyl, skupina vybraná z aroylu, heteroaroylu, aryl(C_{1-4})alkylu a heteroaryl(C_{1-4})alkylu, přičemž aroyl, heteroaroyl, aryl a heteroaryl jsou případně dále substituovány jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxylu, (C_{1-4})alkoxylu, kyanskupiny, 1H–tetrazol–5–ylu, karboxylu a (C_{1-4})alkoxykarbonylu nebo $-C(NR^{11})NHR^{12}$, kde R^{11} a R^{12} odpovídají definici uvedené výše; nebo R^3 je vodík nebo $-(CH_2)_qR^9$, kde q a R^9 odpovídají již uvedené definici, R^4 je vodík, (C_{1-4})alkyl nebo $-C(O)R^{14}$, kde R^{14} je aminoskupina, hydroxy(C_{1-4})alkoxyskupina, 2–(dimethylamino)ethylaminoskupina, 4–methyl–1–piperazinyl, 2–(dimethylamino)ethylmerkaptoskupina, 4–(methylsulfonylamino)anilinoskupina nebo 1H–tetrazol–5–ylaminoskupina a R^5 je nitril, hydroxymethyl, 1H–tetrazol–5–yl, 4,5–dihydro–2–imidazolyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl, 4–(C_{1-4})alkyl–1– piperazinylmethyl, $-C(O)R^{14}$, kde R^{14} odpovídá definici uvedené výše, $-C(NH)R^{15}R^{16}$, kde R^{15} a R^{16} jsou nezávisle vodík, (C_{1-4})alkyl nebo trifluor(C_{1-4})alkyl nebo $-CH_2NR^{10}R^{17}$, kde R^{10} odpovídá definici uvedené výše, a R^{17} je vodík nebo (C_{1-4})alkyl; nebo R^3 je vodík nebo $-(CH_2)_qR^9$, kde q a R^9 odpovídají již uvedené definici a R^4 a R^5 jsou nezávisle di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl nebo hydroxymethyl;

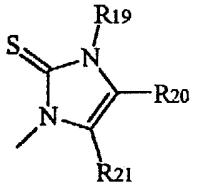
R^6 je vodík, 2–karboxyethyl, 2–karbamoylethyl nebo 2–(C_{1-4})alkoxykarbonylethyl;

R^7 je vodík, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl, 4–(C_{1-4})alkyl–1– piperazinylmethyl nebo $-CH_2NR^{10}R^{17}$, kde R^{10} a R^{17} odpovídají definici uvedené výše; a

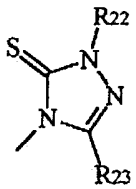
R^8 je vodík, 2–karboxyethyl, 2–karbamoylethyl, 2–(C_{1-4})alkoxykarbonylethyl nebo $-NHR^{10}$, kde R^{10} odpovídá definici uvedené výše,

nebo

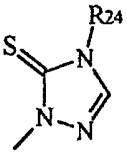
R^2 je skupina vybraná ze skupin obecného vzorce VI, VII a VIII, s výhodou skupina obecného vzorce VI připojená v β–pozici



(VI)



(VII)



(VIII)

kde

R^{20} je vodík, R^{19} je vodík nebo $-(CH_2)_qR^9$ kde q je 0, 1, 2, 3 nebo 4 a R^9 je karboxyl, (C_{1-4})-alkoxykarbonyl, karbamoyl nebo skupina vybraná z arylu a heteroarylu, přičemž tato skupina je případně dále substituovaná jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxylu, (C_{1-4})alkoxylu, kyanskupiny, 1H–tetrazol–5–ylu, karboxylu a (C_{1-4})alkoxykarbonylu a R^{21} je $-NR^{25}R^{26}$, kde R^{25} je vodík nebo (C_{1-4})alkyl a R^{26} je L–alanyl, L–arginyl, L–asparaginyl, L–α–aspartyl, L–β–aspartyl, L–cysteinyl, L–glutaminyl, L–α–glutamyl, L–γ–glutamyl, N–(C_{1-4})alkanoyl–L–α–glutamyl, N–(C_{1-4})alkanoyl–L–γ–glutamyl, glycyl, L–histidyl, L–izoleucyl, L–leucyl, L–lysyl, L–methionyl, L–ornithinyl, L–fenylalanyl, L–prolyl, L–seryl, L–threonyl, L–tryptofyl, L–tyrosyl, L–valyl, 1–aminocyklopropylkarbonyl, 1–aminocyklobutylkarbonyl, 1–aminocyklopentylkarbonyl, 1–aminocyklohexylkarbonyl; nebo R^{20} a R^{21} jsou každé vodík a R^{19} je $-NR^{25}R^{26}$, kde R^{25} a R^{26} odpovídají již uvedené definici; nebo R^{21} je vodík, R^{19} je vodík nebo $-(CH_2)_qR^9$, kde q a R^9 odpovídají již uvedené

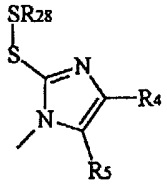
definici a R^{20} je $-CH_2NR^{25}R^{26}$, kde R^{25} a R^{26} odpovídají již uvedené definici; nebo R^{19} je vodík nebo $-(CH_2)_qR^9$, kde q a R^9 odpovídají již uvedené definici, R^{20} je vodík, (C_{1-4})alkyl nebo $-C(O)R^{14}$, kde R^{14} je aminoskupina, hydroxy(C_{1-4})alkoxyskupina, 2–(dimethylamino)-ethylaminoskupina, 4–methyl–1–piperazinyl, 2–(dimethylamino)ethylmerkaptoskupina, 4–(methylsulfonylamino)anilinoskupina nebo 1H–tetrazol–5–ylaminoskupina a R^{21} je $-CH_2NR^{25}R^{26}$, kde R^{25} a R^{26} odpovídají definici uvedené výše; a R^{22} je vodík, 2–karboxyethyl, 2–karbamoylethyl nebo 2–(C_{1-4})alkoxykarbonylethyl;

R^{23} je $-CH_2NR^{25}R^{26}$, kde R^{25} a R^{26} odpovídají definici uvedené výše; a

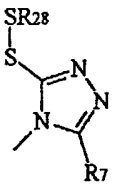
R^{24} je $-NR^{25}R^{26}$, kde R^{25} a R^{26} odpovídají definici uvedené výše;

nebo

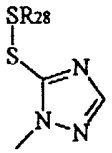
R^2 je skupina vybraná ze skupin obecného vzorce X, XI a XII, s výhodou skupina obecného vzorce X připojená v pozici β–pozici



(X)



