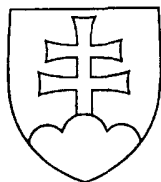


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1288-2003**
(22) Dátum podania prihlášky: **15. 4. 2002**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **4. 3. 2011**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2011**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/284 026**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **16. 4. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 6. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **6/2004**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **9. 3. 2011**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US02/12681**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/083624**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(11) Číslo dokumentu:

287598

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2011.01):

C07C 237/00
C07C 255/00
C07C 225/00
C07D 213/00
C07D 307/00
C07D 333/00
C07D 205/00
C07D 207/00
C07D 239/00
C07D 241/00
C07D 277/00
C07D 309/00
C07D 317/00
A61P 1/00
A61P 3/00
A61P 7/00
A61P 9/00
A61P 11/00
A61P 13/00
A61P 17/00
A61P 19/00
A61P 25/00
A61P 31/00
A61P 35/00
A61P 37/00
A61P 43/00

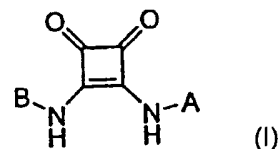
(73) Majiteľ: **SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ, US;**
PHARMA COPEIA DRUG DISCOVERY, INC., Cranbury, NJ, US;

(72) Pôvodca: **Taveras Arthur G., Denville, NJ, US;**
Aki Cynthia J., Livingston, NJ, US;
Bond Richard W., Union, NJ, US;
Chao Jianping, Summit, NJ, US;
Dwyer Michael, Scotch Plains, NJ, US;
Ferreira Johan A, Bethlehem, PA, US;
Chao Jianhua, Wayne, NJ, US;
Yu Younong, Piscataway, NJ, US;
Baldwin John J., Gwynedd Valley, PA, US;
Kaiser Bernd, Wallingford, CT, US;
Li Ge, LuJiaZui Garden, LuJiaZui, Shanghai, CN;
Merritt Robert J., Ewing, NJ, US;
Nelson Kingsley H., Mebane, NC, US;
Rokosz Laura L., Union, NJ, US;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., MAJLINGOVÁ & PARTNERS, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:
3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny všeobecného vzorca (I), ich farmaceuticky prijateľné soli a solváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie na výrobu liekov na liečenie chemokínom sprostredkovaných chorôb, ako sú akútne a chronické zápalové choroby a rakovina.



Oblasť techniky

Vynález sa týka nových substituovaných cyklobuténdiónových zlúčenín, farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú tieto zlúčeniny, a použitia týchto zlúčenín a farmaceutických prostriedkov na liečenie chorôb, sprostredkovaných CXC chemokínmi.

Táto prihláška si nárokuje výhody z US predbežnej prihlášky 60/284 026, podanej dňa 16. apríla 2001.

Doterajší stav techniky

Chemokíny sú chemotaktické cytokíny, ktoré uvoľňuje veľké množstvo buniek, aby pritiahli makrofágy, T-bunky, eozinofily, bazofily, neutrofile a endotelové bunky k miestam zápalu a rastu tumorov. Existujú dve hlavné triedy chemokínov, CXC-chemokíny a CC-chemokíny. Zaradenie do triedy závisí od toho, či sú prvé dva cysteíny oddelené jedinou aminokyselinou (CXC-chemokíny) alebo spolu susedia (CC-chemokíny). CXC-chemokíny zahŕňujú interleukín-8 (IL-8), neutrofile aktivujúci proteín-1 (NAP-1), neutrofile aktivujúci proteín-2 (NAP-2), GRO α , GRO β , GRO γ , ENA-78, GCP-2, IP-10, MIG a PF4. CC-chemokíny zahŕňujú RANTES, MIP-1 α , MIP-2 β , monocytový chemotaktický proteín-1 (MCP-1), MCP-2, MCP-3 a eotaxín. Je známe, že jednotlivé členy skupiny chemokínov sa viažu najmenej jedným chemokínovým receptorom, pričom CXC-chemokíny sa vo všeobecnosti viažu členmi CXCR triedy receptorov a CC-chemokíny členmi CCR triedy receptorov. Napríklad IL-8 je viazaný CXCR-1 a CXCR-2 receptormi.

Pretože CXC-chemokíny podporujú akumuláciu a aktiváciu neutrofilov, tieto chemokíny sa podieľajú na veľkom rade akútnych a chronických zápalových ochorení vrátane psoriázy a reumatoidnej artritídy. Baggiolini a ďalší, FEBS Lett. 307, 97, 1992; Miller a ďalší, Crit. Rev. Immunol. 12, 17, 1992; Oppenheim a ďalší, Annu. Rev. Immunol. 9, 617, 1991; Seitz a ďalší, J. Clin. Invest. 87, 463, 1991; Miller a ďalší, Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427, 1992; Donnelly a ďalší, Lancet 341, 643, 1993.

ELRCXC-chemokíny vrátane IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 a ENA-78 (Strieter a ďalší, 1995 JBC 270, str. 27348-57), sa tiež podieľajú na vyvolávaní angiogenézy v tumoroch (rast nových krvných ciev). Predpokladá sa, že všetky tieto chemokíny vyvíjajú svoju činnosť viazaním sa na receptor CXCR2, spojený so 7 transmembránovým G-proteínom (tiež známy ako IL-8RB), zatiaľ čo IL-8 tiež viaže CXCR1 (tiež známy ako IL-8RA). Teda ich angiogénna aktivita je spôsobená ich viazaním sa na a aktiváciou CXCR2 a prípadne CXCR1 pre IL-8, exprimovaného na povrchu cievnych endotelových buniek (EC) v okolitých cievach.

Preukázalo sa, že mnohé rôzne typy tumorov produkujú ELRCXC-chemokíny a ukázalo sa, že ich produkcia súvisí s agresívnejším fenotypom (Inoue a ďalší, Clin. Cancer Res. 6, 2104-2119, 2000) a zlou prognózou (Yoneda a ďalší, J. Nat. Cancer Inst. 90, 447-454, 1998). Chemokíny sú silné chemotaktické faktory a preukázalo sa, že ELRCXC-chemokíny vyvolávajú EC chemotaxiu. Teda tieto chemokíny pravdepodobne vyvolávajú chemotaxiu endotelových buniek proti miestu ich produkcie v tumore. To môže byť kritickým krokom pri vyvolávaní angiogenézy tumorom. Inhibítory CXCR2 alebo duálne inhibítory CXCR2 a CXCR1 budú inhibovať angiogénnu aktivitu ELRCXC-chemokínov, a preto blokovať rast tumoru. Táto protitumorová aktivita bola demonštrovaná pre protilátky proti IL-8 (Arenberg a ďalší, J. Clin. Invest. 97, 2792-2802, 1996), ENA-78 (Arenberg a ďalší, J. Clin. Invest. 102, 465-472, 1998) a GRO α (Haghnegahdar a ďalší, J. Leukoc. Biology 67, 53-62, 2000).

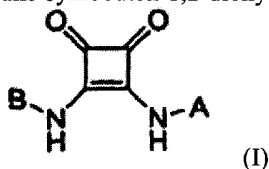
Ukázalo sa tiež, že mnohé tumorové bunky exprimujú CXCR2 a teda tumorové bunky môžu tiež stimulovať svoj vlastný rast, keď vylučujú ELRCXC chemokíny. Teda popri znižovaní angiogenézy môžu inhibítory CXCR2 priamo inhibovať rast tumorových buniek.

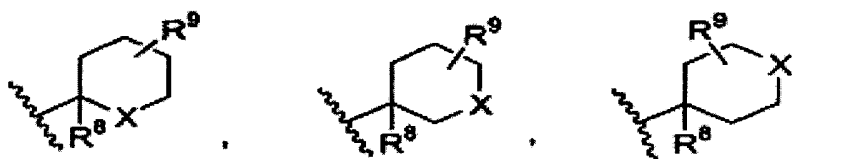
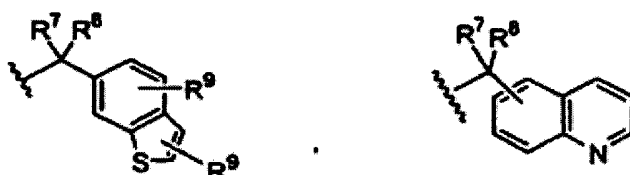
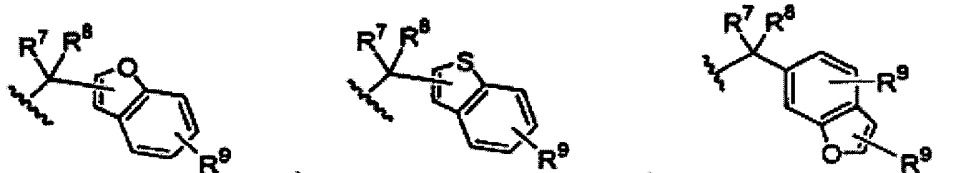
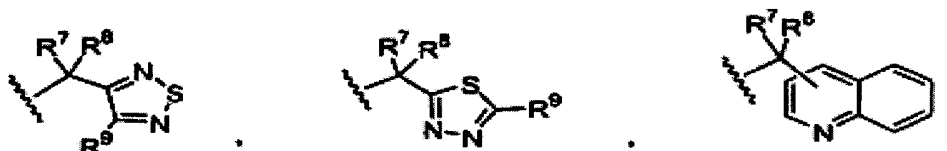
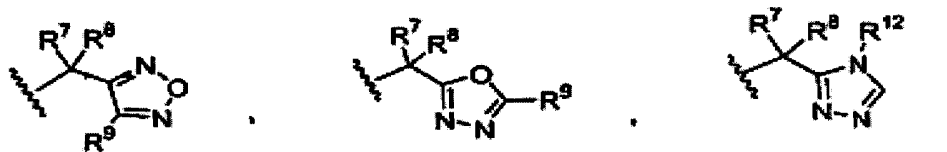
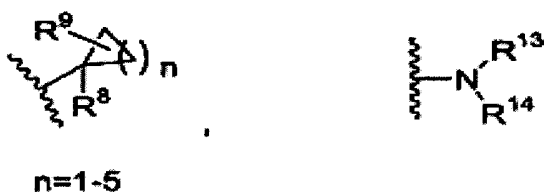
Preto CXC-chemokínové receptory predstavujú sľubné ciele na vývoj nových protizápalových a protitumorových látok.

Zostáva potreba zlúčenín, ktoré sú schopné modulovať aktivitu CXC-chemokínových receptorov. Napríklad podmienkam, spojeným so vzrastom produkcie IL-8 (ktorý je zodpovedný za chemotaxiu neutrofilov a podskupín T-buniek do zápalového miesta a za rast tumorov), by pomohli zlúčeniny, ktoré sú inhibítormi viazania IL-8 receptora.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú 3,4-disubstituované cyklobutén-1,2-dióny všeobecného vzorca (I)



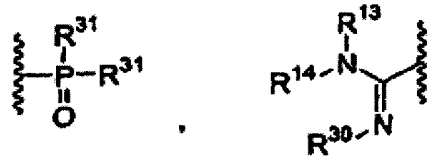
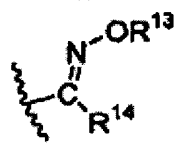
$n = 0 - 6$  $X = O, NH, S$ 

a

;

5 B je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:

5 R^3 je vybrané zo skupiny ktorú tvoria $-C(O)NHR^{17}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ a $-C(O)NR^{13}OR^{14}$;
 R^4 je vybrané zo skupiny, ktorú tvoria vodík, kyano, halogén, alkyl, alkoxy, $-OH$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$,
 $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NHR^{17}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_0R^{13}R^{14}$, $-SO_0R^{13}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$,



10 pričom substituenty na substitúovaných R^3 a R^4 skupinách sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané z 1 až 6 R^9 skupín;

15 pričom substituenty na substituovaných R⁵ a R⁶ skupinách sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané z 1 až 8 R⁹ skupín;

20 alebo substituovaného heteroarylkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylu, nesubstituo-

vaného alebo substituovaného cykloalkylalkylu, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, fluóralkylu, alkinylu, alkinylalkylu, alkenylu, alkenylalkylu a cykloalkenyly,

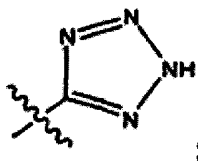
pričom substituenty na substituovaných R^7 a R^8 skupinách sú vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:

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

R^{8a} je vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z vodíka, alkylu, cykloalkylu a cykloalkylalkylu;

25 R^9 je nezávisle vybraný z 1 až 6 členov skupiny, pozostávajúcej z:

- a) $-\text{R}^{13}$,
- b) halogénu,
- c) $-\text{CF}_3$,
- d) $-\text{COR}^{13}$,
- 30 e) $-\text{OR}^{13}$,
- f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- g) $-\text{NO}_2$,
- h) $-\text{CN}$,
- i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
- 35 j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,
- l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$,
- m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$,
- n) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, a



- 40 o) R^{10} a R^{11} sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvoria vodík, halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ a kyano;

R^{12} je vodík, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ alebo nesubstituovaná alebo substituovaná aryllová, nesubstituovaná alebo substituovaná heteroarylová, nesubstituovaná alebo substituovaná arylalkylová, nesubstituovaná alebo substituovaná cykloalkylová, nesubstituovaná alebo substituovaná alkylová, nesubstituovaná alebo substituovaná cykloalkylalkylová alebo nesubstituovaná alebo substituovaná heteroarylalkylová skupina,

pričom substituenty na substituovaných R^{12} skupinách sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané z 1 až 6 R^9 skupín;

50 R^{13} a R^{14} sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z H, nesubstituovaného alebo substituovaného alkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylalkylu a nesubstituovaného alebo substituovaného fluóralkylu, alebo

R^{13} a R^{14} sa môžu vziať spolu, keď sú oba viazané na atóm dusíka, aby vytvorili nesubstituovaný alebo substituovaný 3- až 7-členný heterocyklický kruh, obsahujúci jeden až dva heteroatómy, vybrané z kyslíka, síry a dusíka,

pričom substituenty na substituovaných R^{13} a R^{14} skupinách sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané z 1 až 6 H, alkylu, arylu, arylalkylu, fluóralkylu, cykloalkylu, cykloalkylalkylu, heteroarylu, heteroarylalkylu, amino, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ a halogénu;

R^{15} a R^{16} sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z H, alkylu, arylu, arylalkylu, cykloalkylu a heteroarylu;

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

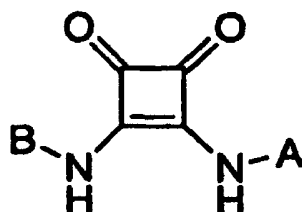
R^{30} je alkyl, cykloalkyl, $-CN$, $-NO_2$ alebo $-SO_2R^{15}$;

R^{31} sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z nesubstituovaného alebo substituovaného alkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylu a nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylu;

pričom substituenty na substituovaných R^{31} skupinách sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané z 1 až 6 R^9 skupín; a

t je 0, 1 alebo 2.

Tento vynález poskytuje zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



(I)

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty, pričom substituenty sú určené v podstate vynálezu.

Ďalším aspektom tohto vynálezu je farmaceutický prostriedok, obsahujúci zlúčeninu všeobecného vzorca (I) v kombinácii alebo spojení s farmaceuticky prijateľným nosičom alebo riedidlom.

Ďalším aspektom tohto vynálezu je spôsob liečenia α -chemokínom sprostredkovanvej choroby u cicavca, ktorý zahŕňa podanie pacientovi, ktorý to potrebuje, terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo solváty.

Príklady chemokínom sprostredkovaných chorôb zahŕňajú psoriázu, atopickú dermatitídu, astmu, chronickú obštrukčnú chorobu pľúc, syndróm dychovej tiesne dospelých, artritídu, zápalové choroby čriev, Crohnovu chorobu, ulceróznú kolitídu, septický šok, endotoxický šok, gramnegatívnu sepsu, syndróm toxického šoku, mŕtvicu, srdcové a obličkové reperfúzne poškodenie, glomerulonefritídu alebo trombózu, Alzheimerovu chorobu, reakciu medzi štepom a hostiteľom, odmietnutia aloimplantátov a maláriu.

Ďalším aspektom tohto vynálezu je spôsob liečenia rakoviny, ktorý zahŕňa podanie pacientovi, ktorý to potrebuje, súčasne alebo postupne, terapeuticky účinného množstva a) zlúčeniny všeobecného vzorca (I), a b) látky, ktorá ovplyvňuje mikrotubuly, alebo antineoplastickej látky alebo antiangiogénnej látky alebo inhibítora VEGF receptorovej kinázy alebo protilátok proti VEGF receptoru alebo interferónu, a/alebo c) žiarenia.

V ďalších uskutočneniach sa zlúčenina všeobecného vzorca (I) kombinuje s jednou z nasledujúcich anti-neoplastických látok: gemcitabín, paklitaxel (Taxol®), 5-fluóruracil (5-FU), cyklofosfamid (Cytosan®), temozolomid, taxoter alebo vinkristín.

V inom uskutočnení tento vynález poskytuje spôsob liečenia rakoviny, ktorý zahŕňa podanie, súčasne alebo postupne, účinného množstva a) zlúčeniny všeobecného vzorca (I), a b) látky, ktorá ovplyvňuje mikrotubuly (napríklad paklitaxel).

Pokiaľ nie je uvedené ináč, nasledujúce určenia platia v celej tejto špecifikácii a nárokoch. Tieto určenia platia bez ohľadu na to, či sa príslušný výraz použije samotný alebo v kombinácii s inými výrazmi. Preto určenie „alkyl“ platí tak pre „alkyl“, ako aj pre „alkylové“ časti „alkoxy“ atď.

Ak sa ktorákoľvek premenná (napríklad aryl, R^2) vyskytne viac než raz v ktorejkoľvek zložke, jej určenie pri každom výskyte je nezávislé od jej určenia pri každom ďalšom výskyte. Tiež kombinácie substituentov a/alebo premenných sú povolené len vtedy, keď takéto kombinácie vedú k stabilným zlúčeninám.

„Pacient“ zahŕňa tak človeka, ako aj iné cicavce.

„Cicavec“ znamená človeka alebo iné živočích. Výhodne cicavec znamená človeka.

„Alkyl“ znamená nerozvetvený alebo rozvetvený nasýtený uhlíkovodíkový reťazec, ktorý má určený počet atómov uhlíka. Tam, kde nie je uvedený počet atómov uhlíka, predpokladá sa 1 až 20 uhlíkov. Výhodné alkylové skupiny obsahujú 1 až 12 atómov uhlíka v reťazci. Výhodnejšie alkylové skupiny obsahujú 1 až 6 atómov uhlíka v reťazci.

„Alkoxy“ znamená alkyl-O skupinu, v ktorej alkyl je, ako bol určený skôr. Neobmedzujúce príklady alkoxy skupín zahrnujú metoxy, etoxy, *n*-propoxy, izopropoxy a *n*-butoxy. Väzba na základnú skupinu je cez kyslík éteru.

5 „Alkenyl“ znamená alifatickú uhlíkovodíkovú skupinu, ktorá obsahuje najmenej jednu dvojité väzbu uhlík-uhlík a ktorá môže byť nerozvetvená alebo rozvetvená. Tam, kde nie je uvedený počet atómov uhlíka, predpokladajú sa 2 až 20 uhlíkov. Výhodné alkenylové skupiny majú 2 až 12 atómov uhlíka v reťazci; a výhodnejšie 2 až 6 atómov uhlíka v reťazci. Neobmedzujúce príklady vhodných alkenylových skupín zahrnujú etenyl, propenyl, *n*-butenyl, 3-metylbut-2-enyl, *n*-pentenyl, oktenyl a decenyl.

10 „Alkynyl“ znamená alifatickú uhlíkovodíkovú skupinu, ktorá obsahuje najmenej jednu trojitú väzbu uhlík-uhlík a ktorá môže byť nerozvetvená alebo rozvetvená. Tam, kde nie je uvedený počet atómov uhlíka, predpokladajú sa 2 až 15 uhlíkov. Výhodné alkynylové skupiny majú 2 až 12 atómov uhlíka v reťazci; a výhodnejšie 2 až 4 atómy uhlíka v reťazci. Neobmedzujúce príklady vhodných alkynylových skupín zahrnujú etinyl, propinyl, 2-butenyl, 3-metylbutinyl, *n*-pentinyl a decinyl.

15 „Aryl“ znamená aromatický monocyklický alebo multicyklický kruhový systém, ktorý zahrnuje asi 6 až asi 14 atómov uhlíka, výhodne asi 6 až asi 10 atómov uhlíka. Neobmedzujúce príklady vhodných arylových skupín zahrnujú fenyl, naftyl, indenyl, tetrahydronaftyl, indanil, antracenyl, fluorenyl a podobne.

„Arylalkyl“ znamená arylalkylovú skupinu, v ktorej arylová a alkylová skupina sú určené skôr. Neobmedzujúce príklady vhodných arylalkylových skupín zahrnujú benzyl, fenetyl a naftalenylmetyl. Väzba na základnú skupinu je cez alkylovú skupinu.

20 „Cykloalkyl“ znamená nearomatický kruhový systém, ktorý má 3 až 10 atómov uhlíka a jeden až tri kruhy, výhodne 5 až 10 atómov uhlíka. Výhodné cykloalkylové kruhy obsahujú 5 až 7 atómov kruhu. Neobmedzujúce príklady cykloalkylových skupín zahrnujú cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, norbornyl, adamantyl a podobne.

25 „Cykloalkylalkyl“ znamená cykloalkylovú skupinu, viazanú na základnú skupinu cez alkylovú skupinu. Neobmedzujúce príklady zahrnujú cyklopropylmetyl, cyklohexylmetyl a podobne.

„Cykloalkenyl“ znamená nearomatický mono- alebo multicyklický kruhový systém, zahrnujúci 3 až 10 atómov uhlíka, výhodne 5 až 10 atómov uhlíka, ktorý obsahuje najmenej jednu dvojité väzbu uhlík-uhlík. Výhodné cykloalkenylové kruhy obsahujú 5 až 7 atómov kruhu. Neobmedzujúce príklady cykloalkenylových skupín zahrnujú cyklopentenyl, cyklohexenyl, cykloheptenyl, norbornenyl a podobne.

30 „Halo“ znamená fluór-, chlór-, bróm- alebo jódskupiny. Výhodné sú fluór-, chlór- alebo bróm-, výhodnejšie sú fluór a chlórskupiny.

„Halogén“ znamená fluór, chlór, bróm alebo jód. Výhodné sú fluór, chlór alebo bróm a výhodnejšie sú fluór a chlór.

35 „Haloalkyl“ znamená alkylovú skupinu, ako je určená, pričom jeden alebo viac atómov vodíka na alkyle je nahradených haloskupinou, určenou skôr.

40 „Heterocyklyl“ alebo „heterocyklus“ znamená nearomatický nasýtený monocyklický alebo multicyklický kruhový systém, zahrnujúci 3 až 10 atómov kruhu, výhodne 5 až 10 atómov kruhu, v ktorom jeden alebo viac atómov v kruhovom systéme je prvok iný než uhlík, napríklad dusík, kyslík alebo siera, samotný alebo v kombinácii. V kruhovom systéme nie sú prítomné žiadne susediace atómy kyslíka a/alebo síry. Výhodné heterocyklyly obsahujú 5 až 6 atómov kruhu. Predpona aza, oxa alebo tia pred heterocyklylovým koreňom slova znamená, že ako atóm kruhu je prítomný najmenej jeden atóm dusíka, kyslíka alebo síry.

45 Atóm dusíka alebo síry heterocyklylu môže byť voliteľne oxidovaný na príslušný N-oxid, S-oxid alebo S,S-dioxid. Neobmedzujúce príklady vhodných monocyklických heterocyklylových kruhov zahrnujú piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, tiazolidinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrotiofenyl, tetrahydrotiopyranyl a podobne.

Výraz „heterocyklická kyslá funkčná skupina“ má zahŕňať skupiny, ako je pyrol, imidazol, triazol, tetrazol a podobne.

50 „Heteroaryl“ znamená aromatický monocyklický alebo multicyklický kruhový systém, obsahujúci 5 až 14 atómov kruhu, výhodne 5 až 10 atómov kruhu, v ktorom jeden alebo viac atómov kruhu je prvok iný než uhlík, napríklad dusík, kyslík alebo siera, samotný alebo v kombinácii. Výhodné heteroaryly obsahujú 5 až 6 atómov kruhu. Predpona aza, oxa alebo tia pred heteroarylovým koreňom slova znamená, že ako atóm kruhu je prítomný najmenej jeden atóm dusíka, kyslíka alebo síry. Atóm dusíka heteroarylu sa môže voliteľne oxidovať na zodpovedajúci N-oxid. Neobmedzujúce príklady vhodných heteroarylov zahrnujú pyridyl, pyrazinyl, furanyl, tienyl, pyrimidinyl, izoxazolyl, izotiazolyl, oxazolyl, tiazolyl, pyrazolyl, furazanil, pyrrol, triazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, pyridazinyl, chinoxalanyl, ftalazinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]tiazolyl, benzofurazanil, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzotienyl, chinolanyl, imidazolyl, tienopyridyl, chinazolinyl, tienopyrimidyl, pyrrolpyridyl, imidazopyridyl, izochinolanyl, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl, benzotiazolyl a podobne.

60 „Heteroarylalkyl“ znamená heteroarylalkylovú skupinu, kde väzba na základnú skupinu je cez alkylovú skupinu.

N-oxidy sa môžu tvoriť na terciárnom dusíku, prítomnom v R substituent, alebo na =N- v substituent heteroarylového kruhu a sú zahrnuté medzi zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

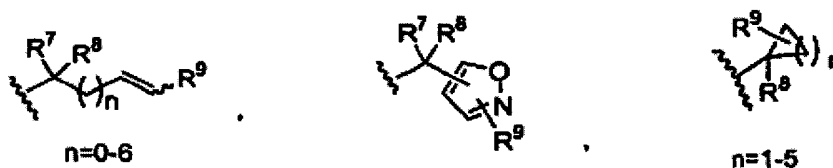
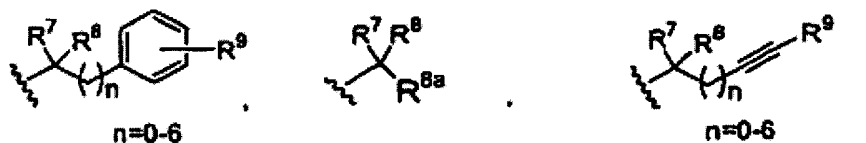
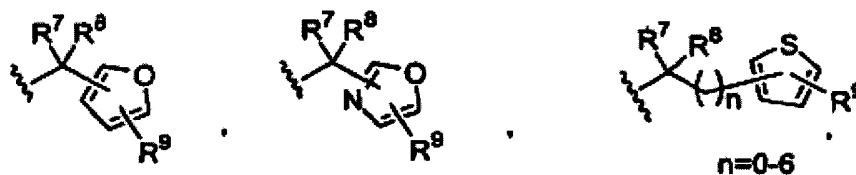
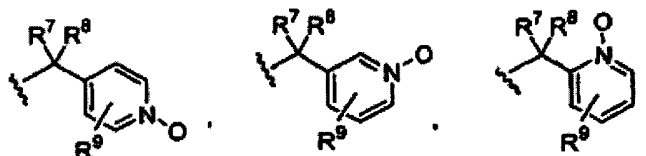
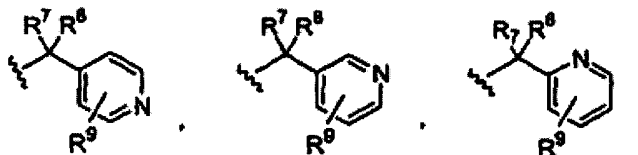
Výraz „prekurzor“, ako sa tu používa, znamená zlúčeniny, ktoré sa rýchlo transformujú *in vivo* na základnú zlúčeninu uvedeného vzorca, napríklad hydrolyzou v krvi. Dôkladnú diskusiu podávajú T. Higuchi a V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, zv. 14 série A.C.S. Symposium Series, a Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association a Pergamon Press 1987, ktoré práce sú sem obe zahrnuté odkazom.

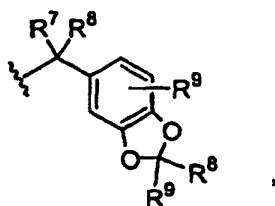
Ako sa tu používa, výraz „prostriedok“ má zahrnovat' výrobok, ktorý obsahuje špecifikované prísady v špecifikovaných množstvách, ako aj akýkoľvek výrobok, ktorý vyplýva priamo alebo nepriamo z kombinácie špecifikovaných prísad v špecifikovaných množstvách. Ďalej, „Bn“ znamená benzyl.

R^{13} a R^{14} , keď sa vezmú spolu s dusíkom, na ktorý sú viazané v skupinách $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$, výhodne tvoria nesubstituovaný alebo substituovaný, 3- až 7-členný nasýtený heterocyklický kruh, ktorý voliteľne obsahuje jeden alebo dva ďalšie heteroatómy, z ktorých každý je nezávisle vybraný z O, S alebo NR¹⁸, pričom R^{18} je vybraný z H, alkylu, arylu, heteroarylu, $-C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ a $-C(O)NR^{19}R^{20}$, pričom R^{19} a R^{20} sú rovnaké alebo rozdielne a každý je nezávisle vybraný z alkylu, arylu a heteroarylu, pričom substituenty na substituovanej cyklizovanej R^{13} a R^{14} skupine sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané z 1 až 3 členov skupiny, ktorú tvoria alkyl, aryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, arylalkyl, fluóralkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, amino, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_tNR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ a halogén, pričom R^{15} a R^{16} sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z H, alkylu, arylu, arylalkylu, cykloalkylu a heteroarylu.

Vo výhodnej skupine zlúčenín všeobecného vzorca (I)

A je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:





a

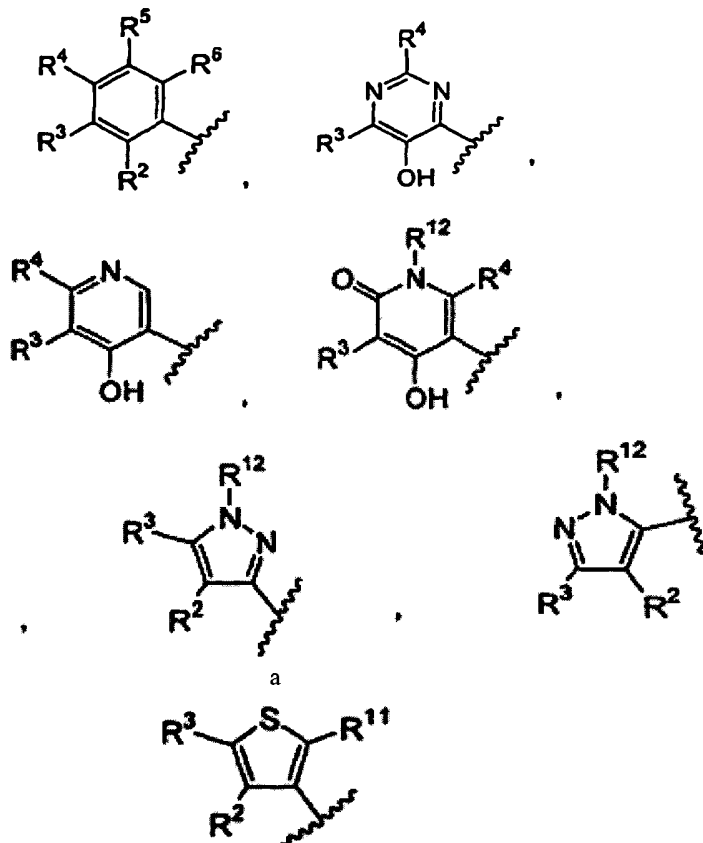
kde

R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z H, nesubstituovaného alebo substituovaného alkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylalkylu, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, fluóralkylu, alkynylu, alkenylu a cykloalkenylu,

pričom uvedené substituenty na uvedených R^7 a R^8 substituovaných skupinách sú vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:

- a) kyano,
- b) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,
- c) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- d) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- e) $-\text{NO}_2$,
- f) $-\text{CF}_3$,
- g) $-\text{OR}^{13}$,
- h) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- i) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13}$,
- j) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, a
- k) halogénu; a

B je vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z:



a

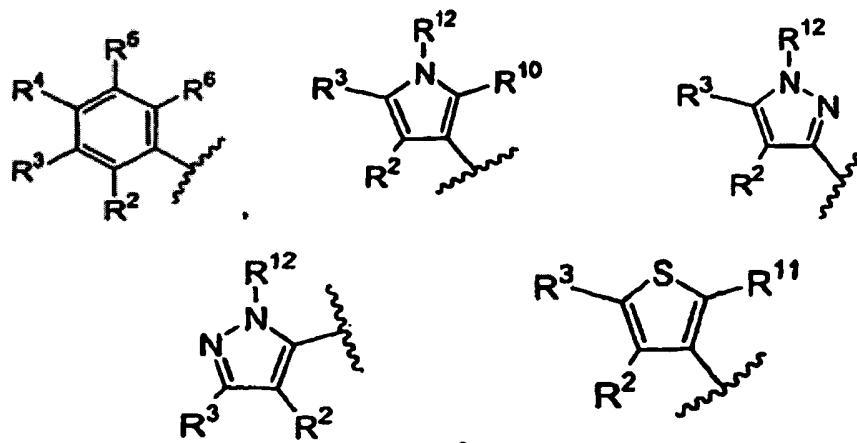
kde R^2 až R^6 a R^{10} až R^{14} sú určené skôr.

Výhodnejšie,

R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané z H, alkylu, fluóralkylu, ako je $-CF_3$ a $-CF_2CH_3$; cykloalkylu a cykloalkylalkylu, ako je napríklad metyl, etyl, *tert*-butyl, izopropyl, cyklopropyl, cyklopropylmetyl a cyklohexyl, a

R^9 je rovnaké alebo rozdielne a sú to 1 až 3 skupiny, vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z H, halogénu, alkylu, cykloalkylu, $-CF_3$, kyano, $-OCH_3$ a $-NO_2$;

B je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:



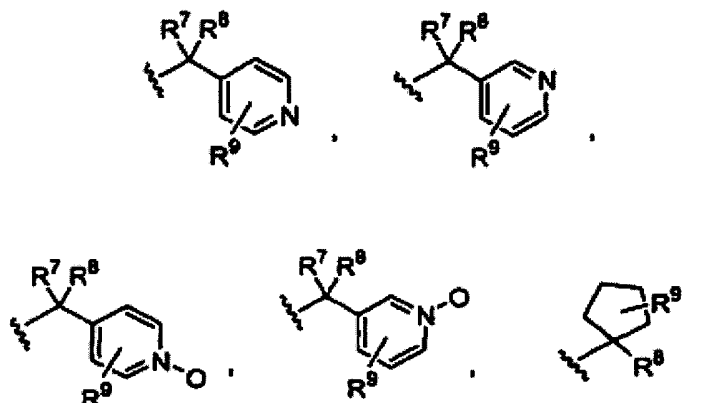
a

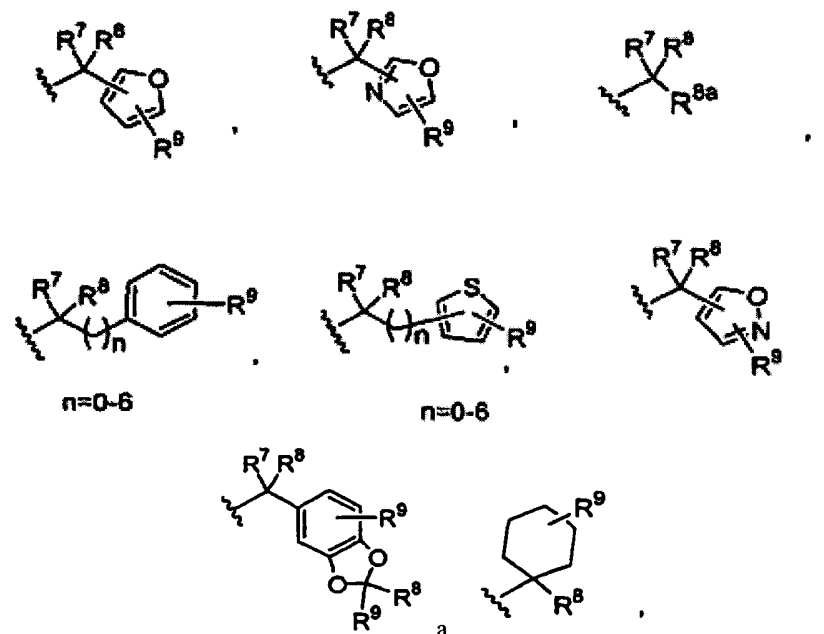
kde

- 10 R^2 je OH;
 R^3 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$;
 R^4 je H, $-NO_2$, kyano, $-CH_3$, halogén alebo $-CF_3$;
 R^5 je H, $-CF_3$, $-NO_2$, halogén alebo kyano;
 R^6 je H, alkyl alebo $-CF_3$;
15 R^{10} a R^{11} sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvoria vodík, halogén, $-CF_3$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)OR^{13}$, $-SH$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NHCO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHCO_2R^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, $-OC(O)R^{13}$, $-COR^{13}$, $-OR^{13}$ a kyano;
 R^{13} a R^{14} sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané z metylu, etylu a izopropylu; alebo
20 R^{13} a R^{14} , keď sa vezmú spolu s dusíkom, na ktorý sú viazané v skupinách $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHCO_2NR^{13}R^{14}$, výhodne tvoria nesubstituovaný alebo substituovaný, 3- až 7-členný nasýtený heterocyklický kruh, voliteľne obsahujúci jeden ďalší heteroatóm, vybraný z O, S alebo NR¹⁸, pričom R^{18} je vybraný z H, alkylu, arylu, heteroarylu, $-C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ a $-C(O)NR^{19}R^{20}$, pričom R^{19} a R^{20} sú rovnaké alebo rozdielne a každý je nezávisle vybraný z alkylu, arylu a heteroarylu, pričom substituenty na substituovanej cyklizovanej R^{13} a R^{14} skupine sú
25 rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané z 1 až 3 členov skupiny, ktorú tvoria alkyl, aryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, arylalkyl, fluóralkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, amino, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ a halogén, pričom R^{15} a R^{16} sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z H, alkylu, arylu, arylalkylu, cykloalkylu a heteroarylu.

30 Ešte výhodnejšie

A je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:



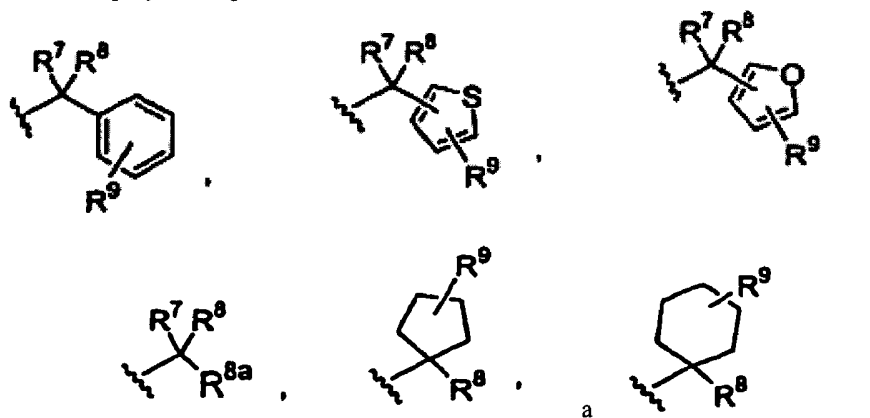


kde

R⁷ je H, fluóralkyl, alkyl alebo cykloalkyl;R⁸ je H, alkyl, -CF₂CH₃ alebo -CF₃;R⁹ je H, F, Cl, Br, alkyl alebo -CF₃.

Ešte ďalej výhodnejšie,

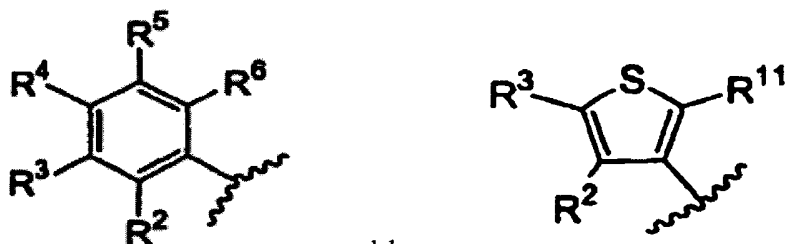
A je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:



kde

R⁷ je H, -CF₃, -CF₂CH₃, metyl, etyl, izopropyl, cyklopropyl alebo *tert*-butyl;R⁸ je H;R⁹ je H, F, Cl, Br, alkyl alebo -CF₃ a

B je:



kde

R² je OH;

R^3 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^4 je H, $-NO_2$, kyano, $-CH_3$ alebo $-CF_3$;

R^5 je H, $-CF_3$, $-NO_2$, halogén alebo kyano; a

R^6 je H, alkyl alebo $-CF_3$;

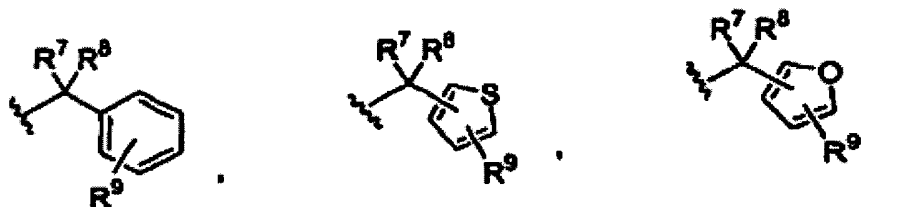
5 R^{11} je H, halogén alebo alkyl; a

R^{13} a R^{14} sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané z metylu, etylu a izopropylu; alebo

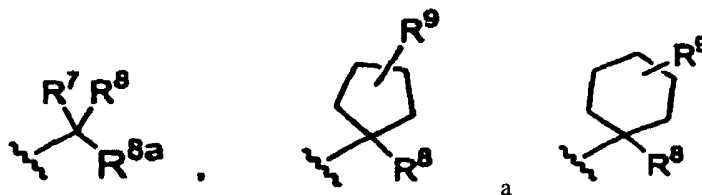
R^{13} a R^{14} , keď sa vezmú spolu s dusíkom, na ktorý sú viazané v skupinách $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHCO_2NR^{13}R^{14}$, výhodne tvoria nesubstituovaný alebo substituovaný 3- až 7-členný nasýtený heterocyklický kruh, voliteľne obsahujúci jeden ďalší heteroatóm, vybraný z O, S alebo NR¹⁸, pričom R^{18} je vybraný z H, alkylu, arylu, heteroarylu, $-C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ a $-C(O)NR^{19}R^{20}$, pričom R^{19} a R^{20} sú rovnaké alebo rozdielne a každý je nezávisle vybraný z alkylu, arylu a heteroarylu, pričom substituenty na substituovanej cyklizovanej R^{13} a R^{14} skupine sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané z 1 až 3 členov skupiny, ktorú tvoria alkyl, aryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, arylalkyl, fluóralkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, amino, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ a halogén, a pričom R^{15} a R^{16} sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z H, alkylu, arylu, arylalkylu, cykloalkylu a heteroarylu.