(XI)



(XII)

kde

R^4 je vodík a R^5 je vodík nebo $-NHR^{10}$ kde R^{10} je vodík, (C_{1-4})alkanoyl, trifluor(C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino–(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkylamino– (C_{1-4})alkanoyl, skupina vybraná z aroylu a heteroaroylu, přičemž aroyl a heteroaroyl jsou nepovinně dále substituovány jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxylu, (C_{1-4})alkoxylu, kyanskupiny, 1H–tetrazol–5–ylu, karboxylu a (C_{1-4})alkoxykarbonylu nebo $-C(NR^{11})NHR^{12}$, kde R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vodík, acetyl nebo terc.–butoxykarbonyl; nebo R^5 je vodík a R^4 je (C_{1-4})alkyl, di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–hydroxy(C_{1-4})alkyl nebo $-CH_2NHR^{13}$ kde R^{13} je vodík, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})-alkanoyl, trifluor(C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkyl-amino(C_{1-4})alkanoyl, karboxy(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl(C_{1-4})alkyl, karbamoyl–(C_{1-4})alkyl, skupina vybraná z aroylu, heteroaroylu, aryl(C_{1-4})alkylu a heteroaryl(C_{1-4})alkylu, přičemž aroyl, heteroaroyl, aryl a heteroaryl jsou nepovinně dále substituovány jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxylu, (C_{1-4})alkoxylu, nitrilu, 1H–tetrazol–5–ylu, karboxylu a (C_{1-4})alkoxykarbonylu nebo $-C(NR^{11})NHR^{12}$, kde R^{11} a R^{12} odpovídají definici uvedené výše; nebo R^4 je vodík, (C_{1-4})alkyl nebo $-C(O)R^{14}$, kde R^{14} je amino-skupina hydroxy(C_{1-4})– alkoxyskupina, 2–(dimethylamino)ethylaminoskupina, 4–methyl–1–piperazinyl, 2–(dimethylamino)ethylmerkaptoskupina, 4–(methyl– sulfonylamino)anilino-skupina nebo 1H–5–tetrazolylaminoskupina a R^5 je hydroxymethyl, 1H–tetrazol–5–yl, 4,5–dihydro–2–imidazolyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl, 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl, $-C(O)R^{14}$, kde R^{14} odpovídá definici uvedené výše, $-C(NH)R^{15}R^{16}$, kde R^{15} a R^{16} jsou nezávisle vodík, (C_{1-4})alkyl nebo trifluor(C_{1-4})alkyl nebo $-CH_2NR^{10}R^{17}$, kde R^{10} odpovídá definici uvedené výše a R^{17} je vodík nebo (C_{1-4})alkyl; nebo R^4 a R^5 jsou nezávisle di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl nebo hydroxymethyl;

R^6 je vodík, 2–karboxyethyl, 2–karbamoylethyl nebo 2–(C_{1-4})alkoxykarbonylethyl;

R^7 je vodík, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl, 4–(C_{1-4})alkyl–1– piperazinylmethyl nebo $–CH_2NR^{10}R^{17}$, kde R^{10} a R^{17} odpovídají definici uvedené výše; a

R^{28} je (C_{2-6}) alkyl přičemž tento alkyl je dále substituovaný jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z $–N(R^{29})_2$, $–C(O)OR^{30}$, $–PO(OR^{30})_2$, $–SO_3R^{30}$, $–SO_2NHR^{30}$ a $–OR^{30}$, kde každé R^{29} je nezávisle vodík, acetyl nebo trifluoracetyl a každé R^{30} je nezávisle vodík nebo (C_{1-5})alkyl

s výhradou, že

když je sloučenina ve své merkapto–tautomerní formě, tak současně nemůže být: n je 1, t je 1, R^1 je methoxyskupina, R^2 je (a), R^3 a R^4 jsou obě vodík, R^5 je $–COR^{14}$, kde R^{14} je methoxyskupina nebo izopropoxyskupina, R^2 je v α–poloze; nebo

když je sloučenina ve své merkapto–tautomerní formě, tak současně nemůže být: n je 1, t je 1, R^1 je halogen, R^2 je (a), R^3 a R^4 jsou obě vodík, R^5 je $–COR^{14}$, kde R^{14} je methoxyskupina nebo hydroxyskupina, R^2 je v α–poloze; nebo

když je sloučenina ve své merkapto–tautomerní formě, tak se nemůže vyskytnout současně následující: n je 1, t je 0, R^2 je (a), R^3 a R^4 jsou obě vodík, R^5 je $–COR^{14}$, kde R^{14} je hydroxyskupina, methoxyskupina, ethoxyskupina nebo n–propoxyskupina, R^2 je v α–poloze; nebo

když je sloučenina ve své merkapto–tautomerní formě, tak se nemůže vyskytnout současně následující: n je 1, t je 2, R^1 je methoxyskupina, R^2 je (a), R^3 a R^4 jsou obě vodík, R^5 je $–COR^{14}$, kde R^{14} je methoxyskupina, R^2 je v α–poloze; nebo

když je sloučenina ve své merkapto–tautomerní formě, tak se nemůže vyskytnout současně následující: n je 1, t je 2, R^1 je halogen, R^2 je (a), R^3 a R^4 jsou obě vodík, R^5 je $–COR^{14}$, kde R^{14} je methoxyskupina nebo ethoxyskupina, R^2 je v α–poloze; nebo

když je sloučenina ve své merkapto–tautomerní formě, tak se nemůže vyskytnout současně následující: n je 0, t je 1, R^1 je halogen, R^2 je (a), R^3 a R^4 jsou obě vodík, R^5 je $–COR^{14}$, kde R^{14} je methoxyskupina nebo ethoxyskupina, R^2 je v α–poloze; nebo

když je sloučenina ve své merkapto–tautomerní formě, tak se nemůže vyskytnout současně následující: n je 0, t je 1, R^1 je methoxyskupina, R^2 je (a), R^3 a R^4 jsou obě vodík, R^5 je $–COR^{14}$, kde R^{14} je methoxyskupina, R^2 je v α–poloze; nebo

když je sloučenina ve své merkapto–tautomerní formě, tak se nemůže vyskytnout současně následující: n je 0, t je 2, R^1 je chlor, R^2 je (a), R^3 a R^4 jsou obě vodík, R^5 je $–COR^{14}$, kde R^{14} je methoxyskupina, R^2 je v α–poloze; nebo

když je sloučenina ve své merkapto–tautomerní formě, tak se nemůže vyskytnout současně následující: n je 0, t je 0, R^2 je (a), R^3 a R^4 jsou obě vodík, R^5 je $–COR^{14}$, kde R^{14} je methoxyskupina, R^2 je v α–poloze; nebo