Ešte stále výhodnejšie

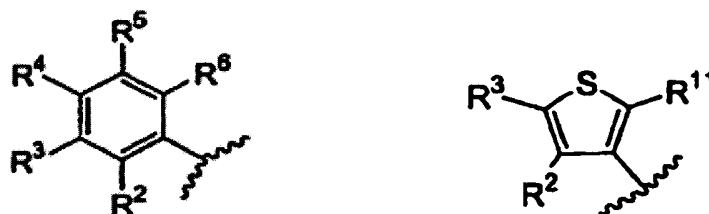
A je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:



20



a B je:



alebo

kde

25 R^2 je OH;

R^3 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^4 je H, $-NO_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ alebo kyano;

R^5 je H, halogén, $-NO_2$, kyano alebo $-CF_3$;

R^6 je H, $-CF_3$ alebo alkyl;

30 R^7 je H, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, metyl, etyl, izopropyl, cyklopropyl alebo *tert*-butyl;

R^8 je H;

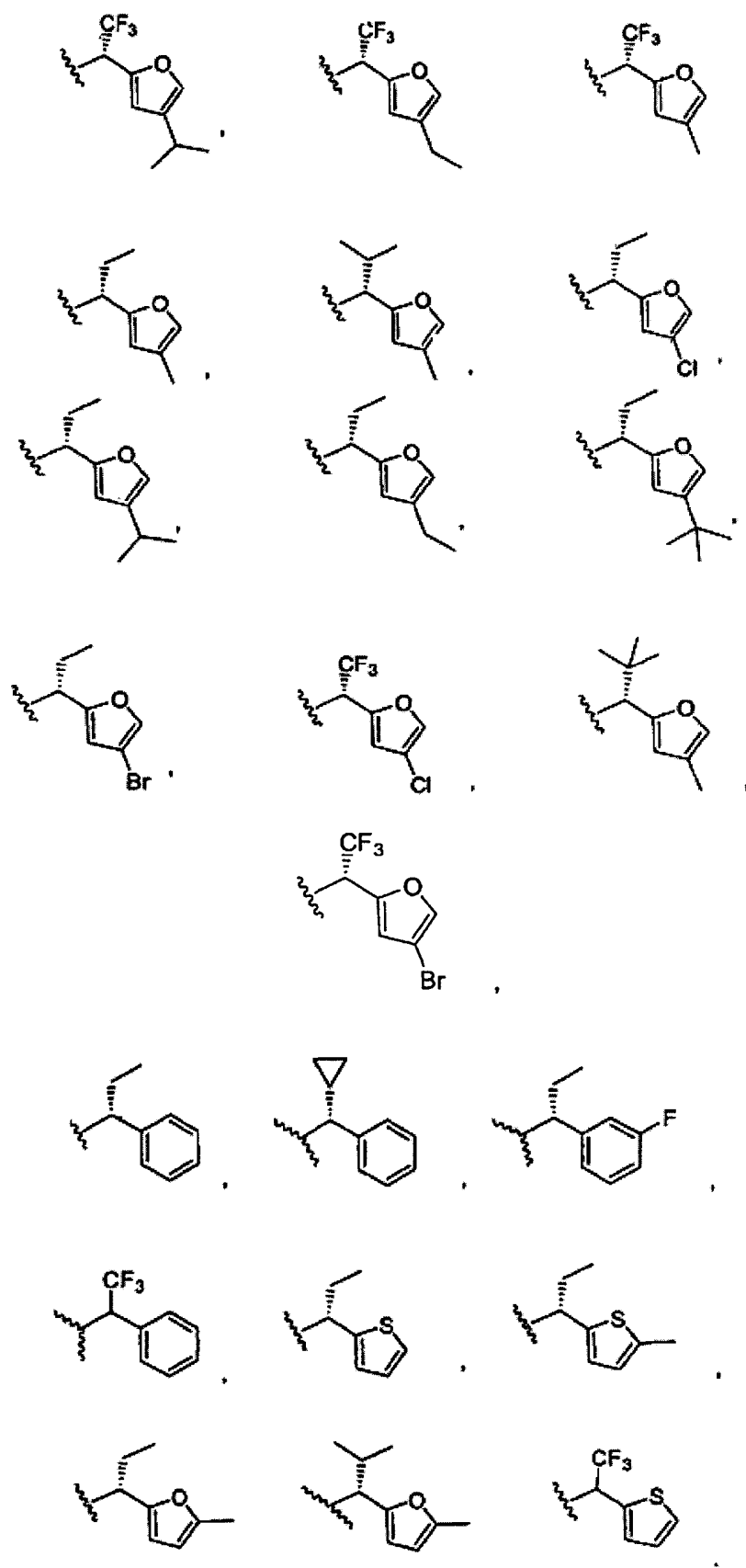
R^9 je H, F, Cl, Br, alkyl alebo $-CF_3$;

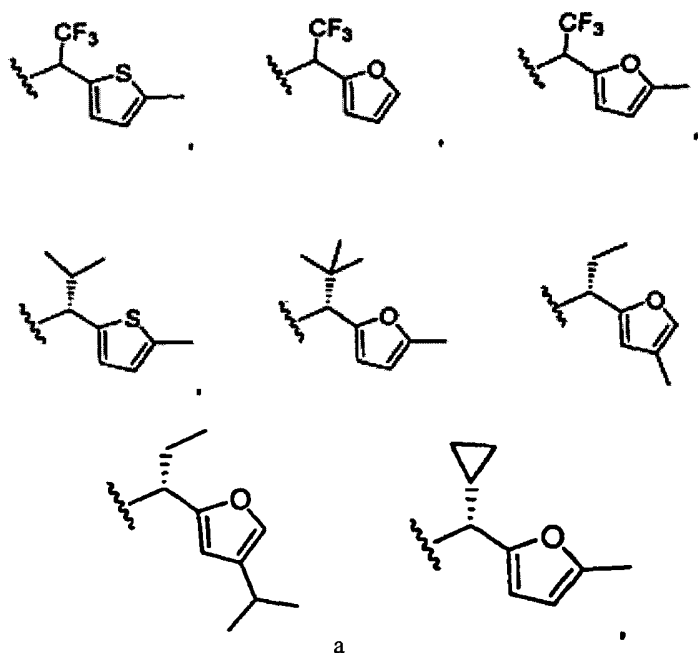
R^{11} je H, halogén alebo alkyl; a

R^{13} a R^{14} sú nezávisle metyl alebo etyl.

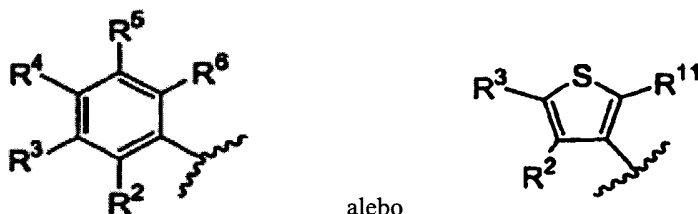
35 Najvýhodnejšie,

A je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:





a B je



5 kde

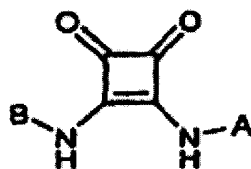
 R^2 je -OH; R^3 je -CONR¹³R¹⁴; R^4 je H, -CH₃ alebo -CF₃; R^5 je H alebo kyano;10 R^6 je H, -CH₃ alebo -CF₃; R^{11} je H, a R^{13} a R^{14} sú metyl.

Reprezentatívne uskutočnenia tohto vynálezu sú opísané ďalej. Tieto uskutočnenia sme očíslovali na účely odkazovania na ne.

15

Príklady uskutočnenia vynálezu

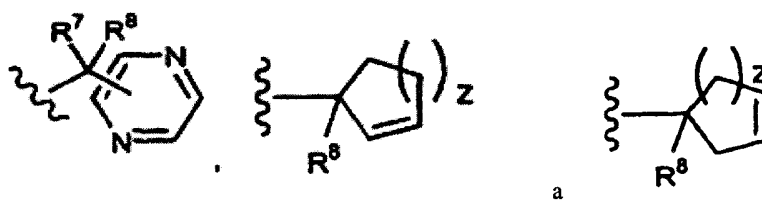
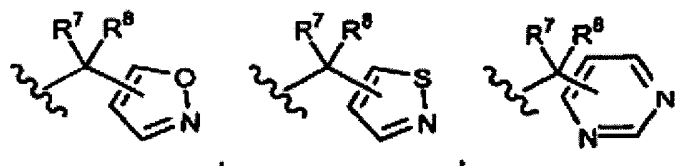
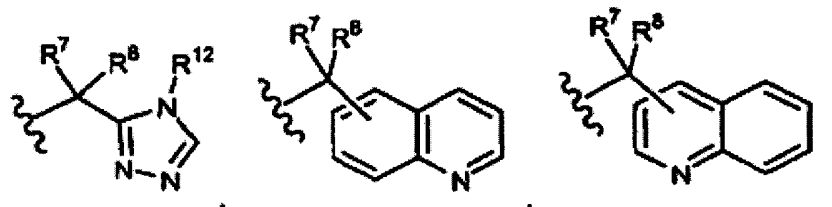
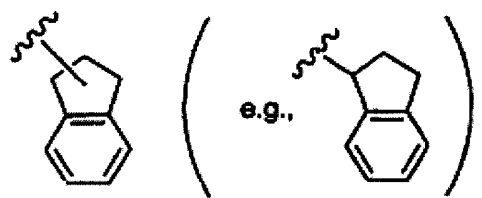
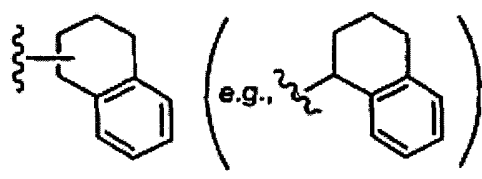
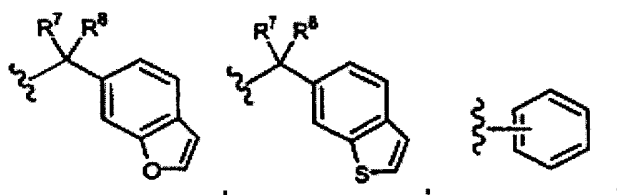
20 Uskutočnenie č. 1 sa zameriava na už opísané spôsoby liečenia s použitím zlúčenín všeobecného vzorca (I), s výhradou, že použitými zlúčeninami sú zlúčeniny všeobecného vzorca (IA)



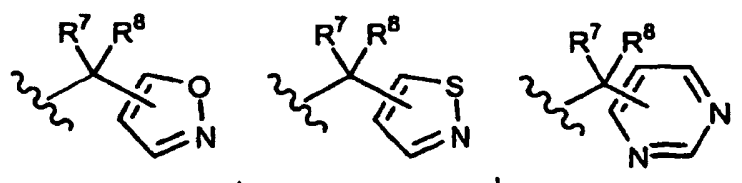
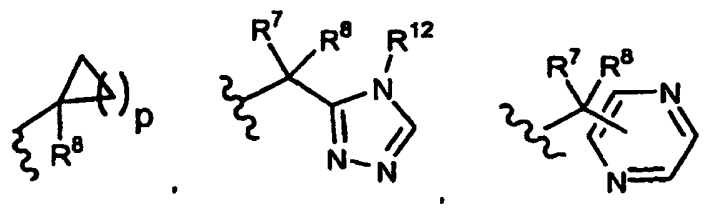
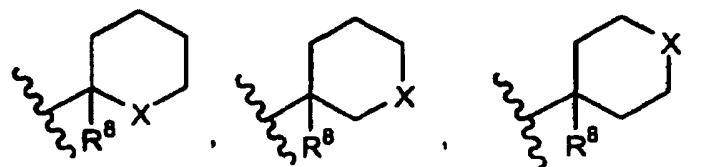
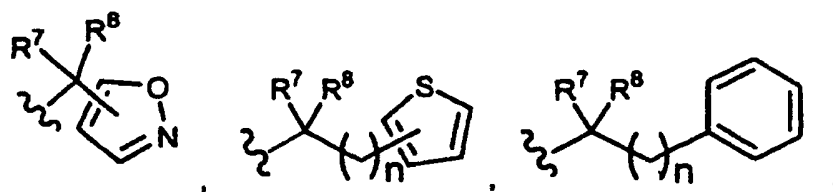
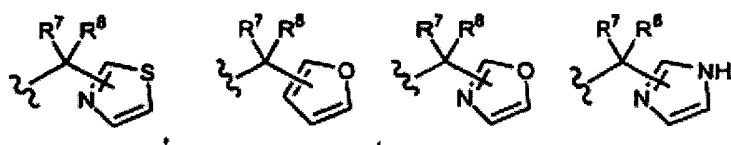
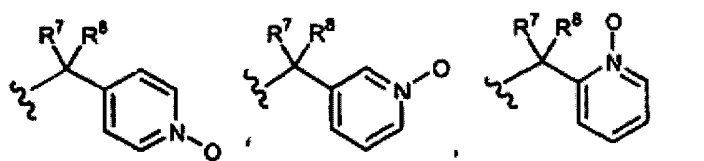
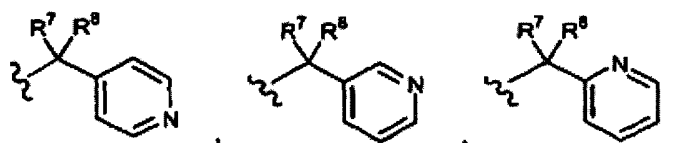
(IA)

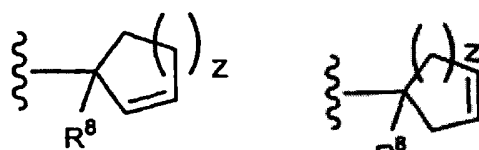
a ich farmaceuticky prijateľné soli (napríklad sodná alebo vápenatá soľ) a solváty, kde:

A je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:



2)

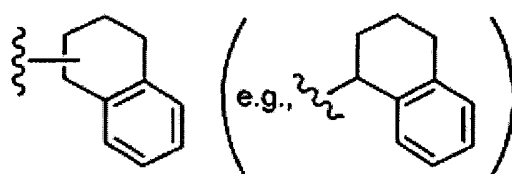
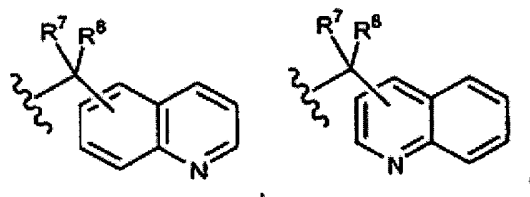
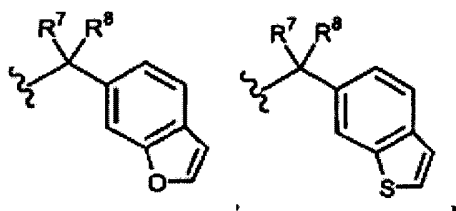
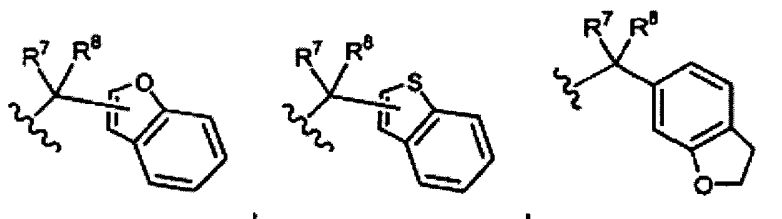




a

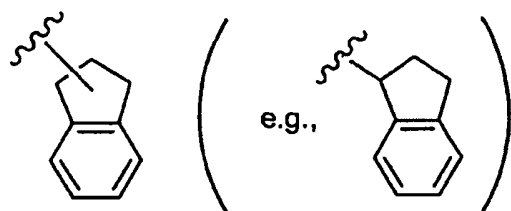
pričom uvedené kruhy uvedených A skupín sú substituované 1 až 6 substituentmi, z ktorých každý je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorá pozostáva z R^9 skupín;

3)



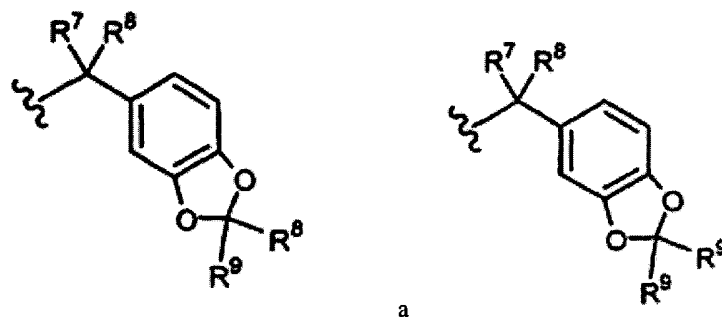
5

a



kde jeden alebo oba z uvedených kruhov uvedených A skupín sú substituované 1 až 6 substituentmi, z ktorých každý je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorá pozostáva z R^9 skupín;

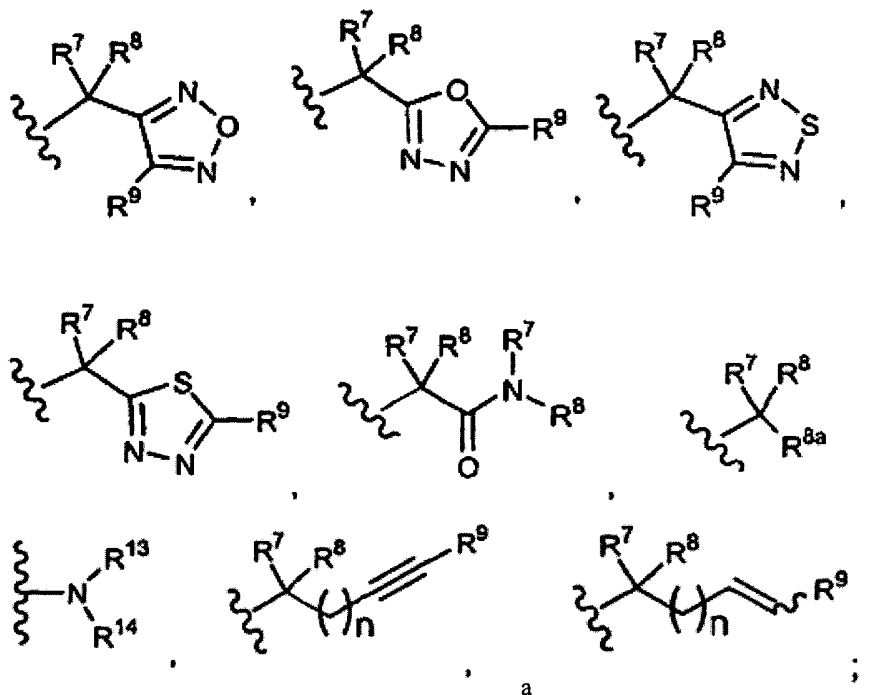
4)



a

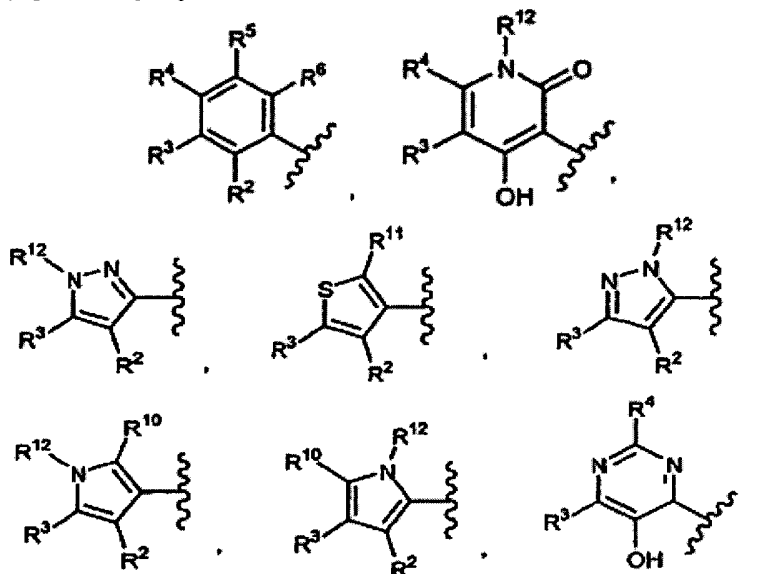
kde uvedené fenylové kruhy uvedených A skupín sú substituované 1 až 3 substituentmi, z ktorých každý je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorá pozostáva z R⁹ skupín; a

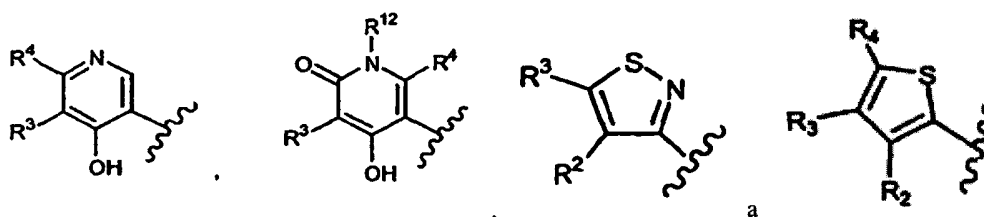
5)



a

B je vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z:



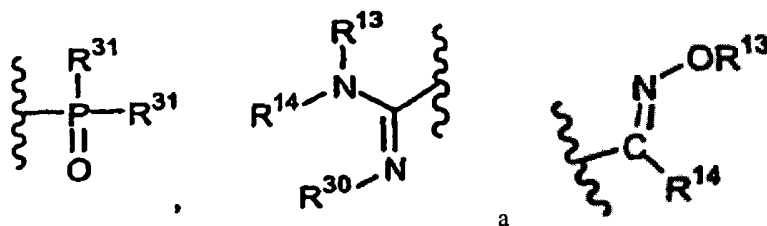


n je 0 až 6; p je 1 až 5; X je O, NH alebo S; Z je 1 až 3;

R^2 je -OH;

R^3 je vybraný zo skupiny, ktorú tvoria -C(O)NHR¹⁷, -C(O)NR¹³R¹⁴ a -C(O)NR¹³OR¹⁴;

5 R^4 je vybrané zo skupiny, ktorú tvoria vodík, kyano, halogén, alkyl, alkoxy, -OH, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NHR¹⁷, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO₍₀₎NR¹³R¹⁴, -SO₍₀₎R¹³, -C(O)NR¹³OR¹⁴, nesubstituovaný alebo substituovaný aryl, nesubstituovaný alebo substituovaný heteroaryl,



10 pričom na uvedenej substituovanej arylovej skupine je 1 až 6 substituentov a každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z R⁹ skupín; a na uvedenej substituovanej heteroarylovej skupine je 1 až 6 substituentov a každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z R⁹ skupín;

15 každý R⁵ a R⁶ sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvoria vodík, halogén, alkyl, alkoxy, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO₍₀₎NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³OR¹⁴, kyano, nesubstituovaná alebo substituovaná arylová a nesubstituovaná alebo substituovaná heteroarylová skupina, pričom na uvedenej substituovanej arylovej skupine je 1 až 6 substituentov a každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z R⁹ skupín; a na uvedenej substituovanej heteroarylovej skupine je 1 až 6 substituentov a každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z R⁹ skupín;

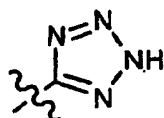
20 každý R⁷ a R⁸ je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorá pozostáva z H, nesubstituovaného alebo substituovaného alkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylalkylu, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, alkynylu, alkenylu a cykloalkenylu; a pričom na uvedených substituovaných R⁷ a R⁸ skupinách je jeden alebo viac (napríklad 1 až 6) substituentov, pričom každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorú tvoria:

- 25 a) halogén,
b) -CF₃,
c) -COR¹³,
d) -OR¹³,
e) -NR¹³R¹⁴,
30 f) -NO₂,
g) -CN,
h) -SO₂OR¹³,
i) -Si(alkyl)₃, pričom každý alkyl je vybraný nezávisle,
j) -Si(aryl)₃, pričom každý aryl je vybraný nezávisle,
35 k) -(R¹³)₂R¹⁴Si, pričom každý R¹³ je vybraný nezávisle,
l) -CO₂R¹³,
m) -C(O)NR¹³R¹⁴,
n) -SO₂NR¹³R¹⁴,
o) -SO₂R¹³,
40 p) -OC(O)R¹³,
q) -OC(O)NR¹³R¹⁴,
r) -NR¹³C(O)R¹⁴, a
s) -NR¹³CO₂R¹⁴;

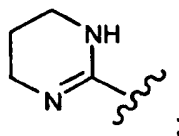
(fluóralkyl je jedným neobmedzujúcim príkladom alkylovej skupiny, ktorá je substituovaná halogénom);

45 R^{8a} je vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z vodíka, alkylu, cykloalkylu a cykloalkylalkylu;
každý R⁹ je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z:

- a) $-R^{13}$,
 b) halogénu,
 c) $-CF_3$,
 d) $-COR^{13}$,
 e) $-OR^{13}$,
 f) $-NR^{13}R^{14}$,
 g) $-NO_2$,
 h) $-CN$,
 i) $-SO_2R^{13}$,
 j) $-SO_2NR^{13}R^{14}$,
 k) $-NR^{13}COR^{14}$,
 l) $-CONR^{13}R^{14}$,
 m) $-NR^{13}CO_2R^{14}$,
 n) $-CO_2R^{13}$,
 o)



- p) alkylu, substituovaného jednou alebo viacerými (napríklad jednou) $-OH$ skupinami (napríklad $-(CH_2)_qOH$, kde q je 1 až 6, obvyčajne 1 až 2, a výhodne 1),
 q) alkylu, substituovaného jednou alebo viacerými (napríklad jednou) $-NR^{13}R^{14}$ skupinami (napríklad $-(CH_2)_qNR^{13}R^{14}$, kde q je 1 až 6, obvyčajne 1 až 2, a výhodne 1), a
 r) $-N(R^{13})SO_2R^{14}$ (napríklad R^{13} je H a R^{14} je alkyl, ako je metyl);
 každý R^{10} a R^{11} je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorú tvoria vodík, alkyl (napríklad C_1 až C_6 , ako je metyl), halogén, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OH$, $-C(O)OR^{13}$, $-SH$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2R^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, $-OC(O)R^{13}$ a kyano;
 R^{12} je vybraný zo skupiny, ktorú tvoria vodík, $-OC(O)R^{13}$, nesubstituovaná alebo substituovaná arylová, nesubstituovaná alebo substituovaná heteroarylová, nesubstituovaná alebo substituovaná arylalkylová, nesubstituovaná alebo substituovaná cykloalkylová, nesubstituovaná alebo substituovaná alkylová, nesubstituovaná alebo substituovaná cykloalkylalkylová a nesubstituovaná alebo substituovaná heteroarylalkylová skupina, pričom na substituovaných R^{12} skupinách je 1 až 6 substituentov a každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z R^9 skupín;
 každý R^{13} a R^{14} je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorá pozostáva z H, nesubstituovaného alebo substituovaného alkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heterocyklu, nesubstituovaného alebo substituovaného fluóralkylu a nesubstituovaného alebo substituovaného heterocykloalkylalkylu (kde „heterocykloalkyl“ znamená heterocyklus); pričom na uvedených substituovaných R^{13} a R^{14} skupinách je 1 až 6 substituentov a každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorú tvoria: alkyl, $-CF_3$, $-OH$, alkoxy, aryl, arylalkyl, fluóralkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-N(R^{40})_2$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ za predpokladu, že R^{15} nie je H, halogén a $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$, alebo
 R^{13} a R^{14} , keď sa vezmú spolu s dusíkom, na ktorý sú viazané v skupinách $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}OR^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$, tvoria nesubstituovaný alebo substituovaný nasýtený heterocyklický kruh (výhodne 3- až 7-členný heterocyklický kruh), pričom uvedený kruh voliteľne obsahuje jeden ďalší heteroatóm, vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z O, S a NR^{18} , pričom na substituovaných cyklizovaných R^{13} a R^{14} skupinách sú 1 až 3 substituenty (t. j. sú tam 1 až 3 substituenty na kruhu, vytvorením, keď sa R^{13} a R^{14} vezmú spolu s dusíkom, na ktorý sú viazané) a každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorú tvoria alkyl, aryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, arylalkyl, fluóralkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, amino, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ za predpokladu, že R^{15} nie je H, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$, $-NHC(O)OR^{15}$, halogén a heterocykloalkenylová skupina (t. j. heterocyklická skupina, ktorá má najmenej jednu a výhodne jednu dvojitú väzbu v kruhu), napríklad



každý R^{15} a R^{16} je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorá pozostáva z H, alkylu, arylu, arylalkylu, cykloalkylu a heteroarylu;

R^{17} je vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z $-\text{SO}_2\text{alkylu}$, $-\text{SO}_2\text{arylu}$, $-\text{SO}_2\text{cykloalkylu}$ alebo $-\text{SO}_2\text{heteroarylu}$;

R^{18} je vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z H, alkylu, arylu, heteroarylu, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ a $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$;

5 pričom každý R^{19} a R^{20} je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z alkylu, arylu a heteroarylu;

R^{30} je vybraný zo skupiny, ktorú tvoria alkyl, cykloalkyl, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ alebo $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ za predpokladu, že R^{15} nie je H;

každý R^{31} je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorá pozostáva z nesubstituovaného alebo substituovaného alkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylu a nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylu; pričom na uvedených substituovaných R^{31} skupinách je 1 až 6 substituentov a každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z R^9 skupín; každý R^{40} je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z H, alkylu a cykloalkylu; a

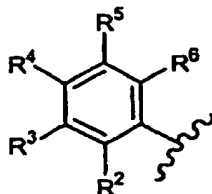
t je 0, 1 alebo 2.

V uskutočnení č. 1 sa použije najmenej jedna (napríklad 1 až 3 a obyčajne jedna) zlúčenina všeobecného vzorca (IA).

Uskutočnenie č. 2 sa zameriava na použitie najmenej jednej (napríklad 1 až 3 a obyčajne 1) zlúčeniny všeobecného vzorca (IA) na výrobu lieku na liečenie chorôb, opísaných v spôsoboch liečenia pri použití zlúčenín všeobecného vzorca (I).

Uskutočnenie č. 3 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z:

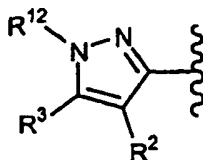
1)



kde R^3 je $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;

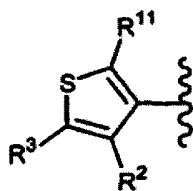
a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA);

25 2)



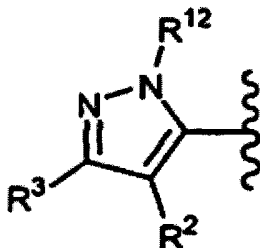
kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA);

3)



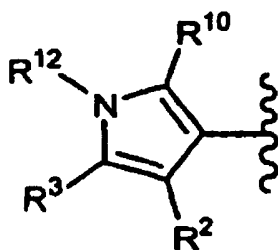
kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA);

4)

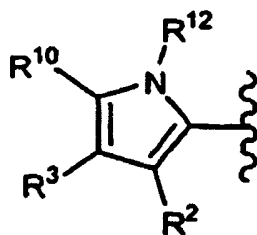


kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA);

5)

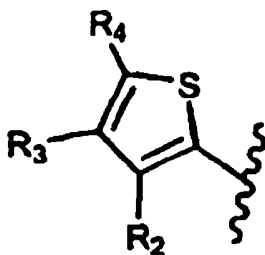


kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA);
6)



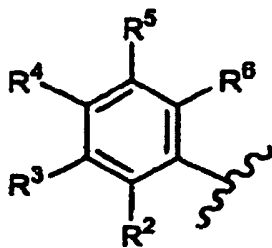
5

kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA); a
7)



kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

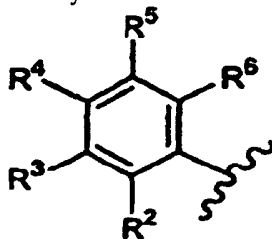
10 Uskutočnenie č. 4 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je



kde $R^3 - C(O)NR^{13}R^{14}$,

a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

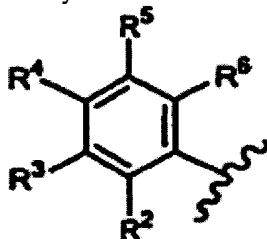
Uskutočnenie č. 5 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je



15

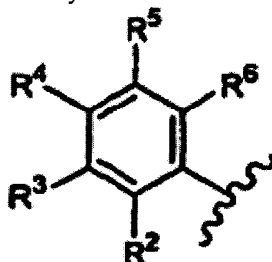
R^3 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$ a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

Uskutočnenie č. 6 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je



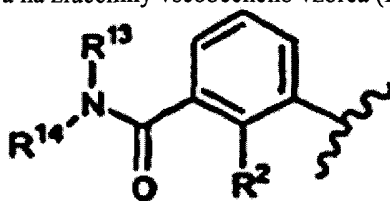
R^3 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{13} a R^{14} sú rovnaké alebo rozdielne alkylové skupiny a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

5 Uskutočnenie č. 7 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je



R^2 je $-OH$, R^3 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{13} a R^{14} sú rovnaké alebo rozdielne alkylové skupiny a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

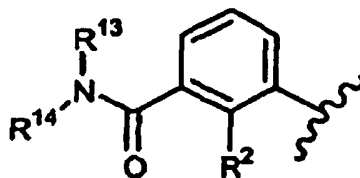
Uskutočnenie č. 10 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je



10

R^2 , R^{13} a R^{14} boli určené pre zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (IA), a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

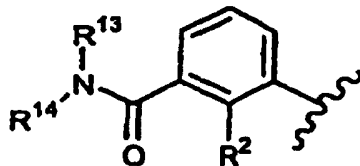
Uskutočnenie č. 11 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je



15

R^2 je $-OH$, R^{13} a R^{14} boli určené pre zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (IA), a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

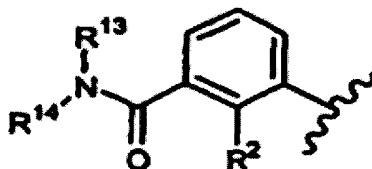
Uskutočnenie č. 12 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je



20

R^2 bol určený pre zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (IA), R^{13} a R^{14} sú rovnaké alebo rozdielne alkylové skupiny, a všetky ostatné substituenty boli určené pre zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (IA).

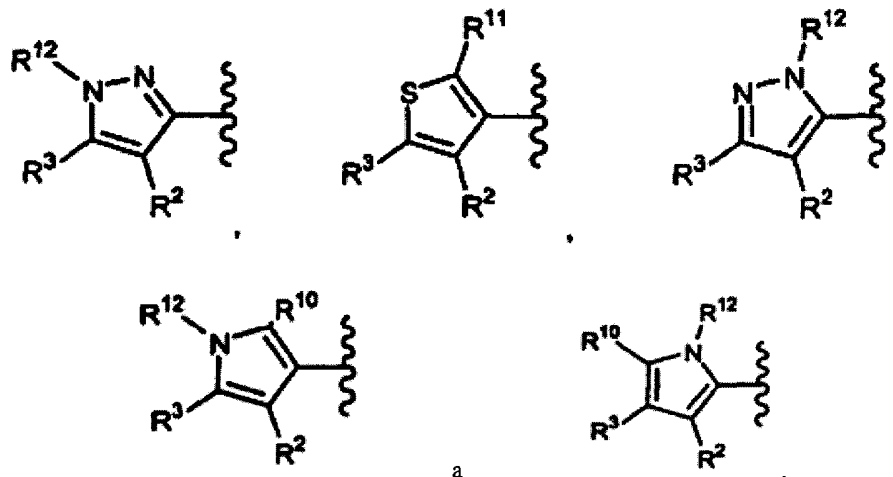
Uskutočnenie č. 13 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je



R^2 je -OH, R^{13} a R^{14} sú rovnaké alebo rozdielne alkylové skupiny, a všetky ostatné substituenty boli určené pre zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (IA).

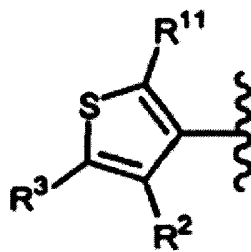
- 5 Uskutočnenie č. 16 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je, ako je opísané v uskutočneniach č. 6, 7, 10 a 11 s výnimkou toho, že R^{13} a R^{14} sú každý metyl, a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

Uskutočnenie č. 17 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z:



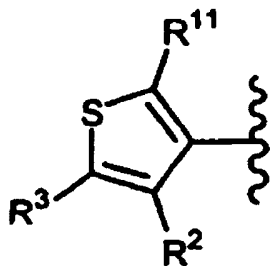
- 10 kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

Uskutočnenie č. 18 tohto vynálezu sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je



kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

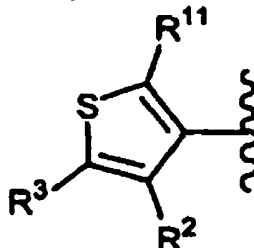
Uskutočnenie č. 19 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je



- 15

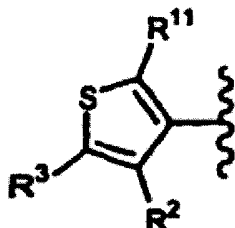
R^{11} je H, a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

Uskutočnenie č. 20 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je



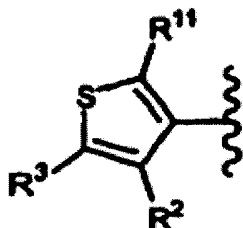
R^2 je -OH, a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

Uskutočnenie č. 21 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je



R^3 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$, a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

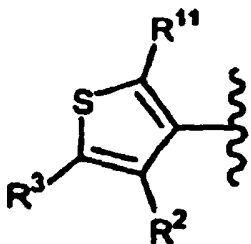
Uskutočnenie č. 23 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je



5

R^2 je $-OH$, R^3 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$, a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

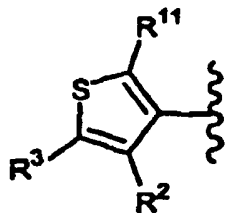
Uskutočnenie č. 25 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je



10

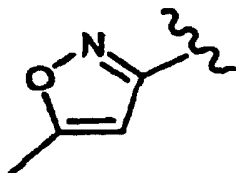
R^2 je $-OH$, R^3 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} je H, a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

Uskutočnenie č. 27 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je

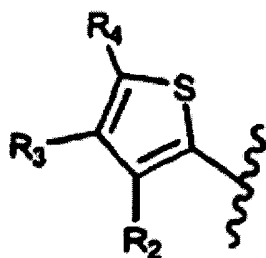


15

R^2 je $-OH$, R^3 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} je H, a R^{13} a R^{14} sú nezávisle vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z alkylu, nesubstituovaného heteroarylu a substituovaného heteroarylu, a všetky ostatné substituenty boli určené pre vzorec (I) alebo (IA). Vo všeobecnosti je jeden z R^{13} alebo R^{14} alkyl (napríklad metyl). Príkladom substituovanej heteroarylovej skupiny je



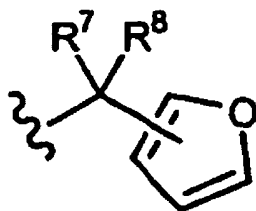
Uskutočnenie č. 29 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je



a všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

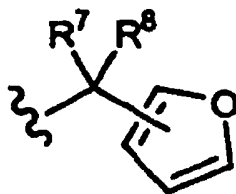
- 5 Uskutočnenie č. 30 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je, ako je opísané v ľubovoľnom z uskutočnení č. 3 až 29, a A je, ako bolo určené vo všetkých uvedených výhodných opisoch pre A vo vzorci (I), alebo A je, ako bolo opísané pre vzorec (IA).

Uskutočnenie č. 31 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je, ako je opísané v ľubovoľnom z uskutočnení č. 3 až 29, a A je:



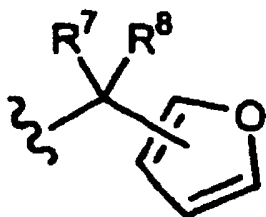
- 10 pričom furánový kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný, ako je opísané v určení A pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA), a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (IA).

Uskutočnenie č. 32 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je, ako je opísané v ľubovoľnom z uskutočnení č. 3 až 29, a A je:



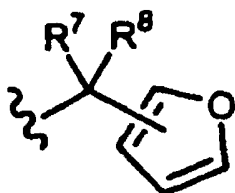
- 15 pričom furánový kruh je substituovaný, a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

Uskutočnenie č. 33 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je, ako je opísané v ľubovoľnom z uskutočnení č. 3 až 29, a A je:



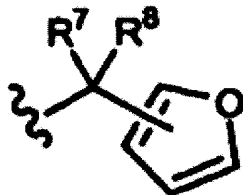
- 20 pričom furánový kruh je substituovaný najmenej jednou (napríklad 1 až 3, alebo 1 až 2) alkylovými skupinami, a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

Uskutočnenie č. 34 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je, ako je opísané v ľubovoľnom z uskutočnení č. 3 až 29, A je:



pričom furánový kruh je substituovaný jednou alkylovou skupinou, a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

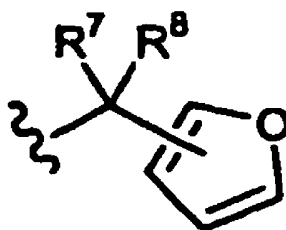
Uskutočnenie č. 35 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je, ako je opísané v ľubovoľnom z uskutočnení č. 3 až 29, a A je:



5

pričom furánový kruh je substituovaný jednou C₁ až C₃ alkylovou skupinou (napríklad metyl alebo izopropyl), a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I) alebo (IA).

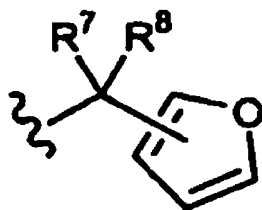
Uskutočnenie č. 36 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je, ako je opísané v ľubovoľnom z uskutočnení č. 3 až 29, a A je:



10

ako bolo určené v ľubovoľnom z uskutočnení č. 31 až 35 s výnimkou toho, že R⁷ a R⁸ sú rovnaké alebo rozdielne a každý je vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z H a alkylu.

Uskutočnenie č. 37 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je, ako je opísané v ľubovoľnom z uskutočnení č. 3 až 29, a A je:



15

ako bolo určené v ľubovoľnom z uskutočnení č. 31 až 35 s výnimkou toho, že R⁷ je H a R⁸ je alkyl (napríklad etyl alebo *tert*-butyl).

Uskutočnenie č. 38 sa zameriava na ľubovoľné z uskutočnení č. 3 až 37, pričom zlúčeninou všeobecného vzorca (IA) je farmaceuticky prijateľná soľ.

20

Uskutočnenie č. 39 sa zameriava na ľubovoľné z uskutočnení č. 3 až 37, pričom zlúčeninou všeobecného vzorca (IA) je sodná soľ.

Uskutočnenie č. 40 sa zameriava na ľubovoľné z uskutočnení č. 3 až 37, pričom zlúčeninou všeobecného vzorca (IA) je vápenatá soľ.

25

Uskutočnenie č. 41 sa zameriava na farmaceuticky prijateľnú soľ ľubovoľnej z reprezentatívnych zlúčenín podľa tohto vynálezu.

Uskutočnenie č. 42 sa zameriava na sodnú soľ ľubovoľnej z reprezentatívnych zlúčenín podľa tohto vynálezu.

Uskutočnenie č. 43 sa zameriava na vápenatú soľ ľubovoľnej z reprezentatívnych zlúčenín podľa tohto vynálezu.

30

Uskutočnenie č. 44 sa zameriava na farmaceutický prostriedok, zahrnujúci najmenej jednu (napríklad 1 až 3, obvyčajne 1) zlúčeninu všeobecného vzorca (IA), ako bola opísaná v ľubovoľnom z uskutočnení č. 3 až 43, v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom.

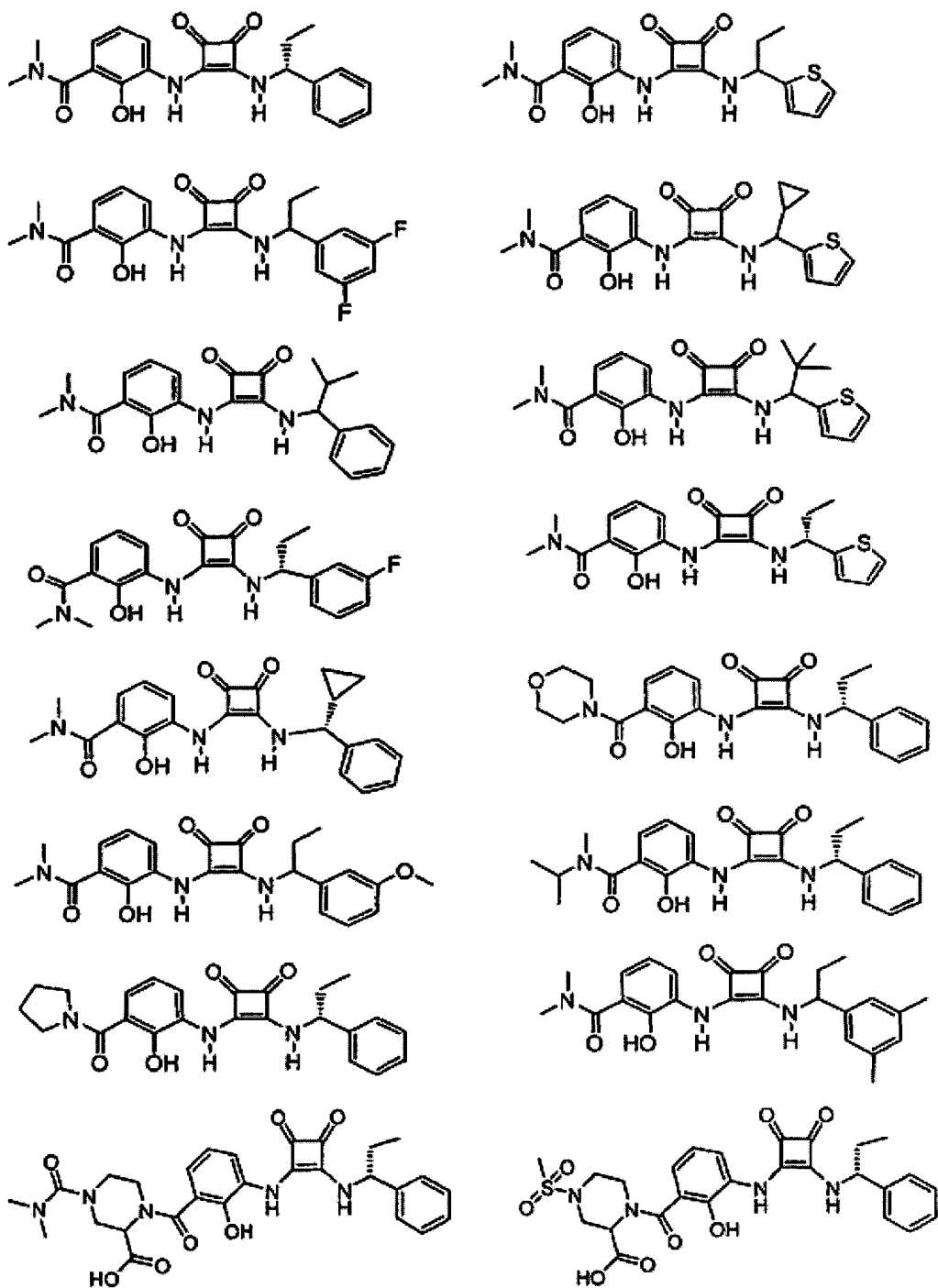
Uskutočnenie č. 45 sa zameriava na spôsob liečenia ktorejkoľvek z opísaných chorôb, zahrnujúci podanie pacientovi, ktorý potrebuje také liečenie, účinného množstva (napríklad terapeuticky účinného množstva) zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), ako bola opísaná v ľubovoľnom z uskutočnení č. 3 až 43. Chorobami, na ktoré odkazujeme v tomto uskutočnení, sú tie, ktoré sú opísané v spôsoboch liečenia s použitím zlúčenín všeobecného vzorca (I).