když je sloučenina ve své merkapto–tautomerní formě, tak se nemůže vyskytnout současně následující: n je 2, t je 0, R^2 je (a), R^3 a R^4 jsou obě vodík, R^5 je $–COR^{14}$, kde R^{14} je methoxyskupina nebo ethoxyskupina, R^2 je v α–poloze; nebo

když je sloučenina ve své merkapto–tautomerní formě, tak se nemůže vyskytnout současně následující: t je 2, n je 2, R^1 je chlor, R^2 je (a), R^3 a R^4 jsou obě vodík, R^5 je $–COR^{14}$, kde R^{14} je methoxyskupina, R^2 je v α–poloze; nebo

když je sloučeniny ve své merkapto–tautomerní formě, tak se nemůže vyskytnout současně následující: n je 2, t je 1, R^1 je fluor, R^2 je (a), R^3 a R^4 jsou obě vodík, R^5 je $–COR^{14}$, kde R^{14} je methoxyskupina, R^2 je v α–poloze; nebo

když t je 0, n je 1, R^3 a R^4 jsou obě vodík a R^5 je $–COR^{14}$, kde R^{14} je aminoskupina, tak R^2 nemůže být v α–poloze; nebo

když t a n jsou obě 0, R^3 je vodík a R^4 a R^5 jsou obě $–COR^{14}$, kde R^{14} je ethoxyskupina, tak R^2 nemůže být v γ–poloze"

přičemž

aryl znamená aromatický uhlovodíkový radikál s 6 až 14 atomy uhlíku a obsahující monocyklické nebo kondenzované uhlovodíkové aromatické kruhy,

heteroaryl znamená aromatický uhlovodíkový radikál s 5 až 14 atomy v kruhu, kde 1 až 5 atomů jsou heteroatomy vybrané ze skupiny obsahující dusík, kyslík nebo síru a obsahující monocyklické nebo kondenzované heterocyklické a kondenzované uhlovodíkové a heterocyklické aromatické kruhy,

aroyl znamená radikál –C(O)R, kde R je aryl jak definován výše,

heteroaroyl znamená radikál –C(O)R, kde R je heteroaryl jak definován výše,

a farmaceuticky přijatelné soli, jednotlivé izomery a směsi těchto izomerů.

2. Benzocykloalkylazothionové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II, která je připojena v β–pozici.

3. Benzocykloalkylazothionové deriváty podle nároku 2, obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II, která je připojena v β–pozici, n je 0 nebo 1 a R^5 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl, 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl nebo $–CH_2NHR^{10}$, s výhodou ureidomethyl, aminomethyl nebo acetylaminomethyl.

4. Benzocykloalkylazothionové deriváty podle nároku 3, obecného vzorce I, ve kterém n je 1, t je 2 a každé R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7–.

5. Benzocykloalkylazothionové deriváty podle nároku 4, obecného vzorce I, ve kterém R^5 je aminomethyl, konkrétně 5–aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion a jeho farmaceuticky přijatelné soli, s výhodou hydrochlorid (S)–5–aminomethyl–1–(5, 7–di–fluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2– yl)–1, 3–dihydroimidazol–2–thion;

nebo

R^5 je ureidomethyl, konkrétně 5–ureidomethyl–1–(5, 7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1, 3–dihydroimidazol–2–thion a jeho farmaceuticky přijatelné soli, s výhodou (S)–5–ureidomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2– yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion; nebo

R^5 je acetylaminomethyl, konkrétně N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4– tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4– ylmethyl]acetamid a jeho farmaceuticky přijatelné soli, s výhodou (S)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2– yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]acetamid.

6. Benzocykloalkylazothionové deriváty podle nároku 2, obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce III, která je připojena v β–pozici, n je 0 nebo 1 a R^7 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl, 4–(C_{1-4})– alkyl–1–piperazinylmethyl nebo $–CH_2NHR^{10}$.

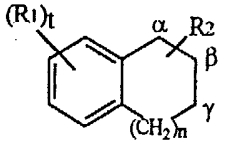
7. Benzocykloalkylazothionové deriváty podle nároku 6, obecného vzorce I, ve kterém n je 1, t je 2 a každé R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7–.

8. Benzocykloalkylazothionové deriváty podle nároku 7, obecného vzorce I, ve kterém R^6 je vodík a R^7 je aminomethyl, konkrétně 5–aminomethyl–4–(5,7–difluor–1,2,3,4– tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro[1,2,4]triazol–3–thion a jeho farmaceuticky přijatelné soli, s výhodou hydrochlorid (S)–5–aminomethyl–4–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2– yl)–2,4–dihydro[1,2,4]triazol–3–thionu.

9. Benzocykloalkylazothionové deriváty podle nároku 2, obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce IV, která je připojena v pozici β–, n je 0 nebo 1 a R^8 je aminoskupina.

10. Benzocykloalkylazothionové deriváty podle nároku 9, obecného vzorce I, ve kterém n je 1, t je 2 a každé R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7–, konkrétně 4–amino–2–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro[1,2,4]triazol–3–thion, s výhodou (S)–4–amino–2– (5, 7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4–dihydro [1,2,4]triazol–3–thion.

11. Benzocykloalkylazothionový derivát podle nároku 1, kterým je sloučenina obecného vzorce I



(I),

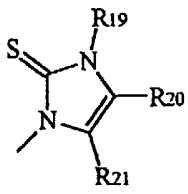
kde

n je 0, 1 nebo 2;

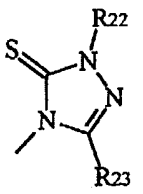
t je 0, 1, 2 nebo 3;

R^1 je nezávisle halogen, hydroxyl nebo (C_{1-4})alkoxyl; a

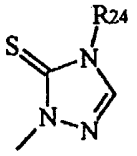
R^2 je připojeno v α–, – nebo γ– pozici a je to skupina vybraná ze skupin obecného vzorce VI, VII a VIII, s výhodou skupina obecného vzorce VI připojená v β–pozici:



(VI)



(VII)



(VIII)

ve kterých:

R^{20} je vodík, R^{19} je vodík nebo $-(CH_2)_qR^9$ kde q je 0, 1, 2, 3 nebo 4 a R^9 je karboxyl, (C_{1-4})-alkoxykarbonyl, karbamoyl nebo skupina vybraná z arylu a heteroarylu, přičemž tato skupina je případně dále substituovaná jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxylu, (C_{1-4})alkoxylu, kyanu, 1H–tetrazol–5–ylu, karboxylu a (C_{1-4})alkoxykarbonylu a