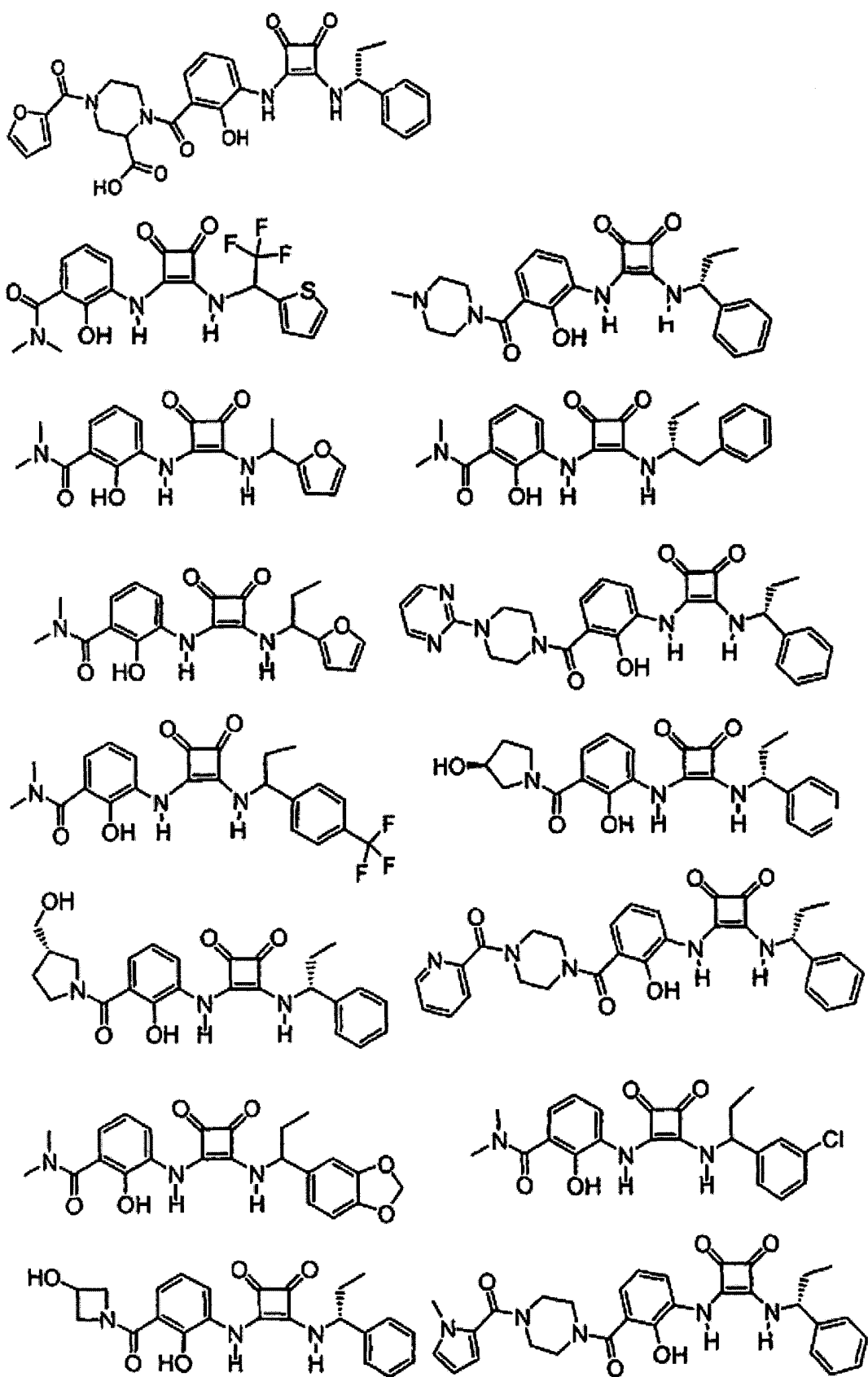
35

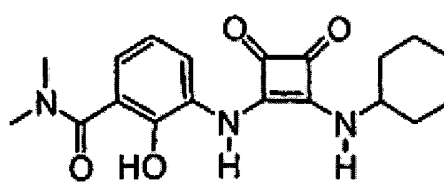
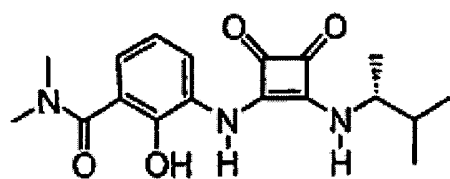
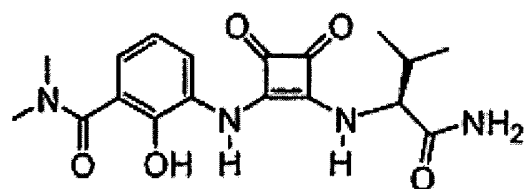
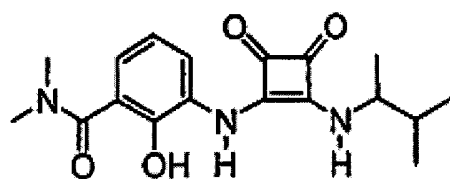
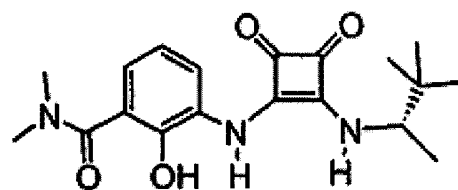
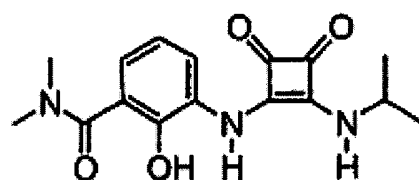
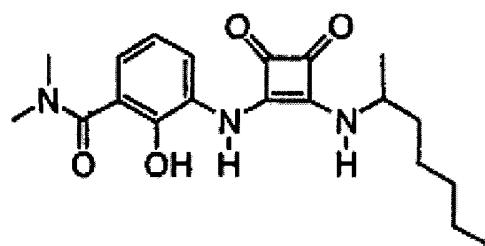
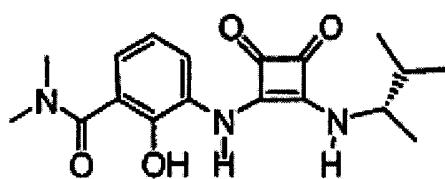
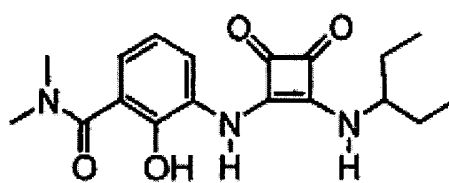
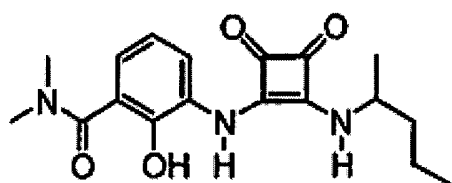
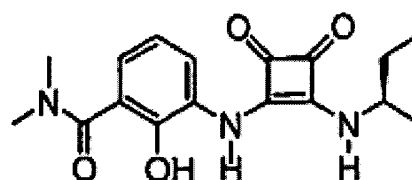
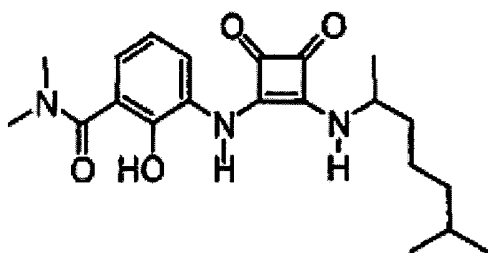
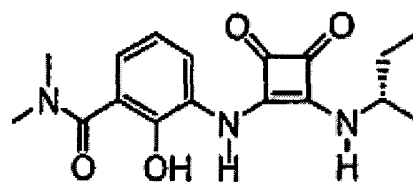
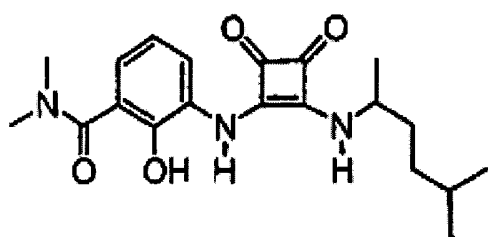
Uskutočnenie č. 46 sa zameriava na použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), ako bola opísaná v ľubovoľnom z uskutočnení č. 3 až 43, na výrobu lieku na liečenie ľubovoľnej z opísaných chorôb. Chorobami,

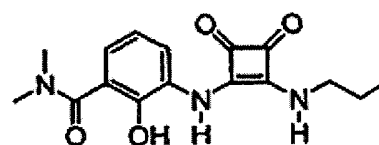
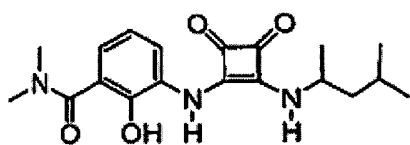
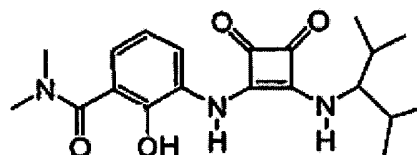
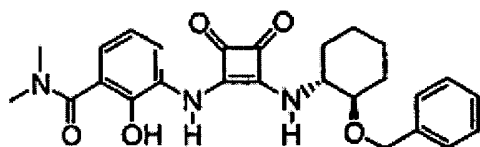
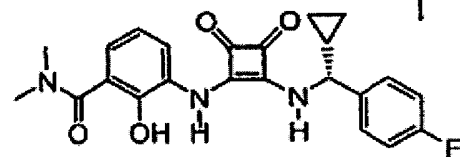
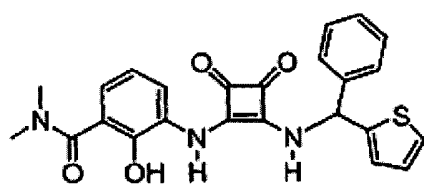
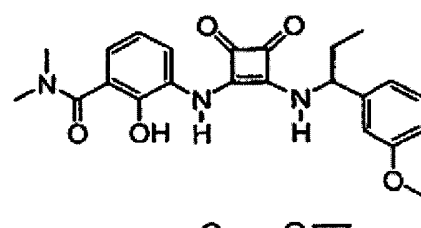
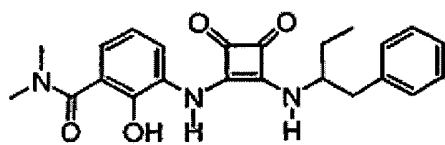
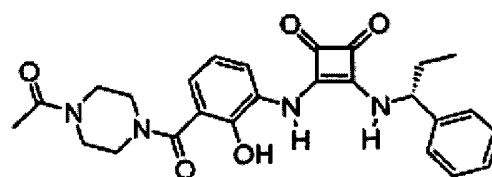
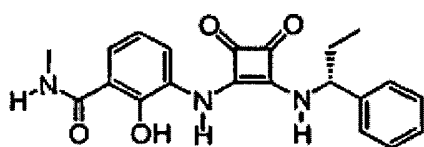
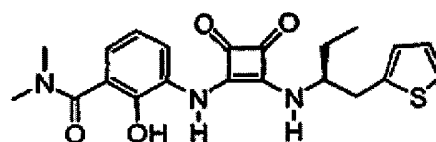
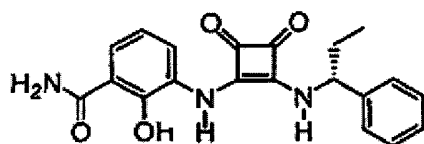
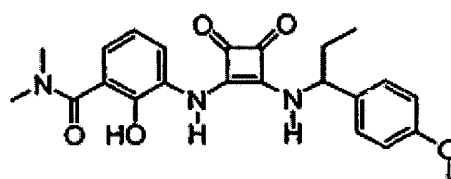
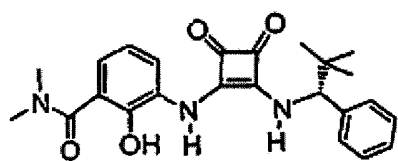
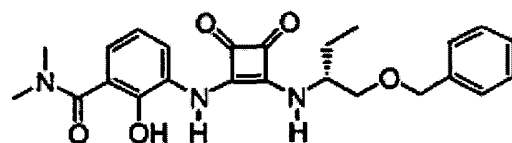
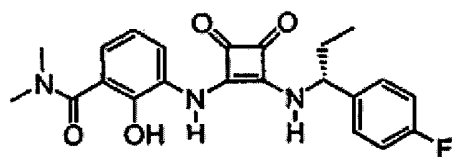
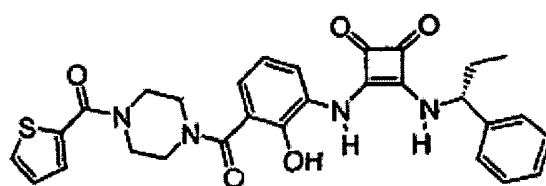
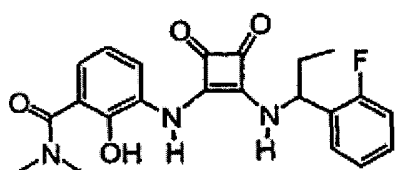
na ktoré odkazujeme v tomto uskutočnení, sú tie, ktoré sú opísané v spôsoboch liečenia s použitím zlúčenín všeobecného vzorca (I).

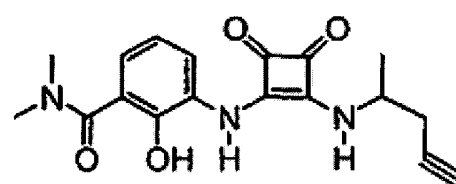
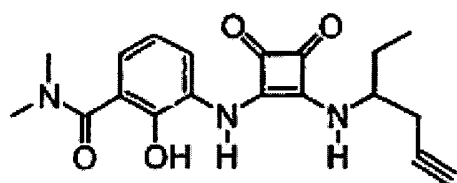
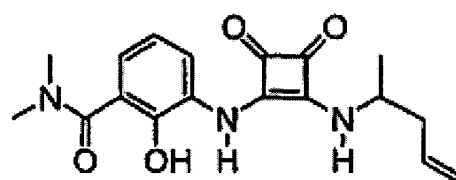
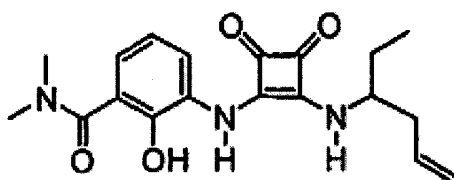
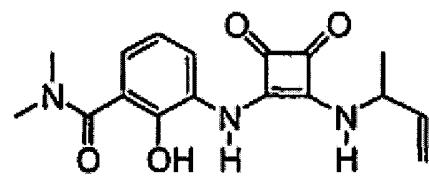
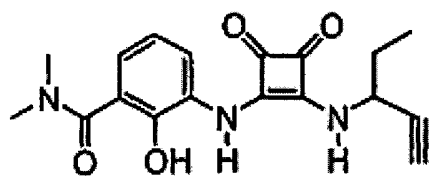
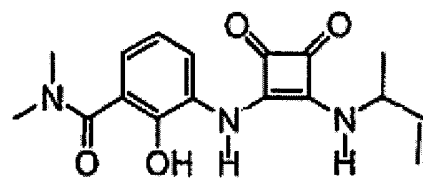
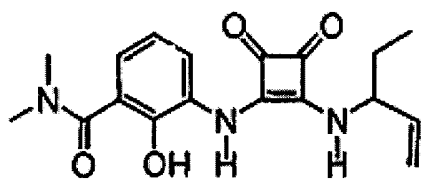
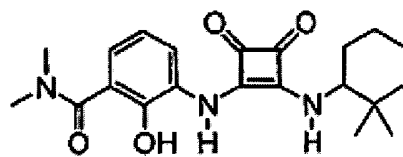
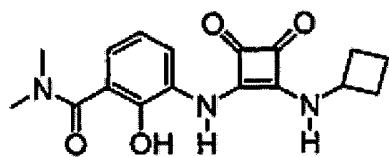
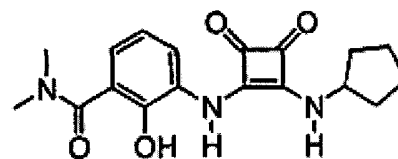
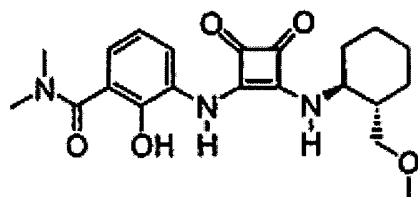
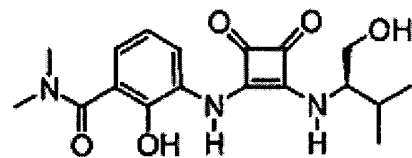
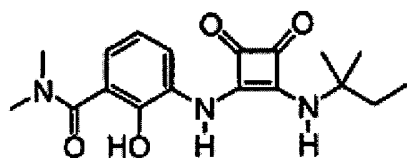
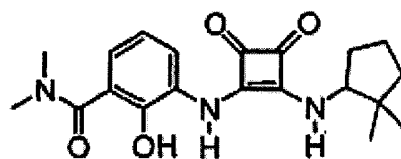
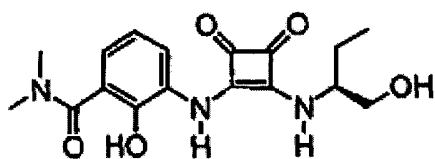
Reprezentatívne zlúčeniny podľa tohto vynálezu zahŕňujú, ale neobmedzujú sa na:

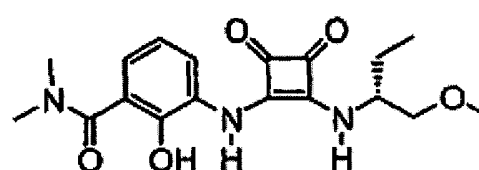
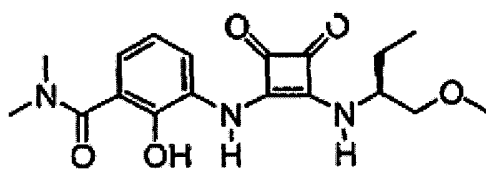
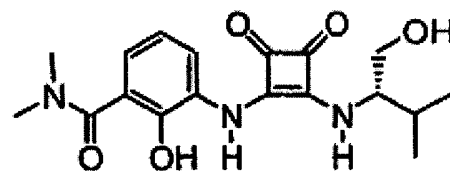
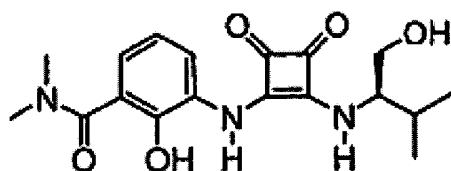
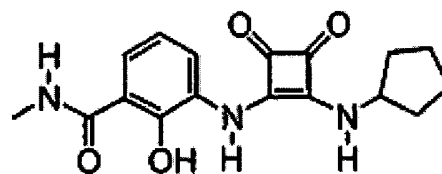
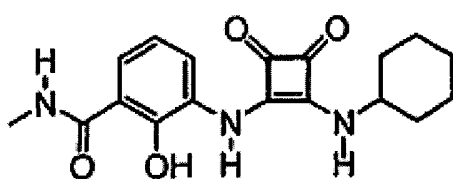
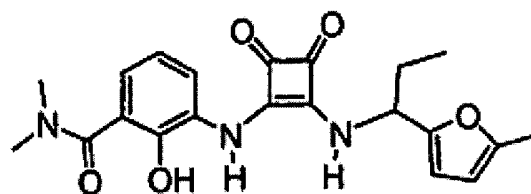
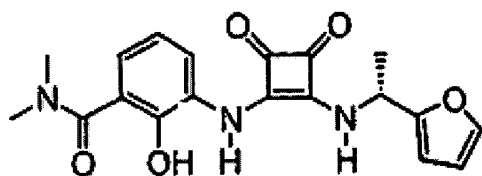
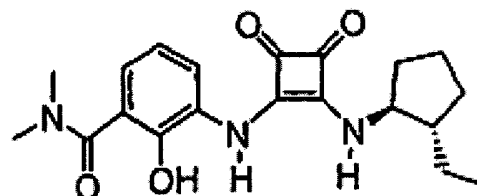
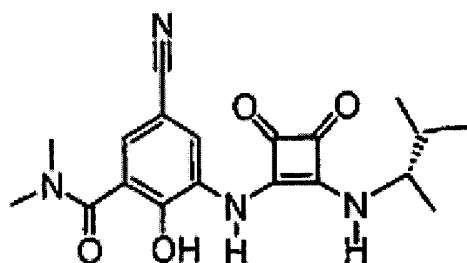
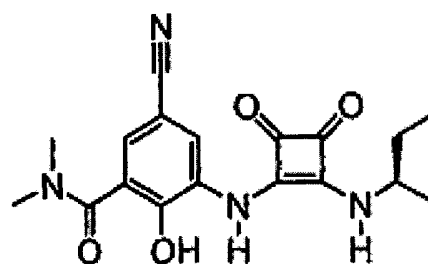
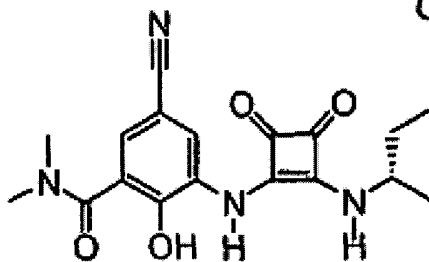
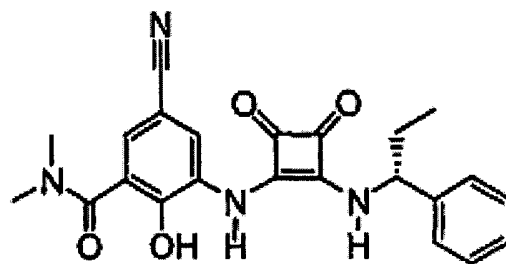
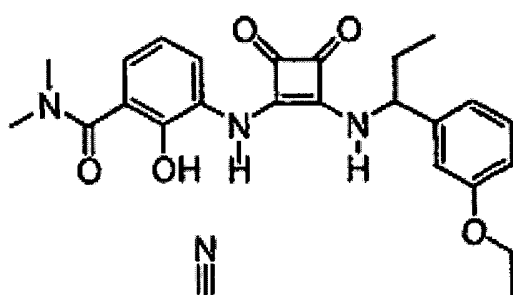