R^{21} je $-NR^{25}R^{26}$, kde R^{25} je vodík nebo (C_{1-4})alkyl a R^{26} je L–alanyl, L–arginyl, L–asparaginyl, L–α–aspartyl, L–β–aspartyl, L–cysteinyl, L–glutaminyl, L–α–glutamyl, L–γ–glutamyl, N–(C_{1-4})alkanoyl–L–α–glutamyl, N–(C_{1-4})alkanoyl–L–γ–glutamyl, glycyl, L–histidyl, L–izoleucyl, L–leucyl, L–lysyl, L–methionyl, L–ornithinyl, L–fenylalanyl, L–prolyl, L–seryl, L–threonyl, L–tryptofyl, L–tyrosyl, L–valyl, 1–aminocyklo– propylkarbonyl, 1–aminocyklobutylkarbonyl, 1–aminocyklopentylkarbonyl, 1–aminocyklohexylkarbonyl; nebo

R^{20} a R^{21} jsou každé vodík a R^{19} je $-NR^{25}R^{26}$, kde R^{25} a R^{26} odpovídají již uvedené definici; nebo R^{21} je vodík, R^{19} je vodík nebo $-(CH_2)_qR^9$, kde q a R^9 odpovídají již uvedené definici a R^{20} je $-CH_2NR^{25}R^{26}$, kde R^{25} a R^{26} odpovídají již uvedené definici; nebo R^{19} je vodík nebo $-(CH_2)_qR^9$, kde q a R^9 odpovídají již uvedené definici, R^{20} je vodík, (C_{1-4})alkyl nebo $-C(O)R^{14}$, kde R^{14} je aminoskupina, hydroxy(C_{1-4})alkoxyskupina, 2–(dimethylamino)ethylaminoskupina, 4–methyl–1–piperazinyl, 2–(dimethylamino)ethylmerkaptoskupina, 4–(methylsulfonylamino)anilinoskupina nebo 1H–tetrazol–5–ylaminoskupina a R^{21} je $-CH_2NR^{25}R^{26}$, kde R^{25} a R^{26} odpovídají definici uvedené výše; a R^{22} je vodík, 2–karboxyethyl, 2–karbamoylethyl nebo 2–(C_{1-4})alkoxykarbonylethyl;

R^{23} je $-CH_2NR^{25}R^{26}$, kde R^{25} a R^{26} odpovídají definici uvedené výše; a

R^{24} je $-NR^{25}R^{26}$, kde R^{25} a R^{26} odpovídají definici uvedené výše;

a farmaceuticky přijatelné soli, jednotlivé izomery a směsi těchto izomerů jako prolék.

12. Benzocykloalkylazothionové deriváty podle nároku 11, obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce VI, která je připojena v pozici β–, n je 0 nebo 1, t je 2 a každé R^1 je fluor a R^{21} je $-CH_2NHR^{26}$.

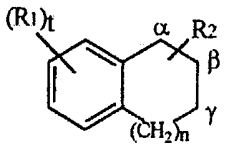
13. Benzocykloalkylazothionové deriváty podle nároku 12, obecného vzorce I, ve kterém R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7– a R^{26} je L–arginyl, L–α–aspartyl, L–β–aspartyl, L–histidyl nebo L–ornithinyl.

14. Benzocykloalkylazothionové deriváty podle nároku 13, obecného vzorce I, ve kterém R^{26} je L–α–aspartyl, konkrétně 3S–amino–N–[3–(5,7– difluor–1,2,3,4–tetrahydro– naftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]–sukcinamová kyselina a její farmaceuticky přijatelné soli, s výhodou hydrochlorid 3S–amino–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4– tetrahydro-naftalen–2S–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]sukcinamové kyseliny; nebo

R^{26} je L–histidyl, konkrétně 2S–amino–3–(3H–imidazol–4–yl)–N– [3–(1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H– imidazol–1–yl]–propionamid a jeho farmaceuticky přijatelné soli, s výhodou dihydrochlorid 2S–amino–3–(3H–imidazol–4–yl)– N–[3– (1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2S–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro– 1H–imidazol–1–yl]propionamidu; nebo

R^{26} je L–ornithinyl, konkrétně 2S,5–diamino–N–[3–(5,7– difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro– 1H–imidazol–4–ylmethyl]–valeramid a jeho farmaceuticky přijatelné soli, s výhodou dihydrochlorid 2S,5–diamino–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2S–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]valeramidu.

15. Benzocykloalkylazothionový derivát podle nároku 1, kterým je sloučenina obecného vzorce I:



(I),

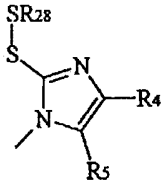
kde

n je 0, 1 nebo 2;

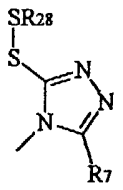
t je 0, 1, 2 nebo 3;

R^1 je nezávisle halogen, hydroxyl nebo (C_{1-4})alkoxyl; a

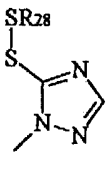
R^2 je připojeno v α–, – nebo γ– pozici a je to skupina vybraná ze skupin obecného vzorce X, XI a XII, s výhodou skupina obecného vzorce X připojená v pozici β–:



(X)



(XI)



(XII),

kde

R^4 je vodík a R^5 je vodík nebo $–NHR^{10}$ kde R^{10} je vodík, (C_{1-4})alkanoyl, trifluor(C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoxy– karbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino–(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkylamino– (C_{1-4})alkanoyl, skupina vybraná z aroylu a heteroaroylu, přičemž aroyl a heteroaroyl jsou nepovinně dále substituovány jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxylu, (C_{1-4})alkoxylu, nitrilu, 1H–tetrazol–5–ylu, karboxylu a (C_{1-4})alkoxykarbonylu, nebo $–C(NR^{11})NHR^{12}$, kde R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vodík, acetyl nebo terc.–butoxykarbonyl; nebo R^5 je vodík a R^4 je (C_{1-4})alkyl, di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–hydroxy(C_{1-4})alkyl nebo $–CH_2NHR^{13}$ kde R^{13} je vodík, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkanoyl, trifluor(C_{1-4})alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})-alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkyl-

amino(C_{1-4})alkanoyl, karboxy(C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl(C_{1-4})alkyl, karbamoyl–(C_{1-4})alkyl, skupina vybraná z aroylu, heteroaroylu, aryl(C_{1-4})alkylu a heteroaryl(C_{1-4})alkylu, přičemž aroyl, heteroaroyl, aryl a heteroaryl jsou nepovinně dále substituovány jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxylu, (C_{1-4})alkoxylu, kyanu, 1H–tetrazol–5–ylu, karboxylu a (C_{1-4})alkoxykarbonylu nebo $-C(NR^{11})NHR^{12}$, kde R^{11} a R^{12} odpovídají definici uvedené výše; nebo R^4 je vodík, (C_{1-4})alkyl nebo $-C(O)R^{14}$, kde R^{14} je aminoskupina, hydroxy(C_{1-4})– alkoxyskupina, 2–(dimethylamino)ethylaminoskupina, 4–methyl–1– piperazinyl, 2–(dimethylamino)ethylmerkaptoskupina, 4–(methylsulfonylamino)anilinoskupina nebo 1H–5–tetrazolylaminoskupina) a R^5 je hydroxymethyl, 1H–tetrazol–5–yl, 4,5–dihydro–2–imidazolyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl, 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl, $-C(O)R^{14}$, kde R^{14} odpovídá definici uvedené výše, $-C(NH)R^{15}R^{16}$, kde R^{15} a R^{16} jsou nezávisle vodík, (C_{1-4})alkyl nebo trifluor(C_{1-4})alkyl nebo $-CH_2NR^{10}R^{17}$, kde R^{10} odpovídá definici uvedené výše a R^{17} je vodík nebo (C_{1-4})alkyl; nebo R^4 a R^5 jsou nezávisle di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl nebo hydroxymethyl;

R^6 je vodík, 2–karboxyethyl, 2–karbamoylethyl nebo 2–(C_{1-4})alkoxykarbonylethyl;

R^7 je vodík, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl, 4–(C_{1-4})alkyl–1– piperazinylmethyl nebo $-CH_2NR^{10}R^{17}$, kde R^{10} a R^{17} odpovídají definici uvedené výše; a

R^{28} je (C_{2-6}) alkyl přičemž tento alkyl je dále substituovaný jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z $-N(R^{29})_2$, $-C(O)OR^{30}$, $-PO(OR^{30})_2$, $-SO_3R^{30}$, $-SO_2NHR^{30}$ a $-OR^{30}$, kde každé R^{29} je nezávisle vodík, acetyl nebo trifluoracetyl a každé R^{30} je nezávisle vodík nebo (C_{1-5})alkyl; a farmaceuticky přijatelné soli, jednotlivé izomery a směsi těchto izomerů jako prolék.

16. Benzocykloalkylazothionové deriváty podle nároku 15, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce X, která je připojena v pozici β–, n je 0 nebo 1, t je 2 a každé R^1 je fluor, který je v pozicích 5– a 7–.

17. Benzocykloalkylazothionové deriváty podle nároku 16, ve kterém R^{28} je skupina vybraná z ethylu, 1,1–dimethylethylu a propylu, přičemž tato skupina je dále substituovaná jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z karboxylu, methoxykarbonylu, aminu a trifluoracetylaminu, s výhodou (R)–2–amino–2–methoxykarbonylethyl, (R)–2–amino–2–karboxyethyl, (R)–2–trifluor– acetylamino–2–methoxykarbonylethyl, 2–aminoethyl, (S)–2–amino– 2–karboxy–1,1–dimethylethyl nebo 3–amino–3–karboxy–1–propyl.

18. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že jako účinnou složku obsahuje benzocykloalkylazothionové deriváty podle nároků 1, 2, 11, 14 nebo 15.

19. Benzocykloalkylazothionové deriváty obecného vzorce I podle nároků 1 až 17 pro přípravu léčiva pro léčení nemocí srdce.

20. Benzocykloalkylazothionové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, kterými jsou

5–aminomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion;

5–ureidomethyl–1–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen– 2–yl)–1,3–dihydroimidazol–2–thion;

N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2– thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]–acetamid;

5–aminomethyl–4–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2– yl)–2,4–dihydro[1,2,4]triazol–3–thion;

4–amino–2–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)–2,4– dihydro[1,2,4]triazol–3–thion;

3S–amino–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–yl)– 2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]sukcinamová kyselina;

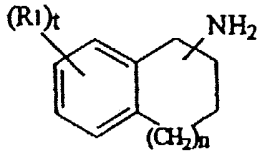
3S–amino–3–(3H–imidazol–4–yl)–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4– tetrahydronaftalen–2–yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–1– yl]propionamid;

2S,5–diamino–N–[3–(5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2– yl)–2–thioxo–2,3–dihydro–1H–imidazol–4–ylmethyl]valeramid

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli pro přípravu léčiva pro léčení nemocí srdce.

21. Způsob přípravy benzocykloalkylazothionových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje

(a) reakci sloučeniny obecného vzorce XXVII:

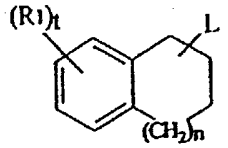


(XXVII),

kde n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I, s dialkoxyacetaldehydem v přítomnosti chemického redukčního činidla nebo za podmínek katalytické hydrogenace a pak působení kyseliny thiokyanaté, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II, ve kterém R^3, R^4 a R^5 jsou vodíky; nebo

(b) reakci sloučeniny obecného vzorce XXVII nebo její soli vzniklé přídavkem kyseliny, ve kterém n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I, s kyselinou thiokyanatou a dihydroxyacetonem a následující případnou reakci s kyselinou sírovou, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je hydroxymethyl; nebo

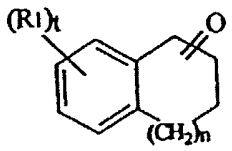
(c) reakci sloučeniny obecného vzorce XXV:



(XXV),

kde n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I, s 1,2,4–triazol–4–ylaminem a pak sulfuraci na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce IV, ve kterém R^8 je aminoskupina; nebo

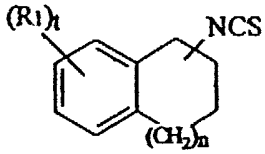
(d) reakci sloučeniny obecného vzorce XXX:



(XXX)$_t$

kde n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I, s 2,2–dialkoxyethylaminem v přítomnosti chemického redukčního činidla nebo za podmínek katalytické hydrogenace a pak působení kyseliny thiokyanaté, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II, ve kterém R^3, R^4 a R^5 jsou vodíky; nebo

(e) reakci sloučeniny obecného vzorce XXXII:



(XXXII)$_t$

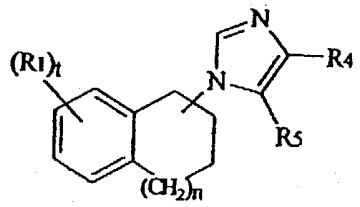
kde n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I, s 2,2–dialkoxyethylaminem a pak působení kyseliny, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II, ve kterém R^3, R^4 a R^5 jsou vodíky; nebo

(f) reakci sloučeniny obecného vzorce XXXII s hydrochloridem aminoacetonitrilu a pak působení báze, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je aminoskupina; nebo

(g) reakci sloučeniny obecného vzorce XXXII s D–(+)–glukosaminem a pak oxidaci, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II, ve kterém R^3 a R^5 jsou vodíky a R^4 je formyl; nebo

(h) reakci sloučeniny obecného vzorce XXXII s hydrazidem $H_2NHNC(O)R^{34}$, kde R^{34} je vodík, aminomethyl, (C_{1-4})alkylaminomethyl, di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl nebo 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl) nebo jeho chráněným derivátem a pak působení báze, a pokud je to nutné, odchránění, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce III, ve kterém R^6 je vodík a R^7 je vodík, aminomethyl, (C_{1-4})alkylaminomethyl, di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl nebo 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl; nebo

(i) reakci sloučeniny obecného vzorce XXXIII:



(XXXIII)$_I$

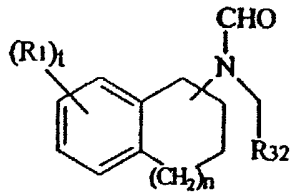
kde n, t a R^1, R^4 a R^5 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I, se silnou bází a pak sulfuraci, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3 je vodík; nebo

(j) reakci sloučeniny obecného vzorce XXXIII, ve kterém n, t a R^1, R^4 a R^5 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I, s L–$(CH_2)_qR^9$, kde L je odstupující skupina, q a R^9 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I a pak sulfuraci, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II a R^3 je $(CH_2)_qR^9$; nebo

(k) reakci sloučeniny obecného vzorce XXXIII, ve kterém R^4 a R^5 jsou vodíky a n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I, s aminoaryl– nebo alkylsulfonátem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II a R^3 je aminoskupina; nebo

(l) alkylaci sloučeniny obecného vzorce XXXIII, ve kterém R^4 a R^5 jsou vodíky a n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I, vhodně N,N–disubstituovanou methylenamoniovou solí a pak sulfuraci, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II, ve kterém R^5 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl nebo 4–morfolinylmethyl; nebo

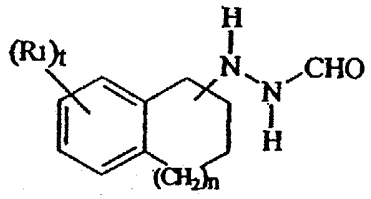
(m) reakci sloučeniny obecného vzorce XXXVIII:



(XXXVIII)$_I$

kde R^{32} je nitril nebo (C_{1-4})alkoxykarbonyl a n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I, s $R^{33}C(O)L$ a pak působení kyselinou thiokyanatou, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce II, ve kterém R^3 je vodík, R^5 je nitril nebo (C_{1-4})alkoxykarbonyl a R^4 je vodík, (C_{1-4})alkoxykarbonyl nebo (C_{1-4})alkyl; nebo

(n) reakci sloučeniny obecného vzorce XLV:



(XLV)$_I$

kde n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I, s izothiokyanátem a pak působení báze, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 je skupina obecného vzorce IV, ve kterém R^8 je vodík; nebo

(o) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je hydroxymethyl, s $H_2N(O)R^{31}$ nebo s amoniovou solí $NH_4^+{}^-(O)R^{31}$, kde R^{31} je vodík, (C_{1-4})alkyl nebo trifluor(C_{1-4})alkyl, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je formylaminomethyl, (C_{1-4})alkylkarbonylaminomethyl nebo trifluor(C_{1-4})alkylkarbonylaminomethyl, přičemž tato sloučenina může být případně dále hydrolyzována na sůl sloučeniny obecného vzorce I, vzniklou přídavkem kyseliny, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je aminomethyl; nebo

(p) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je hydroxymethyl, s močovinou, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je ureidomethyl; nebo

(q) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je kyanskupina, s derivátem kyseliny azidovodíkové, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je 1H–tetrazol–5–yl; nebo

(r) redukci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je kyanskupina, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je aminomethyl; nebo

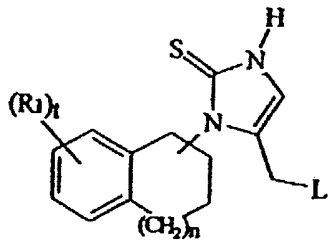
(s) hydrolýzu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je kyanskupina, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je karbamoyl; nebo

(t) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je kyanskupina, s ethylendiaminem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je 4,5–dihydroimidazol–2–yl; nebo

(u) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je kyanskupina, s $(CH_3)_2AlNR^{15}R^{16}$, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je $-C(NH)R^{15}R^{16}$, kde R^{15} a R^{16} odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I; nebo

(v) redukci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 nebo, jak R^4 tak R^5 jsou ethoxykarbonyly, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 nebo, jak R^4 tak R^5 jsou hydroxymethyly; nebo

(w) převedení sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 je hydroxymethyl na sloučeninu obecného vzorce LI:



(LI)

kde L je odstupující skupina a n, t a R^1 odpovídají definici uvedené ve „Shrnutí vynálezu" u sloučeniny obecného vzorce I a reakci sloučeniny obecného vzorce LI s aminem $HNR^{36}R^{37}$, kde R^{36} a R^{37} jsou nezávisle (C_{1-4})alkyl nebo dohromady $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ nebo $-(CH_2)_2-NR^{38}-(CH_2)_2-$, kde R^{38} je vodík nebo (C_{1-4})alkyl, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je aminomethyl, (C_{1-4})alkylaminomethyl, di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–pyrrolidinylmethyl, 1–piperidinylmethyl, 4–morfolinylmethyl, 1–piperazinylmethyl nebo 4–(C_{1-4})alkyl–1–piperazinylmethyl; nebo

(x) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 je formyl, s hydrochloridem hydroxylaminu a pak redukci, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^4 je aminomethyl; nebo

(y) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 je formyl, s aminem NH_2R^{10} v přítomnosti chemického redukčního činidla nebo za podmínek katalytické hydrogenace, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^4 je $-CH_2NHR^{10}$, kde R^{10} odpovídá definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I; nebo

(z) alkylaci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 je formyl, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^4 je 1–hydroxy(C_{1-4})alkyl; nebo