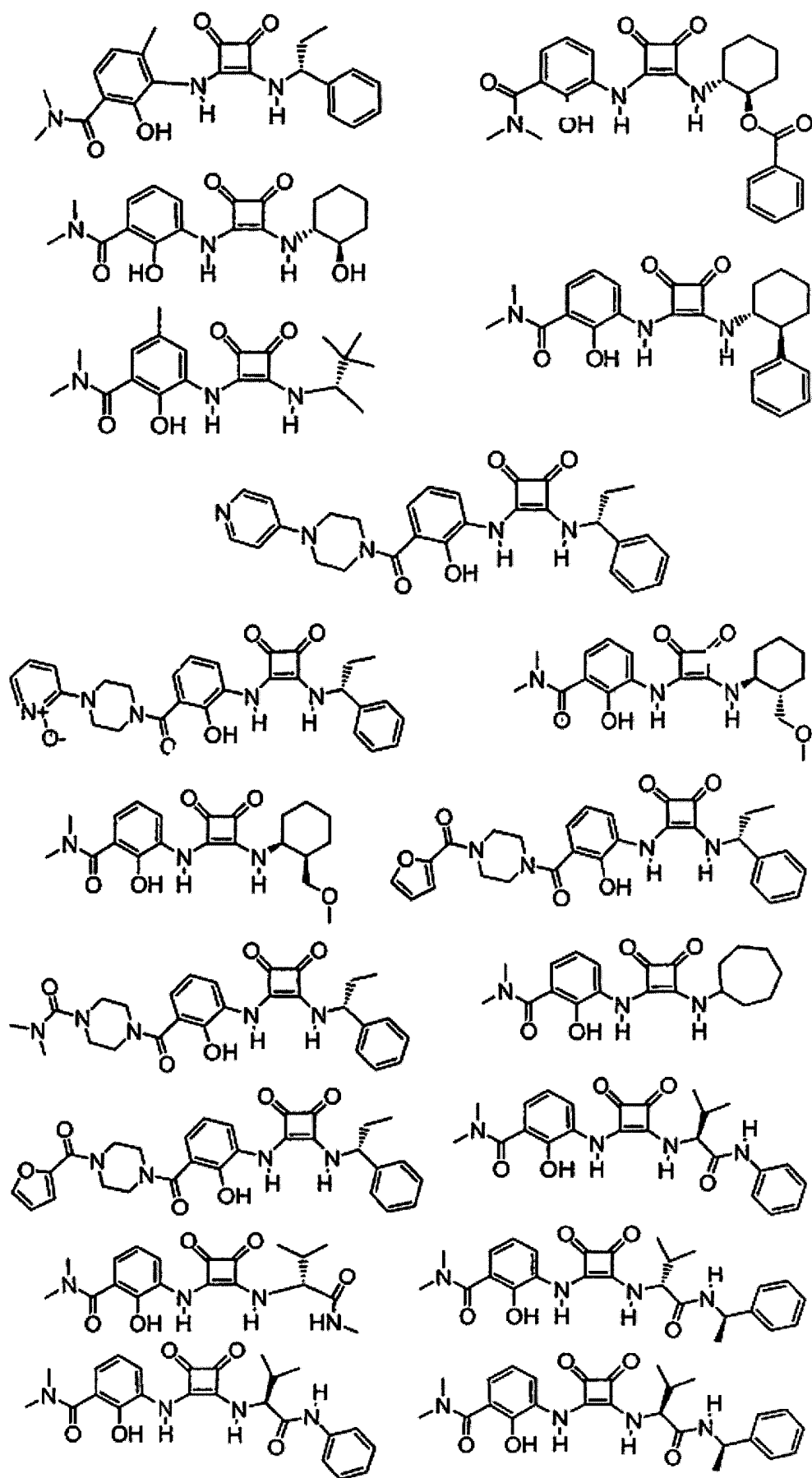


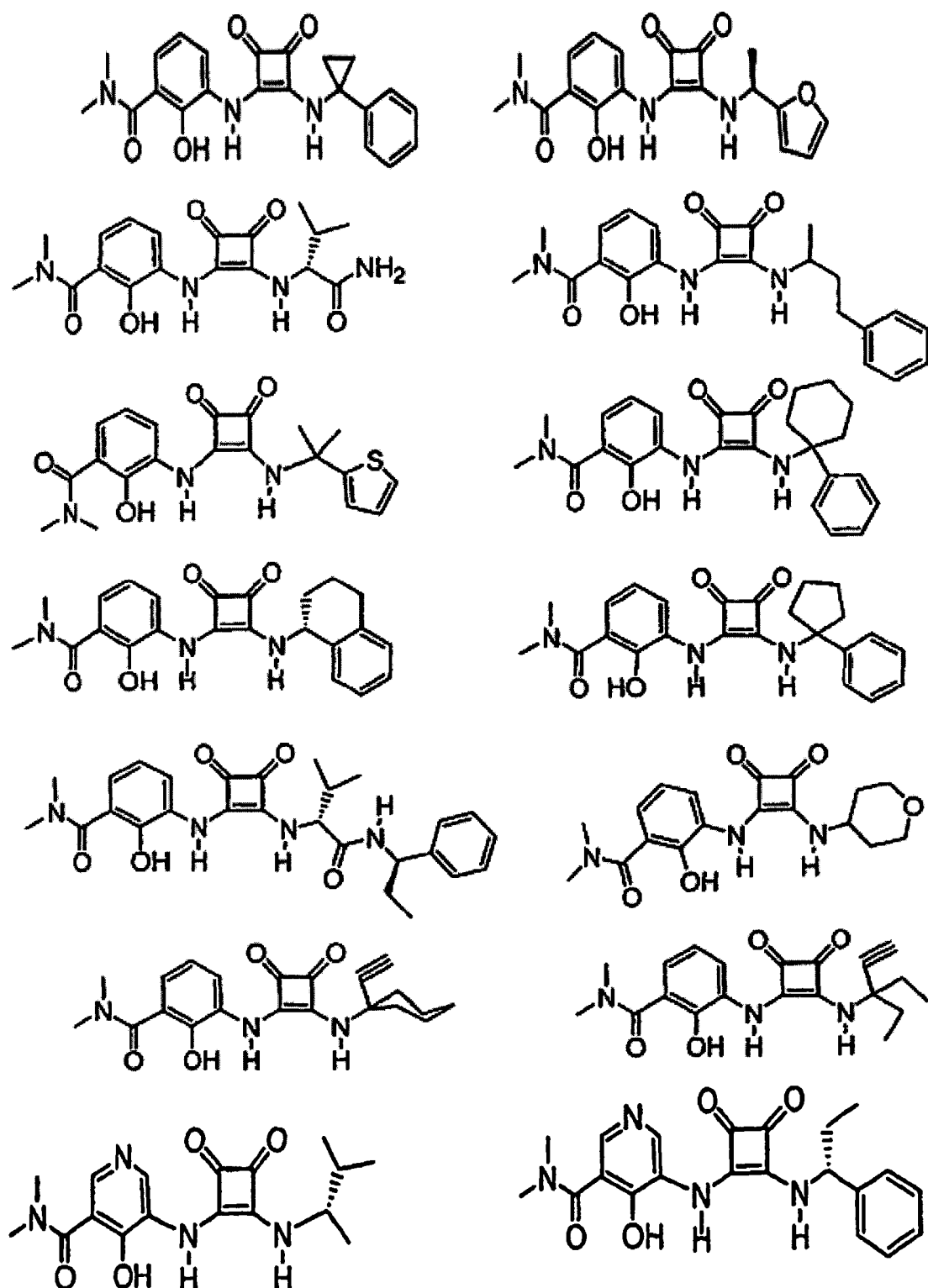


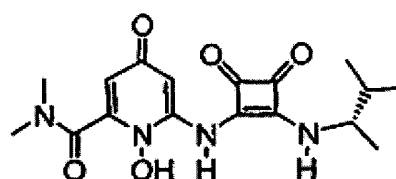
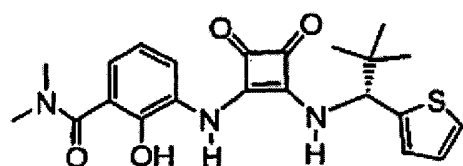
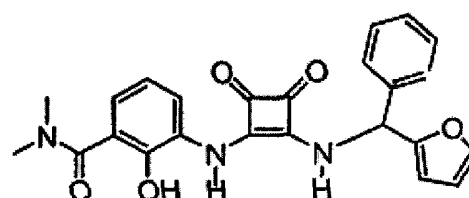
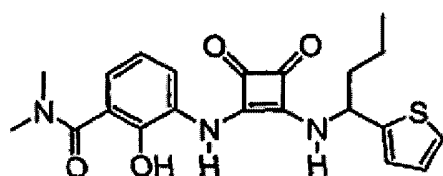
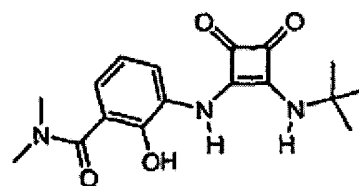
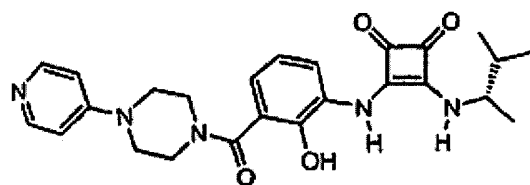
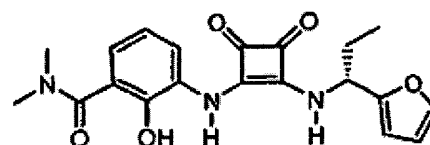
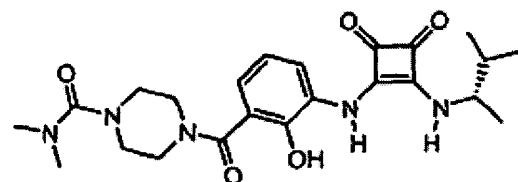
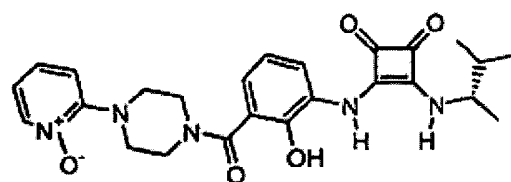
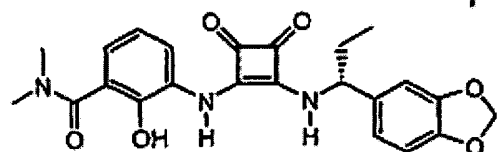
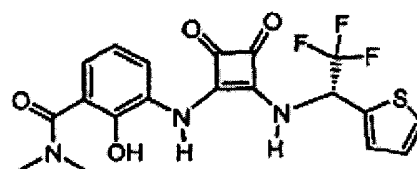
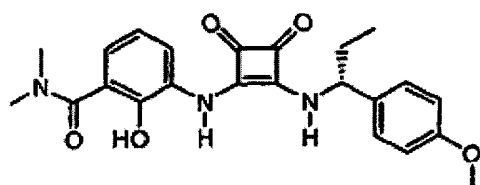
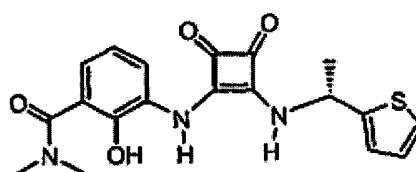
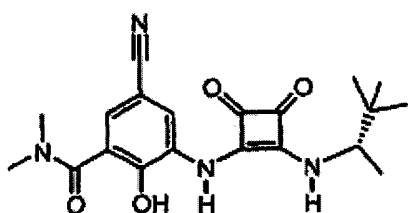
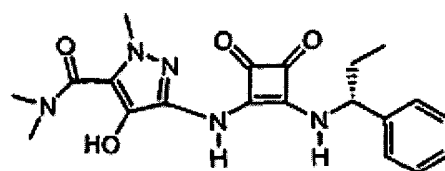
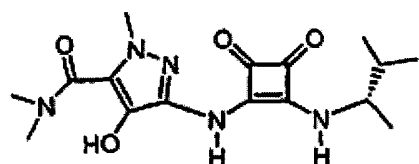
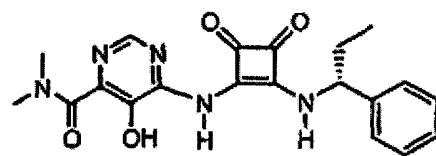
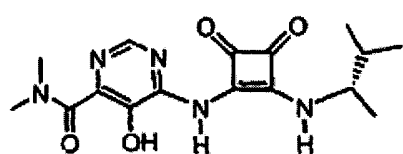


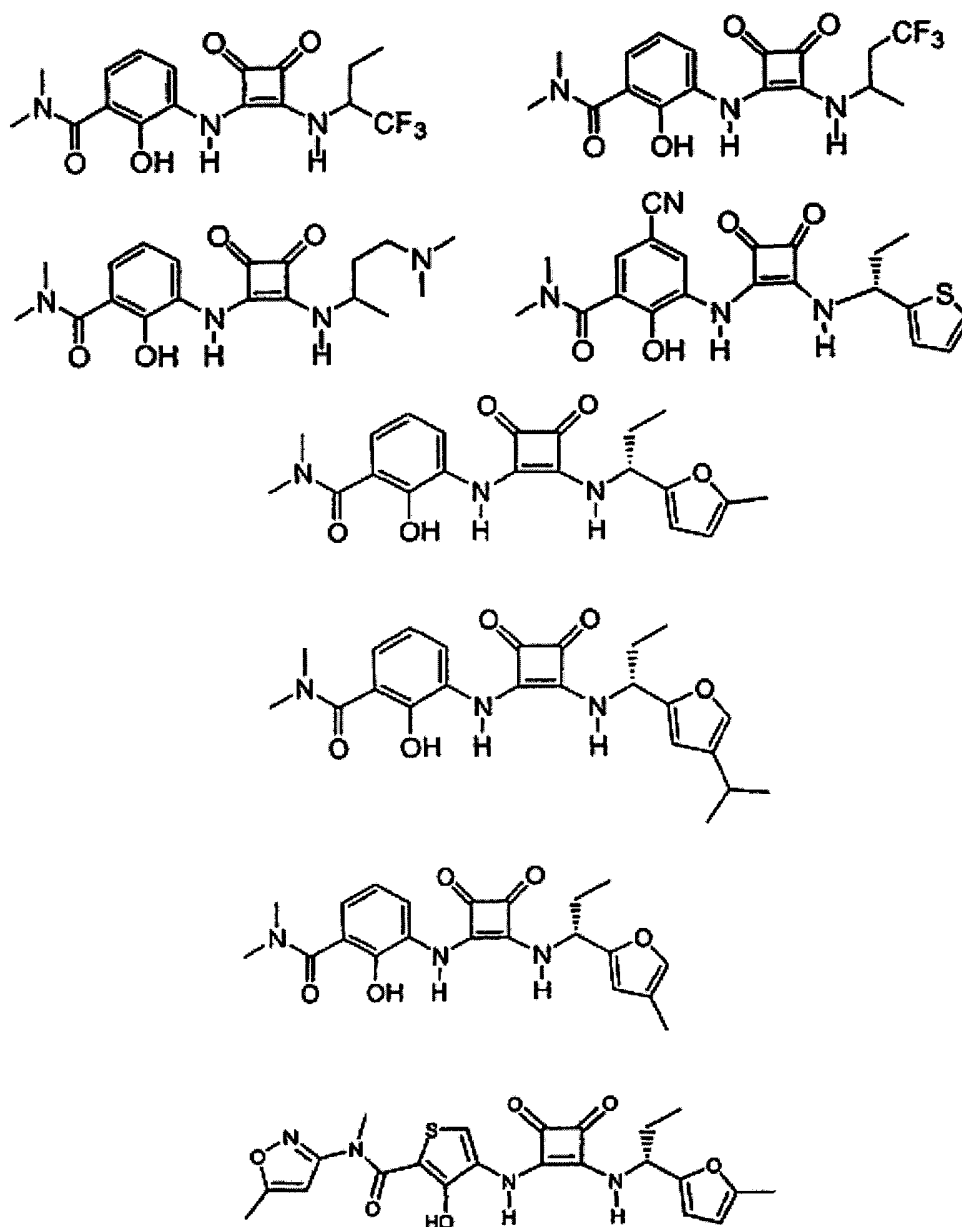




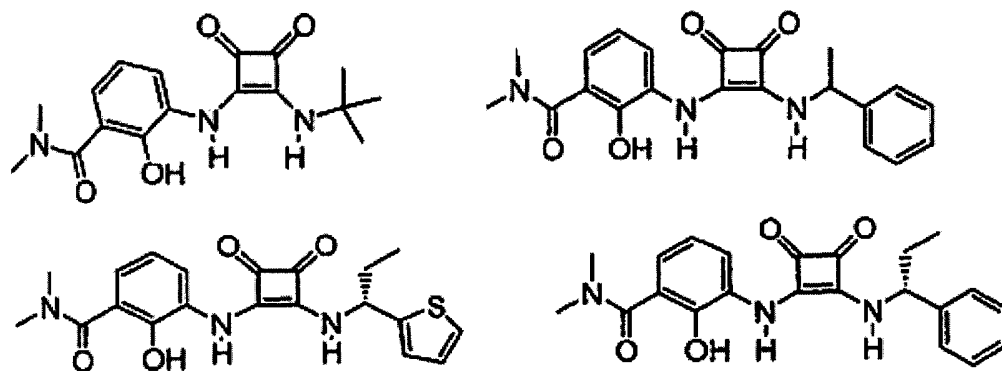


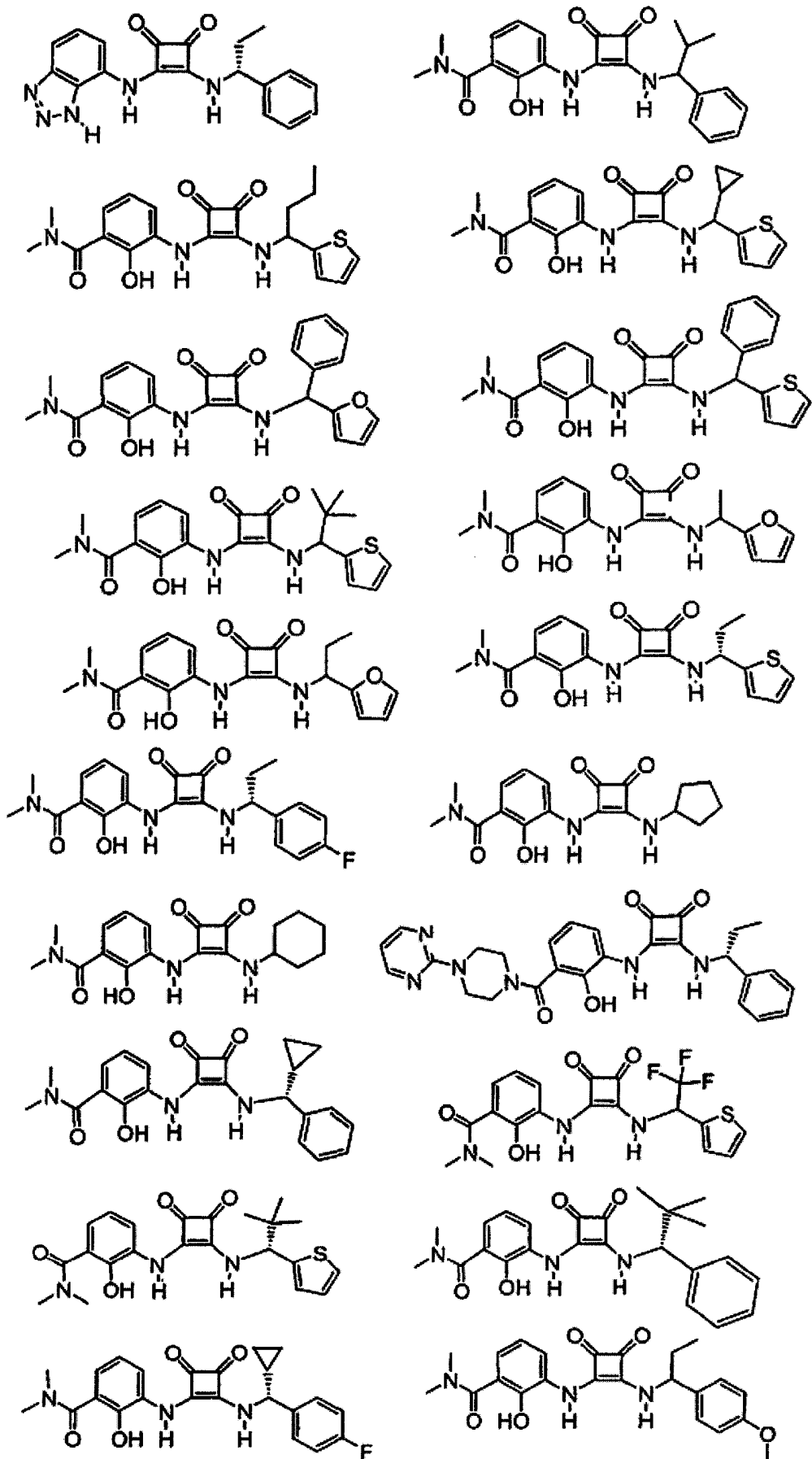


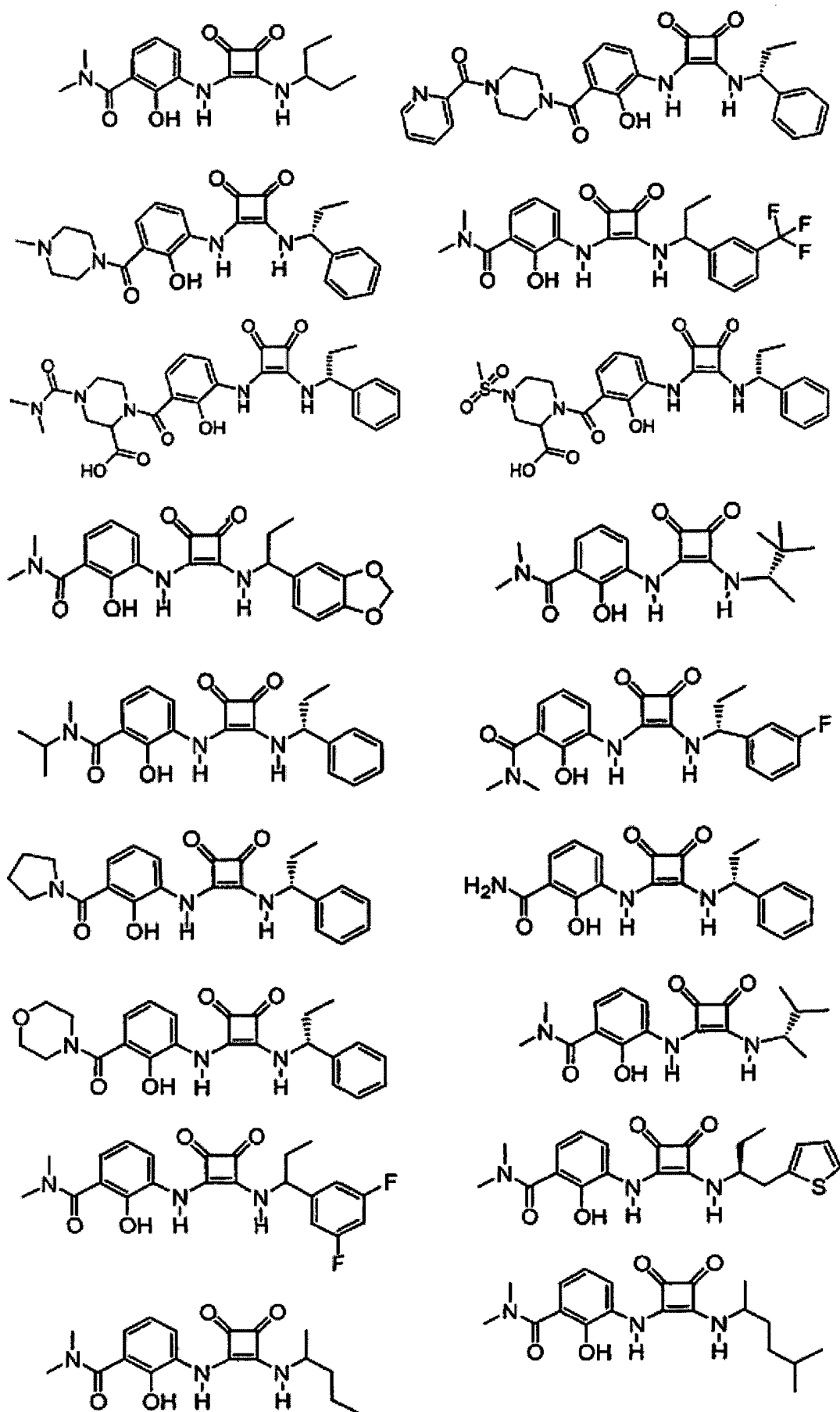


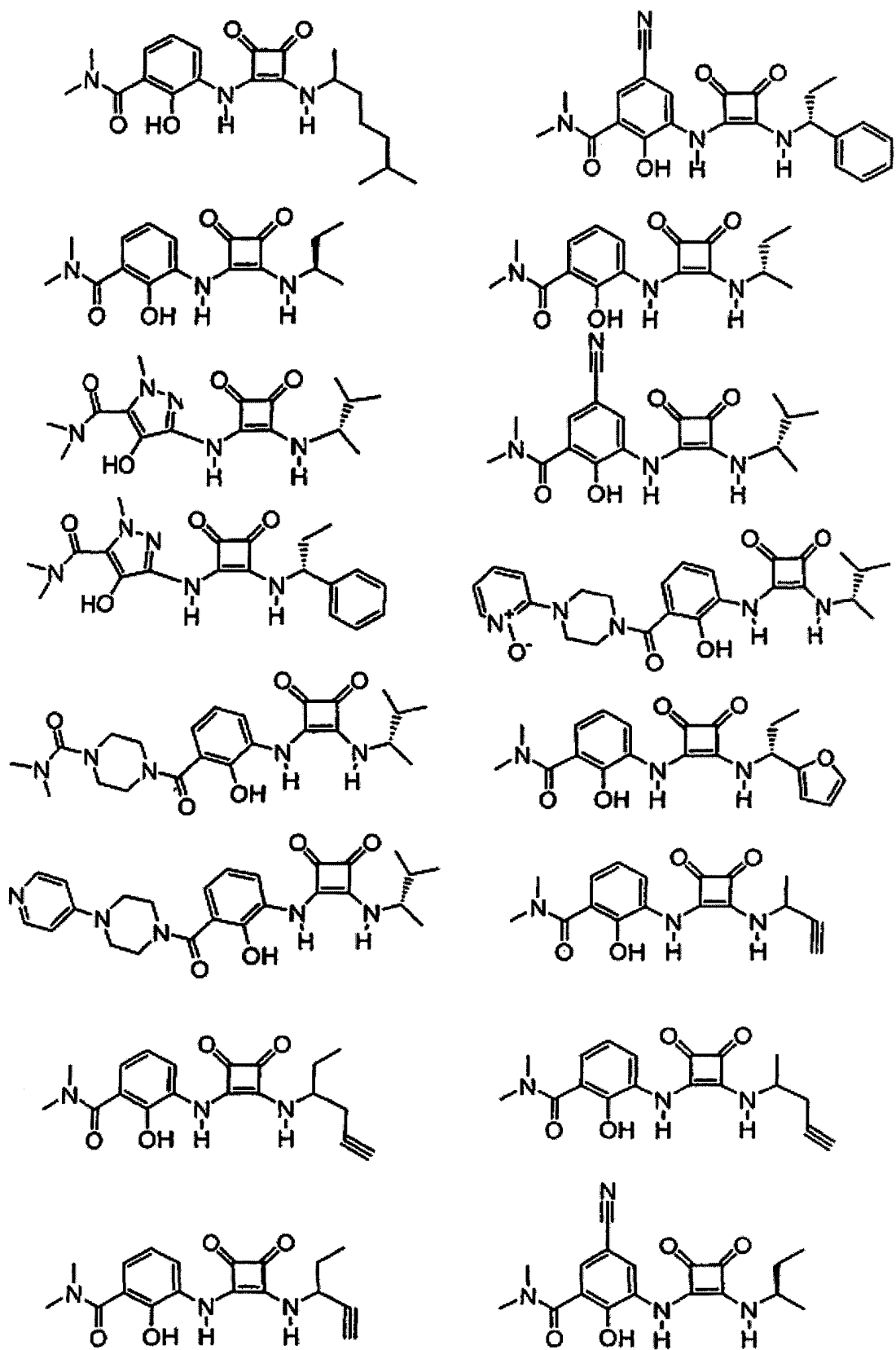


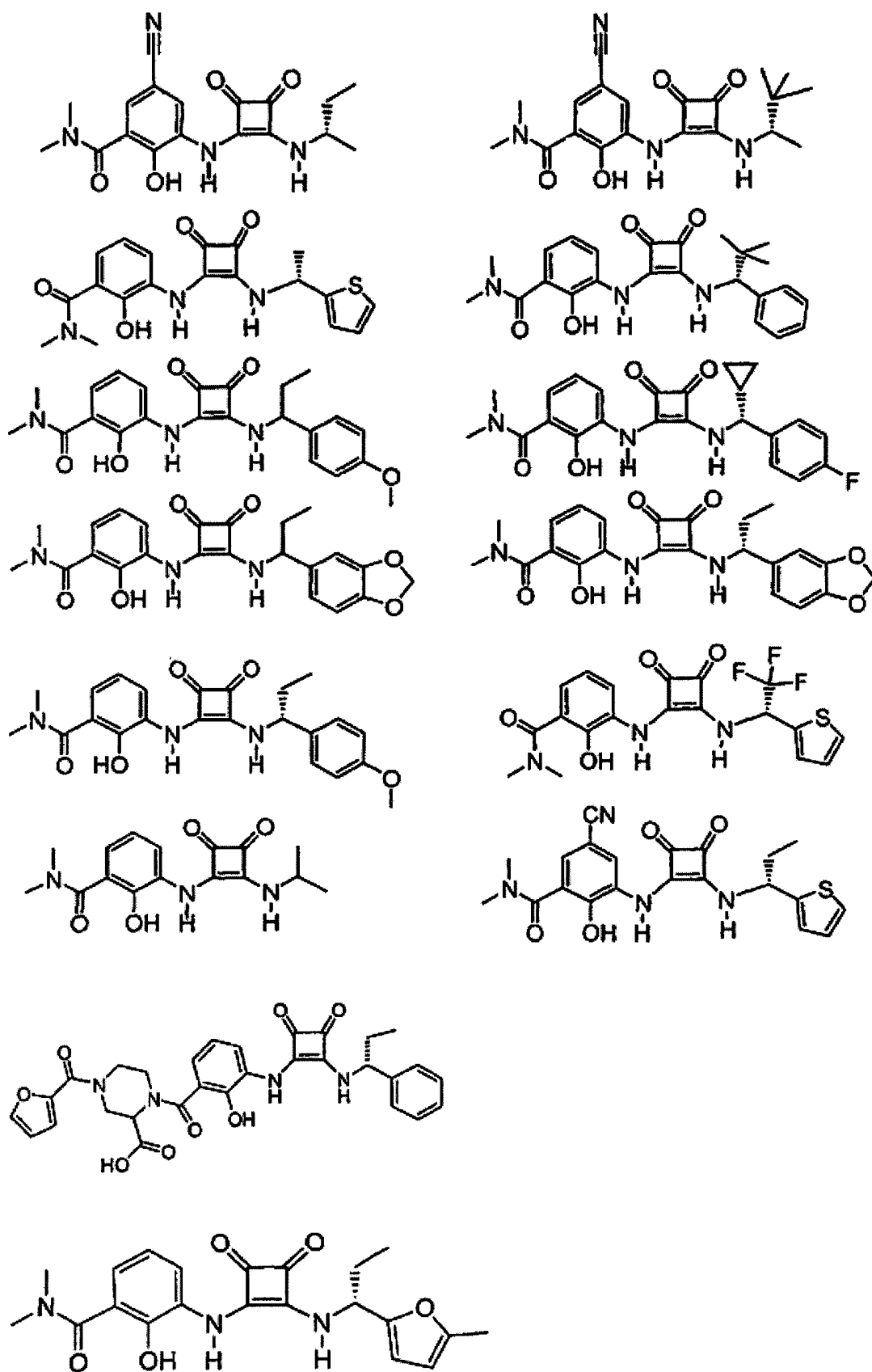
5 Výhodné zlučfeniny podľa tohto vynálezu zahrnujú:

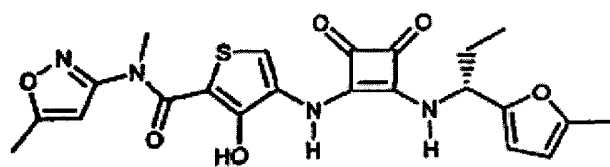
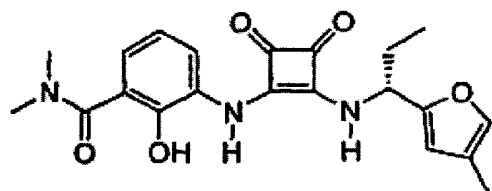
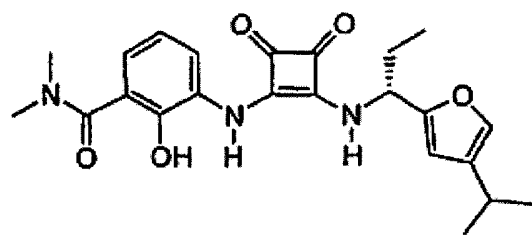




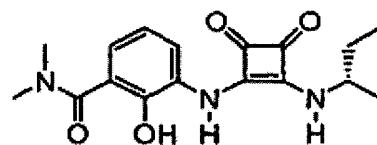
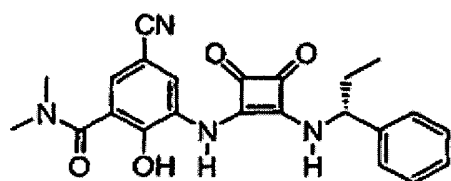
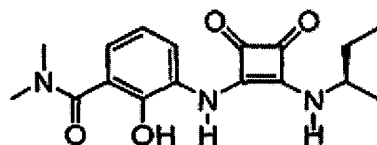
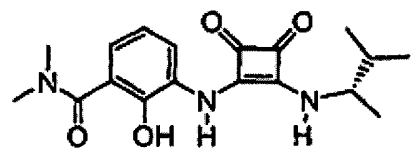
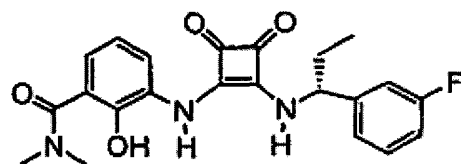
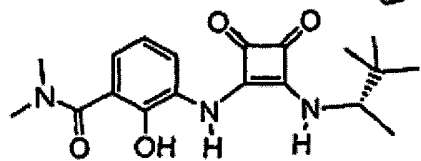
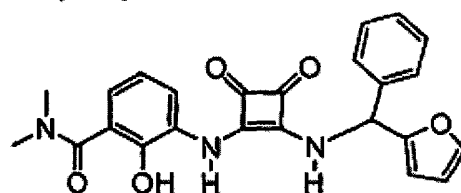
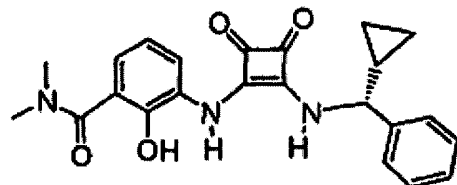
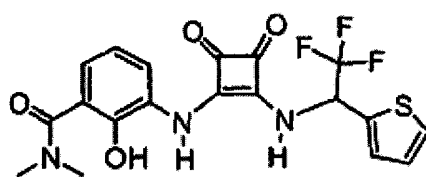
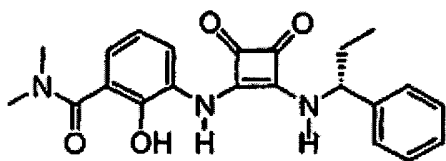


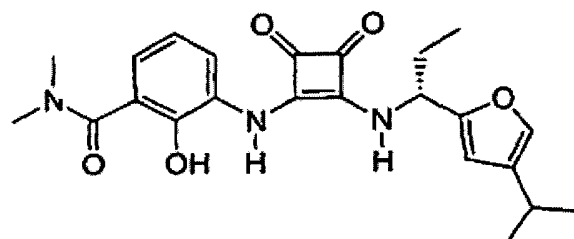
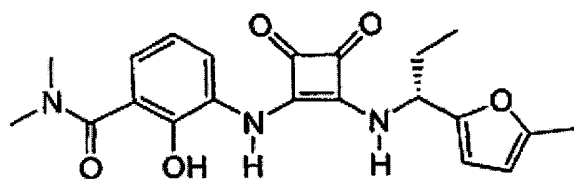
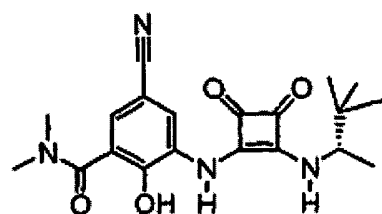
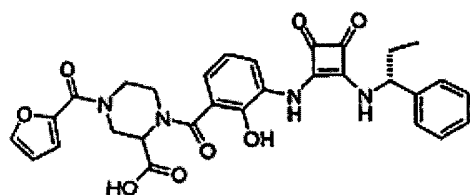
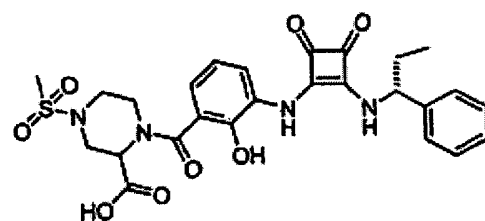
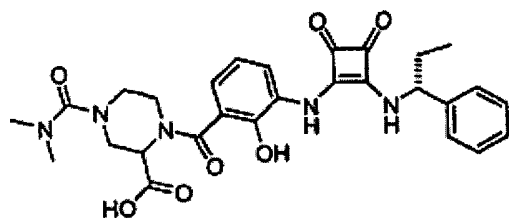
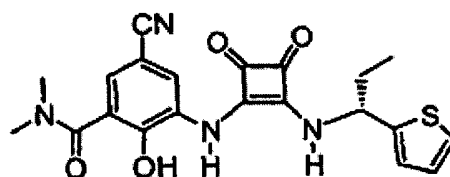
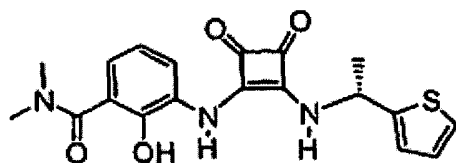
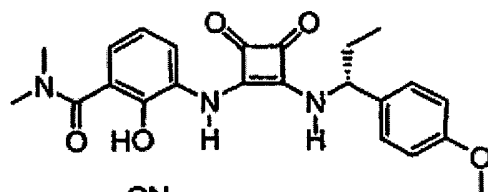
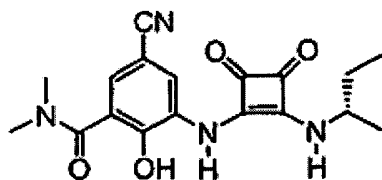
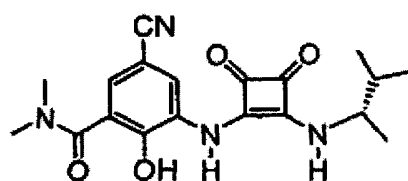
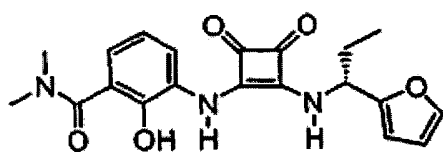


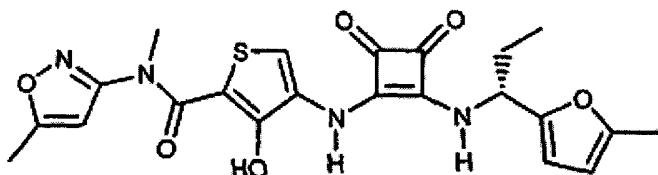
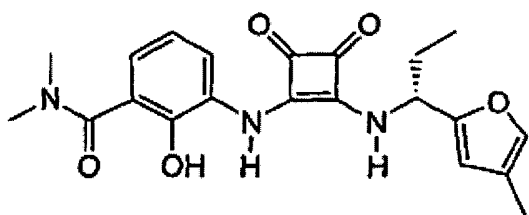




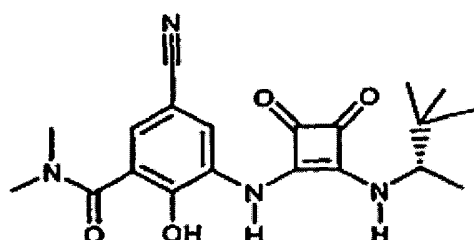
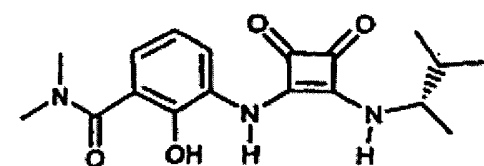
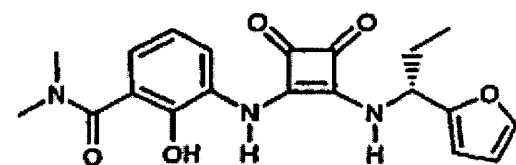
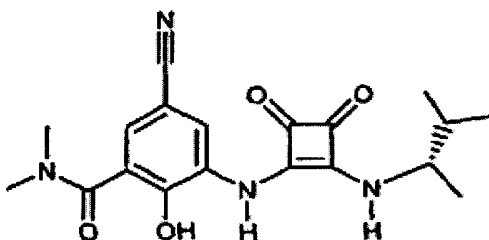
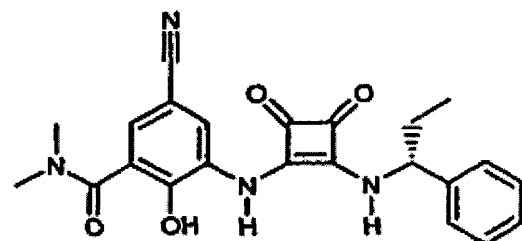
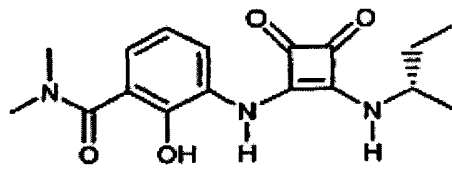
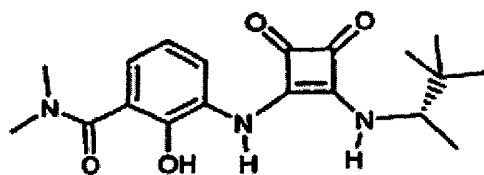
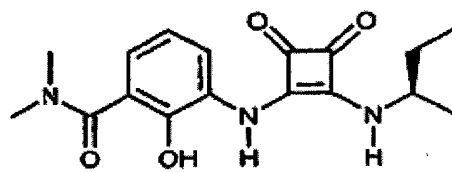
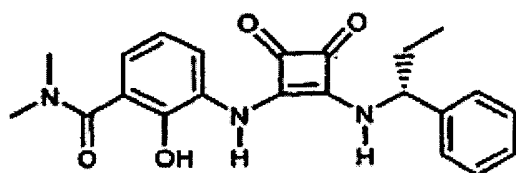
Výhodnejšia skupina zlúčenín zahŕňa:

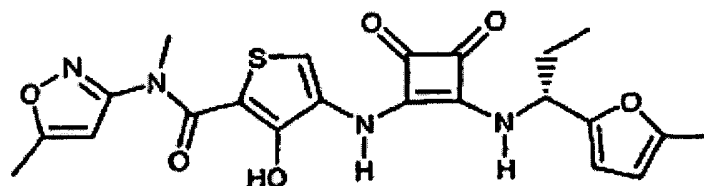
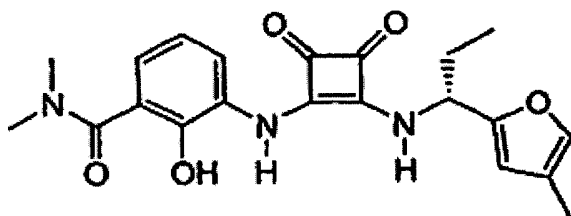
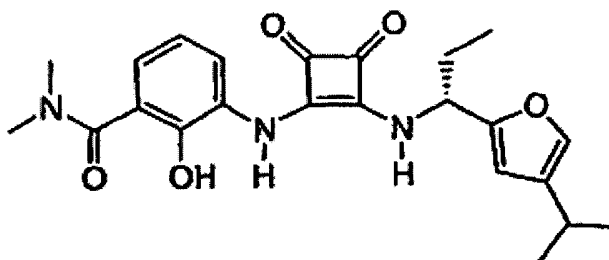
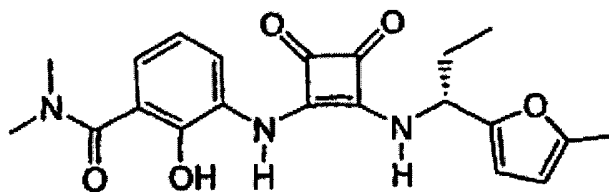






Najvýhodnejšia skupina zlúčenín zahŕňa:





Určité zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu existovať v rôznych stereoizomérnych formách (napríklad enantioméry, diastereoizoméry a atropizoméry). Vynález zahrnuje všetky takéto stereoizoméry tak v čistej forme, ako aj v zmesiach vrátane racemických zmesí. Izoméry sa dajú pripraviť s použitím bežných metód.

5 Určité zlúčeniny budú svojou povahou kyslé, napríklad tie zlúčeniny, ktoré majú karboxylovú alebo fenolovú hydroxylovú skupinu. Tieto zlúčeniny môžu tvoriť farmaceuticky prijateľné soli. Príklady takých soli môžu zahŕňať sodné, draselné, vápenaté, hlinité, zlatité a strieborné soli. Tiež sa predpokladajú soli, vytvorené s farmaceuticky prijateľnými amínmi, ako sú amoniak, alkylamíny, hydroxyalkylamíny, *N*-metylglukamín a podobne.