(aa) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^6 je amin nebo R^4, R^5 nebo R^8 je aminomethyl, s vhodně substituovaným amidinem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^6 je $-NHC(NR^{11})NHR^{12}$ nebo R^4, R^5 nebo R^8 je $-CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$, kde R^{11} je vodík, acetyl nebo terc.–butoxykarbonyl a R^{12} je acetyl nebo terc.butoxykarbonyl; nebo

(bb) působení kyseliny na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^6 je $-NHC(NR^{11})NHR^{12}$ nebo R^4, R^5 nebo R^8 je $-CH_2NHC(NR^{11})NHR^{12}$, kde R^{11} je vodík, acetyl nebo terc.–butoxykarbonyl a R^{12} je acetyl nebo terc.butoxykarbonyl, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^6 je $-NHC(NH)NH_2$ nebo R^4, R^5 nebo R^8 je $-CH_2NHC(NH)NH_2$; nebo

(cc) acylaci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^6 je aminoskupina nebo R^4, R^5 nebo R^8 je aminomethyl, nebo jejího chráněného derivátu, vhodným acylačním činidlem, a, pokud je to nutné, odchránění, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^6 je $-NHR^{10}$ nebo R^4, R^5 nebo R^8 je $-CH_2NHR^{10}$, kde R^{10} je (C_{1-4})alkanoyl, trifluor(C_{1-4})-alkanoyl, karbamoyl, (C_{1-4})alkoxykarbonyl, (C_{1-4})alkylkarbamoyl, di(C_{1-4})alkylkarbamoyl, amino(C_{1-4})alkanoyl, (C_{1-4})alkylamino–(C_{1-4})alkanoyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkanoyl nebo skupina vybraná z aroylu a heteroaroylu, přičemž aroyl a heteroaroyl jsou případně dále substituovány jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými z (C_{1-4})alkoxylu, kyanskupiny, karboxylu a (C_{1-4})alkoxykarbonylu; nebo

(dd) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^6 je aminoskupina nebo R^4, R^5 nebo R^8 je aminomethyl, s (C_{1-4})alkylizokyanátem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5 nebo R^6 je $-NHR^{10}$ nebo R^4, R^5 nebo R^8 je $-CH_2NHR^{10}$, kde R^{10} je (C_{1-4})-alkylkarbamoyl; nebo

(ee) alkylaci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4 a R^5 jsou vodíky, vhodně N,N–disubstituovanou methylenamoniovou solí, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3 a R^5 jsou vodíky a R^4 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl nebo 4–morfolinylmethyl; nebo

(ff) alkylaci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 je vodík a R^3 je jiné než vodík, vhodně N,N–disubstituovanou methylenamoniovou solí, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl nebo 4–morfolinylmethyl; nebo

(gg) chránění sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 je vodík, chránicí skupinou pro thioly, alkylaci vhodně N,N–disubstituovanou methylenamoniovou solí a odchránění, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3 a R^4 jsou vodíky a R^5 je di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl nebo 4–morfolinylmethyl, nebo, ve kterém R^3 je vodík a jak R^4 tak R^5 jsou di(C_{1-4})alkylaminomethyl, 1–piperidinylmethyl nebo 4–morfolinylmethyl; nebo

(hh) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 nebo, jak R^4 tak R^5 jsou karboxyl, nebo její kyseliny s vhodným aminem nebo thiolem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^5 nebo, jak R^4 tak R^5 jsou 1H–tetrazol–5–ylkarbonyl, 2–(dimethylamino)ethylkarbamoyl, 4–methyl–1–piperazinylkarbonyl nebo 2–(dimethylamino)ethylmerkaptoskupina; nebo

(ii) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^6 nebo R^8 je vodík, s (C_{1-4})alkylakrylátem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^6 nebo R^8 je 2–(C_{1-4})alkoxykarbonylethyl; nebo

(jj) hydrolýzu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je (C_{1-4})alkoxykarbonyl nebo skupina, která je dále substituovaná (C_{1-4})alkoxykarbonylem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je karboxyl nebo skupina, která je dále substituovaná karboxylem; nebo

(kk) aminaci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je karboxyl nebo skupina, která je dále substituovaná karboxylem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je karbamoyl nebo skupina, která je dále substituovaná karbamoylem; nebo

(ll) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je karboxyl nebo skupina, která je dále substituovaná karboxylem, s (C_{1-4})alkoholem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je (C_{1-4})alkoxykarbonyl nebo skupina, která je dále substituovaná (C_{1-4})alkoxykarbonylem; nebo

(mm) demethylaci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 je methoxyl a/nebo ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je skupina vybraná z aroylu, heteroaroylu, aryl(C_{1-4})alkylu a heteroaryl(C_{1-4})alkylu, kde aroyl, heteroaroyl, aryl a heteroaryl jsou dále substituovány jedním až dvěma methoxyly, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 je hydroxyl a/nebo ve kterém R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 nebo R^8 je skupina vybraná z aroylu, heteroaroylu, aryl(C_{1-4})alkylu a heteroaryl(C_{1-4})alkylu, kde aroyl, heteroaroyl, aryl a heteroaryl jsou dále substituovány jedním až dvěma hydroxyly; nebo

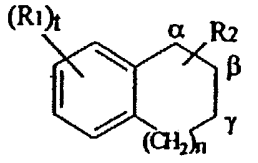
(nn) reakci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3, R^5, R^6 nebo R^8 je $–NHR^{10}$ nebo R^4, R^5 nebo R^7 je $–CH_2NHR^{10}$, kde R^{10} je skupina vybraná z aroylu, heteroaroylu, aryl(C_{1-4})alkylu a heteroaryl(C_{1-4})alkylu, kde aroyl, heteroaroyl, aryl a heteroaryl jsou dále substituovány nitrilem, s derivátem kyseliny azidovodíkové, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^{10} je skupina vybraná z aroylu, heteroaroylu, aryl(C_{1-4})alkylu a heteroaryl(C_{1-4})alkylu, kde aroyl, heteroaroyl, aryl a heteroaryl jsou dále substituovány 1H–tetrazol–5–ylem; nebo

(oo) reakci sloučeniny obecného vzorce I ve volné formě s farmaceuticky přijatelnou anorganickou nebo organickou kyselinou nebo bází, čímž se získá farmaceuticky přijatelná sůl; nebo

(pp) reakci sloučeniny obecného vzorce I ve formě soli vzniklé přídavkem kyseliny nebo báze s vhodnou bází nebo kyselinou, čímž se získá volná kyselina nebo báze; nebo

(qq) oddělení jediného stereoizomeru ze směsi stereoizomerů sloučeniny obecného vzorce I; nebo

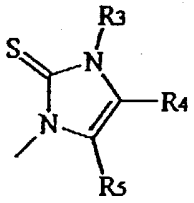
(rr) reakci chráněného derivátu L–aminokyseliny se sloučeninou obecného vzorce I:



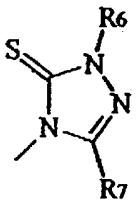
(I)

nebo farmaceuticky přijatelnou solí, jednotlivým izomerem nebo směsí těchto izomerů, ve kterém n, t a R^1 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce I v nároku 11; a

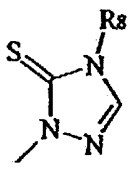
R^2 je připojeno v α–, – nebo γ– pozici a je to skupina vybraná ze skupin obecného vzorce II, III a IV:



(II)



(III)



(IV),

ve kterých:

R^4 je vodík, R^3 je vodík nebo $–(CH_2)_qR^9$, kde q a R^9 odpovídají definici uvedené výše a R^5 je $–NHR^{10}$, kde R^{10} je vodík nebo (C_{1-4})alkyl; nebo R^4 a R^5 jsou každé vodík a R^3 je $–NHR^{10}$, kde R^{10} odpovídá již uvedené definici; nebo R^5 je vodík, R^3 je vodík nebo $–(CH_2)_qR^9$, kde q a R^9 odpovídají již uvedené definici, a R^4 je $–CH_2NHR^{10}$, kde R^{10} odpovídá již uvedené definici; nebo R^3 je vodík nebo $–(CH_2)_qR^9$, kde q a R^9 odpovídají již uvedené definici, R^4 je vodík, (C_{1-4})alkyl nebo $–C(O)R^{14}$, kde R^{14} je aminoskupina, hydroxy(C_{1-4})alkoxyskupina, 2–(dimethylamino)ethylaminoskupina, 4–methyl–1–piperazinyl, 2–(dimethylamino)ethylmerkaptoskupina, 4–(methylsulfonylamino)anilinoskupina nebo 1H–tetrazol–5–ylaminoskupina) a R^5 je $–CH_2NHR^{10}$, kde R^{10} odpovídá definici uvedené výše; a

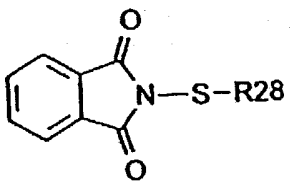
R^6 je vodík, 2–karboxyethyl, 2–karbamoylethyl nebo 2–(C_{1-4})alkoxykarbonylethyl;

R^7 je $–CH_2NHR^{10}$, kde R^{10} odpovídá definici uvedené výše; a

R^8 je $–NHR^{10}$, kde R^{10} odpovídá definici uvedené výše, čímž se získá prolék obecného vzorce I podle nároku 11 a dále případně reakci příslušné volné formy sloučeniny obecného vzorce I

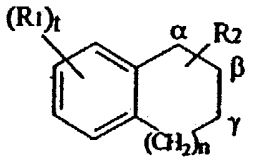
s farmaceuticky přijatelnou anorganickou nebo organickou kyselinou nebo bází, čímž se získá farmaceuticky přijatelná sůl; nebo případně reakci sloučeniny obecného vzorce I ve formě soli vzniklé přídavkem kyseliny nebo báze s vhodnou bází nebo kyselinou, čímž se získá volná kyselina nebo báze; nebo případně oddělení jediného stereoizomeru ze směsi stereoizomerů sloučeniny obecného vzorce I; nebo

(ss) reakci sloučeniny obecného vzorce LXXVIII:



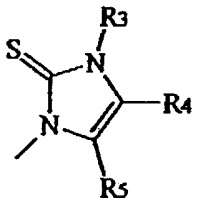
(LXXVIII)

nebo jejího chráněného derivátu, ve kterém R^{28} odpovídá definici uvedené výše u sloučeniny obecného vzorce I, nároku 15, se sloučeninou obecného vzorce I:

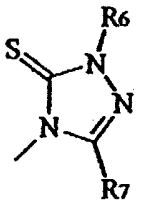


(I)

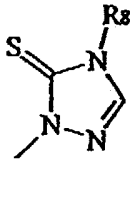
nebo farmaceuticky přijatelnou solí, jednotlivým izomerem nebo směsí těchto izomerů, ve kterém n, t a R^1 odpovídají definici uvedené výše a R^2 je připojeno v α–, – nebo γ– pozici a je to skupina vybraná ze skupin obecného vzorce II, III a IV:



(II)



(III)

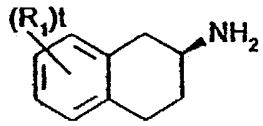


(IV)

kde R^3, R^7 a R^8 jsou vodíky a R^4, R^5 a R^6 odpovídají definici uvedené výše u sloučeniny obecného vzorce I, nároku 15; a pokud je to nutné, odchránění, čímž se získá prolék obecného vzorce I podle nároku 15 a dále výhodně reakci příslušné volné formy sloučeniny obecného vzorce I, nároku 15 s farmaceuticky přijatelnou anorganickou nebo organickou kyselinou nebo bází, čímž se získá farmaceuticky přijatelná sůl; nebo případně reakci sloučeniny obecného vzorce I definovanou v nároku 15 ve formě soli vzniklé přídavkem kyseliny nebo báze s vhodnou bází nebo

kyselinou, čímž se získá volná kyselina nebo báze; nebo případně oddělení jediného stereoizomeru ze směsi stereoizomerů sloučeniny obecného vzorce I, definovaného v nároku 15.

22. S–enantiomer sloučeniny obecného vzorce LVI



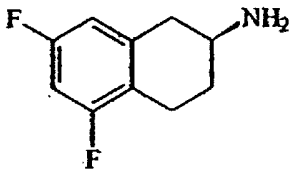
(LVI)

kde

t je 0, 1, 2 nebo 3; a

R^1 je nezávisle halogen, hydroxyl nebo (C_{1-4})alkoxyl, s výhodou fluor, který je v pozicích 5– a 7– jako meziprodukt pro přípravu benzocykloalkylazothionových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1.

23. S–enantiomer sloučeniny obecného vzorce LVI podle nároku 22, kterým je sloučenina vzorce XIII



(XIII)

chemického názvu (*S*)–5,7–difluor–1,2,3,4–tetrahydronaftalen–2–ylamin jako meziprodukt pro přípravu benzocykloalkylazothionových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1.

Konec dokumentu