10 Niektoré zásadité zlúčeniny tiež tvoria farmaceuticky prijateľné soli, napríklad adičné soli kyselín. Napríklad pyridodusíkové atómy môžu tvoriť soli so silnou kyselinou, zatiaľ čo zlúčeniny, ktoré majú zásadité substituenty, ako sú aminoskupiny, tiež tvoria soli so slabšími kyselinami. Príkladmi vhodných kyselín na vytváranie soli sú kyselina chlorovodíková, sírová, fosforečná, octová, citrónová, oxálová, malónová, salicylová, jablčná, fumárová, jantárová, askorbová, maleínová, metánsulfónová a iné minerálne a karboxylové kyseliny, ktoré sú odborníkom v tejto oblasti dobre známe. Soli sa pripravujú privedením formy voľnej zásady do styku s dostatočným množstvom požadovanej kyseliny, aby sa vytvorila soľ bežným spôsobom. Formy voľnej zásady sa môžu regenerovať pôsobením na soľ vhodným zriedeným vodným roztokom zásady, ako je zriedený vodný roztok NaOH, uhličitanu draselného, amoniaku a hydrogenuhličitanu sodného. Formy voľnej zásady sa do istej miery líšia od svojich príslušných soľných foriem v určitých fyzikálnych vlastnostiach, ako je rozpustnosť v polárnych rozpúšťadlách, ale soli kyselín a zásad sú ináč na účely tohto vynálezu ekvivalentné svojim formám voľnej zásady.

20 Predpokladá sa, že všetky takéto soli kyselín a zásad majú byť farmaceuticky prijateľnými soľami v rámci tohto vynálezu a všetky soli kyselín a zásad sa považujú na účely tohto vynálezu za ekvivalentné voľným formám zodpovedajúcich zlúčenín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (IA) môžu existovať v nesolvatovaných alebo solvatovaných formách, vrátane hydratovaných foriem. Vo všeobecnosti sú solvatované formy s farmaceuticky prijateľnými rozpúšťadlami, ako je voda, etanol a podobne, na účely tohto vynálezu ekvivalentné nesolvatovaným formám.

5 Vo výhodnom uskutočnení sa zlúčenina všeobecného vzorca (I) alebo (IA) kombinuje s jedným z nasledujúcich antineoplastických činidiel: gemcitabín, paklitaxel (Taxol®), 5-fluóruracil (5-FU), cyklofosfamid (Cytosan®), temozolomid alebo vinkristín.

10 V ďalšom výhodnom uskutočnení tento vynález poskytuje spôsob liečenia rakoviny, zahrnujúci podanie, súčasne alebo postupne, účinného množstva zlúčeniny vzorca (I) alebo (IA) a činidla, ovplyvňujúceho mikrotubuly, napríklad paklitaxelu.

Na prípravu farmaceutických prípravkov zo zlúčenín, ktoré opisuje tento vynález, môžu byť inertné, farmaceuticky prijateľné nosiče buď tuhé alebo kvapalné. Prípravky v tuhej forme zahrnujú prášky, tablety, dispergovateľné granuly, kapsuly, obľátky a čapíky. Prášky a tablety môžu obsahovať od asi 5 do asi 95 percent aktívnej prísady. Vhodné tuhé nosiče sú v doterajšom stave techniky známe, napríklad uhličitan horečnatý, 15 stearan horečnatý, mastenec, cukor alebo laktóza. Tablety, prášky, obľátky a kapsuly sa môžu použiť ako tuhé dávkové formy, vhodné na orálne podávanie. Príklady farmaceuticky prijateľných nosičov a spôsobov výroby rôznych prostriedkov možno nájsť v A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. vyd., Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1990.

20 Prípravky v kvapalnej forme zahrnujú roztoky, suspenzie a emulzie. Ako príklad možno uviesť vodné alebo vodno-propylénglykolové roztoky na parenterálnu injekciu alebo pridanie sladidiel a opacitných činidiel do orálnych roztokov, suspenzií a emulzií. Prípravky v kvapalnej forme môžu tiež zahrňovať roztoky na intranazálne podanie.

25 Aerosólové prípravky, vhodné na inhaláciu, môžu zahrňovať roztoky a tuhé látky v práškovej forme, ktoré môžu byť v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom, ako je inertný stlačený plyn, napríklad dusík.

Tiež sú sem zahrnuté prípravky v tuhej forme, ktoré sú určené na konverziu, krátko pred použitím, na prípravky v kvapalnej forme buď na orálne alebo na parenterálne podanie. Takéto kvapalné formy zahrnujú roztoky, suspenzie a emulzie.

30 Zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu byť tiež podáateľné transdermálne. Transdermálny prípravok môže mať formu krémov, mliek, aerosólov a/alebo emulzií a môže byť súčasťou transdermálnej náplaste maticového alebo rezervoárového typu, ako je na tento účel bežné v doterajšom stave techniky.

Zlúčenina sa výhodne podá orálne.

35 Farmaceutický prípravok je výhodne v jednotkovej dávkovej forme. V takej forme je prípravok podrozdelený na jednotkové dávky vhodnej veľkosti, ktoré obsahujú príslušné množstvá aktívnej zložky, napríklad účinné množstvo na dosiahnutie požadovaného účelu.

Množstvo aktívnej zlúčeniny v jednotkovej dávke prípravku sa môže meniť alebo byť nastavené od asi 0,01 mg do asi 1000 mg, výhodne od asi 0,01 mg do asi 750 mg, výhodnejšie od asi 0,01 mg do asi 500 mg, a najvýhodnejšie od asi 0,01 mg do asi 250 mg podľa konkrétnej aplikácie.

40 Aktuálna použitá dávka sa môže meniť v závislosti od potrieb pacienta a od závažnosti stavu, ktorý sa lieči. Stanovenie správneho dávkového režimu pre konkrétnu situáciu je v kompetencii ošetrojúceho lekára. Podľa potreby sa celková dávka môže rozdeliť a podať v častiach počas dňa.

45 Množstvo a časť podávania zlúčenín podľa tohto vynálezu a/alebo ich farmaceuticky prijateľných solí sa bude regulovať podľa posúdenia ošetrojúceho lekára, ktorý zväží také faktory, ako je vek, stav a veľkosť pacienta, ako aj závažnosť symptómov, ktoré sa liečia. Typický odporúčaný denný dávkový režim na orálne podávanie môže byť v rozsahu od asi 0,04 mg/deň do asi 4000 mg/deň vo dvoch až štyroch delených dávkach.

Ďalším aspektom vynálezu je spôsob liečenia rakoviny, zahrnujúci podanie pacientovi, ktorý to potrebuje, súčasne alebo postupne, terapeuticky účinného množstva a) zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (IA) a b) antineoplastického činidla, činidla, ktoré ovplyvňuje mikrotubuly, alebo antiangiogénneho činidla.

50 Triedy zlúčenín, ktoré sa dajú použiť ako chemoterapeutické činidlo (antineoplastické činidlo), zahrnujú: alkylačné činidlá, antimetabolity, prírodné produkty a ich deriváty, hormóny a steroidy (vrátane syntetických analógov) a syntetické látky. Príklady zlúčenín, ktoré patria do týchto tried, sú uvedené ďalej.

55 Alkylačné činidlá (vrátane dusíkatých yperitov, etylénimínových derivátov, alkylsulfonátov, nitrozomochovín a triázénov): uracilový ypetrit, chlórmetín, cyklofosfamid (Cytosan®), ifosfamid, melfalan, chlorambucil, pipobroman, trietylénmelamín, trietyléniofosforamín, busulfán, karmustín, lomustín, streptozocín, dakarbazín a temozolomid.

Antimetabolity (vrátane antagonistov kyseliny listovej, pyrimidínových analógov, purínových analógov a adenosíndeaminázových inhibítorov): metotrexát, 5-fluóruracil, floxuridín, cytarabín, 6-merkaptopurín, 6-tioguanín, fludarabínfosfát, pentostatín a gemcitabín.

Prírodné produkty a ich deriváty (vrátane vinca alkaloidov, protirakovinových antibiotík, enzýmov, lymfokinov a epipodofylotoxínov): vinblastín, vinkristín, vindezin, bleomycín, daktinomycín, daunorubicín, doxorubicín, epirubicín, idarubicín, paklitaxel (paklitaxel je komerčne dostupný ako Taxol® a je podrobnejšie opísaný ďalej v podkapitole s názvom „Činidlá, ktoré ovplyvňujú mikrotubuly“), mitramycín, deoxykoformycín, mitomycín-C, L-asparagináza, interferóny (najmä IFN- α), etopozid a tenipozid.

Hormóny a steroidy (vrátane syntetických analógov): 17 α -etinyloestradiol, dietylstilbestrol, testosterón, prednizón, fluoxymesterón, dromostanolónpropionát, testolaktón, megestrolacetát, tamoxifén, metylprednizolón, metyltestosterón, prednizolón, triamcinolón, chlórtrianizén, hydroxyprogesterón, aminoglutetimid, estramustín, medroxyprogesterónacetát, leuprolid, flutamid, toremifén, zoladex.

Syntetické látky (vrátane anorganických komplexov, ako sú koordinačné komplexy platiny): cisplatina, karboplatina, hydroxymočovina, amsakrín, prokarbazín, mitotan, mitoxantrón, levamisol a hexametylmelamin.

Spôsoby bezpečného a účinného podávania väčšiny týchto chemoterapeutických činidiel sú odborníkom v tejto oblasti známe. Okrem toho je ich podávanie opísané v štandardnej literatúre. Napríklad podávanie mnohých chemoterapeutických činidiel je opísané vo „Physician's Desk Reference“ (PDR), napríklad vydanie 2002 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA); opis ktorej je sem zahrnutý odkazom.

Ako sa tu používa, činidlo, ktoré ovplyvňuje mikrotubuly, je zlúčenina, ktorá zasahuje do bunkovej mitózy, t. j. má antimitotický účinok, tým, že ovplyvňuje tvorbu a/alebo pôsobenie mikrotubulov. Takými činidlami môžu byť napríklad činidlá, ktoré stabilizujú mikrotubuly, alebo činidlá, ktoré prerušujú tvorbu mikrotubulov.

Činidlá, ktoré ovplyvňujú mikrotubuly, užitočné v tomto vynáleze, sú odborníkom v tejto oblasti dobre známe a zahrnujú, ale neobmedzujú sa na alokolchicín (NSC 406042), halichondrin B (NSC 609395), kolchicín (NSC 757), kolchicínové deriváty (napríklad NSC 33410), dolastatin 10 (NSC 376128), maytanzín (NSC 153858), rizoxín (NSC 332598), paklitaxel (Taxol®, NSC 125973), deriváty Taxol®-u (napríklad NSC 608832), tiokolchicín (NSC 361792), tritylcystein (NSC 83265), sulfát vinblastínu (NSC 49842), sulfát vinkristínu (NSC 67574), epotilón A, epotilón a diskodermolid (pozri Service, Science 274, 2009, 1996), estramustín, nokodazol, MAP4 a podobne. Príklady takých činidiel sú tiež opísané vo vedeckej a patentovej literatúre, pozri napríklad Bulinski, J. Cell. Sci. 110, 3055-3064, 1997; Panda, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 10560-10564, 1997; Muhrad, Cancer Res. 57, 3344-3346, 1997; Nicolaou, Nature 387, 268-272, 1997; Vasquez, Mol. Biol. Cell. 8, 973-985, 1997; Panda, J. Biol. Chem. 271, 29807-29812, 1996.

Zvlášť výhodnými činidlami sú zlúčeniny s aktivitou, podobnou paklitaxelu. Tieto zahrnujú, ale neobmedzujú sa na paklitaxel a deriváty paklitaxelu (paklitaxelu podobné zlúčeniny) a analógy. Paklitaxel a jeho deriváty sú dostupné komerčne. Okrem toho sú spôsoby výroby paklitaxelu a derivátov paklitaxelu a analógov dobre známe odborníkom v tejto oblasti (pozri napríklad US patenty č. 5 569 729; 5 565 478; 5 530 020; 5 527 924; 5 508 447; 5 489 589; 5 488 116; 5 484 809; 5 478 854; 5 478 736; 5 475 120; 5 468 769; 5 461 169; 5 440 057; 5 422 364; 5 411 984; 5 405 972; a 5 296 506).

Konkrétnejšie sa výraz „paklitaxel“, ako sa tu používa, týka liečiva, komerčne dostupného ako Taxol® (NSC číslo 125973). Taxol® inhibuje replikáciu eukaryotických buniek zvýšením polymerizácie tubulínových skupín na stabilné zväzky mikrotubulov, ktoré nie sú schopné reorganizovať sa na príslušné štruktúry pre mitózu. Z mnohých dostupných chemoterapeutických liečiv vyvolal záujem paklitaxel kvôli svojej účinnosti v klinických pokusoch proti tumorom, odolným proti liečivám vrátane tumorov vaječníkov a mliečnych žliaz (Hawkins, Oncology 6, 17-23, 1992; Horwitz, Trends Pharmacol. Sci. 13, 134-146, 1992; Rowinsky, J. Natl. Canc. Inst. 82, 1247-1259, 1990).

Ďalšie činidlá, ovplyvňujúce mikrotubuly, možno zistiť s použitím jedného z mnohých takých testov, známych v doterajšom stave techniky, napríklad poloautomatického testu, ktorý meria aktivitu paklitaxelových analógov na polymerizáciu tubulínu, v kombinácii s bunkovým testom na meranie schopnosti týchto buniek blokovat' bunky v mitóze (pozri Lopes, Cancer Chemother. Pharmacol. 41, 37-47, 1997).

Vo všeobecnosti sa aktivita testovanej zlúčeniny určí privedením bunky do styku s touto zlúčeninou a zistením, či sa bunkový cyklus prerušil alebo nie, konkrétne inhibíciou mitotického deja. Takáto inhibícia môže byť sprostredkovaná prerušením mitotického mechanizmu, napríklad prerušením tvorby normálnej skrutkovice. Bunky, v ktorých sa prerušila mitóza, sa môžu vyznačovať zmenenou morfológiou (napríklad zhutnenie mikrotubulov, zvýšený počet chromozómov atď.).

Vo výhodnom uskutočnení sa zlúčeniny s možnou aktivitou na polymerizáciu tubulínu testujú *in vitro*. Vo výhodnom uskutočnení sa zlúčeniny testujú proti kultivovaným WR21 bunkám (odvodeným z línie 69-2 wap-ras myši) na inhibíciu proliferácie a/alebo na zmenenú bunkovú morfológiu, najmä na kompaktáciu mikrotubulov. *In vivo* skríning pozitívne testovaných zlúčenín sa dá uskutočniť s použitím holých myši s WR21 tumorovými bunkami. Podrobné postupy pre túto testovaciu metódu opísal Porter, Lab. Anim. Sci. 45(2), 145-150, 1995.

Odborníkom v tejto oblasti sú dobre známe ďalšie metódy testovania zlúčenín na požadovanú aktivitu. Takéto testy typicky zahŕňujú testy na inhibíciu zhromažďovania sa alebo rozchádzania sa mikrotubulov. Testy na zhromažďovanie sa mikrotubulov sú opísané napríklad v práci Gaskin a ďalší, J. Molec. Biol. 89, 737-758, 1974. US patent č. 5 569 720 tiež poskytuje *in vitro* a *in vivo* testy pre zlúčeniny s paklitaxelom podobnou aktivitou.

Spôsoby bezpečného a účinného podávania uvedených činidiel, ktoré ovplyvňujú mikrotubuly, sú odborníkom v tejto oblasti známe. Okrem toho je ich podávanie opísané v štandardnej literatúre. Napríklad, podávanie mnohých chemoterapeutických činidiel je opísané vo „Physician's Desk Reference“ (PDR), napríklad vydanie 1996 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA); ktorej opis je sem zahrnutý odkazom.

Množstvo a častosť podávania zlúčenín všeobecného vzorca (I) alebo (IA) a chemoterapeutických činidiel a/alebo radiačnej terapie sa bude regulovať podľa rozhodnutia ošetrojúceho klinika (lekára), ktorý zväži také faktory, ako je vek, stav a veľkosť pacienta, ako aj závažnosť choroby, ktorá sa lieči. Dávkovým režimom pre zlúčeninu I alebo IA môže byť orálne podávanie od 10 mg do 2000 mg/deň, výhodne 10 až 1000 mg/deň, výhodnejšie 50 až 600 mg/deň, vo dvoch až štyroch (výhodne dvoch) delených dávkach, na zablikovanie rastu tumoru. Môže sa tiež použiť prerušovaná terapia (napríklad jeden týždeň z troch týždňov alebo tri zo štyroch týždňov).

Chemoterapeutické činidlo a/alebo radiačná terapia sa môžu podávať podľa terapeutických postupov, dobre známych v doterajšom stave techniky. Odborníkom v tejto oblasti bude zrejmé, že podávanie chemoterapeutického činidla a/alebo radiačnej terapie sa môže meniť v závislosti od choroby, ktorá sa lieči, a od známych účinkov chemoterapeutického činidla a/alebo radiačnej terapie na túto chorobu. Tiež, v súlade so znalosťami skúseného klinika, sa terapeutické postupy (napríklad dávkové množstvá a časy podania) môžu meniť so zreteľom na pozorované účinky podaných terapeutických činidiel (t. j. antineoplastického činidla alebo ožiarenia) na pacienta, a so zreteľom na pozorované odpovede choroby na podané terapeutické činidlá.

V spôsoboch podľa tohto vynálezu sa zlúčenina všeobecného vzorca (I) alebo (IA) podáva súčasne alebo postupne s chemoterapeutickým činidlom a/alebo ožiarением. Nie je teda nevyhnutné, aby sa napríklad chemoterapeutické činidlo a zlúčenina všeobecného vzorca (I) alebo (IA) podávali súčasne alebo v podstate súčasne. Výhody súčasného alebo v podstate súčasného podania zväži skúsený kliník.

Tiež sa vo všeobecnosti zlúčenina všeobecného vzorca (I) alebo (IA) a chemoterapeutické činidlo nemusia podávať v tom istom farmaceutickom prostriedku a môže sa stať, že v dôsledku rôznych fyzikálnych a chemických charakteristík sa musia podať rôznymi cestami. Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca (I) alebo (IA) sa môže podať orálne, aby sa vytvorili a udržali jej dobré hladiny v krvi, zatiaľ čo chemoterapeutické činidlo sa môže podať intravenózne. Určenie spôsobu podania a prospešnosť podania tam, kde je to možné, v tom istom farmaceutickom prostriedku zväži na základe svojich znalostí skúsený kliník. Začiatkové podanie sa dá urobiť podľa osvedčených postupov, známych v doterajšom stave techniky, a potom na základe pozorovaných účinkov môže skúsený kliník upraviť dávku, spôsoby podania a častosť podania.

Konkrétna voľba zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (IA) a chemoterapeutického činidla a/alebo ožiarenia bude závisieť od diagnózy ošetrojúcich lekárov a ich posúdenia stavu pacienta a príslušného postupu liečenia.

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) alebo (IA) a chemoterapeutické činidlo a/alebo ožiarenie sa môžu podávať súbežne (napríklad súčasne, v podstate súčasne alebo v rámci toho istého postupu liečenia) alebo postupne, v závislosti od povahy proliferatívnej choroby, stavu pacienta a aktuálnej voľby chemoterapeutického činidla a/alebo ožiarenia, ktoré sa má podávať v spojení (t. j. v rámci postupu jedného liečenia) so zlúčeninou všeobecného vzorca (I) alebo (IA).

Ak sa zlúčenina všeobecného vzorca (I) alebo (IA) a chemoterapeutické činidlo a/alebo ožiarenie nepodávajú súčasne alebo v podstate súčasne, potom začiatkové poradie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (IA) a chemoterapeutického činidla a/alebo ožiarenia nemusí byť dôležité. Teda zlúčenina všeobecného vzorca (I) alebo (IA) sa môže podať prvá, po čom nasleduje podanie chemoterapeutického činidla a/alebo ožiarenia; alebo sa chemoterapeutické činidlo a/alebo ožiarenie môžu podať prvé, po čom nasleduje podanie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (IA). Toto striedavé podávanie sa môže opakovať v rámci postupu jedného liečenia. Určenie poradia podaní a počtu opakovaní podania každého terapeutického činidla počas postupu liečenia patrí do rámca znalostí skúseného lekára po vyhodnotení liečenej choroby a stavu pacienta.

Napríklad, chemoterapeutické činidlo a/alebo ožiarenie sa môžu podať najprv, najmä ak je to cytotoxické činidlo, a potom môže liečenie pokračovať podaním zlúčeniny vzorca (I) alebo (IA), po čom môže tam, kde sa stanoví, že to bude výhodné, nasledovať podanie chemoterapeutického činidla a/alebo ožiarenia, a tak ďalej, kým postup liečenia nebude úplný.

Teda v súlade so skúsenosťami a znalosťami praktický lekár môže meniť postup podávania zložky (terapeutického činidla, t. j. zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (IA), chemoterapeutického činidla alebo ožiarenia) liečenia podľa individuálnych potrieb pacienta, ako liečenie postupuje.

Ošetrojúci klinik bude pri rozhodovaní, či je liečenie účinné pri podávanej dávke, zvažovať všeobecnú pohodu pacienta, ako aj konkrétnejšie známky, ako je zmiernenie symptómov spojených s chorobou, inhibícia rastu tumoru, aktuálne zmenšovanie sa tumoru, alebo inhibícia metastáz. Veľkosť tumoru sa dá merať štandardnými metódami, ako sú rádiologické štúdie, napríklad CAT alebo MRI sken, a následné merania sa môžu použiť na posúdenie, či sa rast tumoru spomalil alebo dokonca zvrátil. Zmiernenie symptómov, spojených s chorobou, ako je bolesť, sa tiež dá použiť, aby napomohlo posúdenie účinnosti liečenia.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Biologické príklady

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú užitočné pri liečení CXC-chemokínom sprostredkovaných stavov a ochorení. Táto využiteľnosť sa prejavuje v ich schopnosti inhibovať IL-8 a GRO- α chemokín, ako ukazujú nasledujúce *in vitro* testy.

Testy viazania receptora

Test CXCR1 SPA

Pre každú jamku 96-jamkovej platne sa pripravila reakčná zmes 10 μ g hCXCR1-CHO nadexprimujúcich membrán (Biosignal) a 200 μ g/jamku WGA-SPA perličiek (Amersham) v 100 μ l v CXCR1 testovacom pufri (25 mM HEPES, pH 7,8, 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 125 mM NaCl, 0,1 % BSA) (Sigma). Pripravila sa 0,4 nM zásoba ligandu [^{125}I]-IL-8 (NEN) v CXCR1 testovacom pufri. V DMSO (Sigma) sa pripravili 20-násobné zásobné roztoky testovaných zlúčenín. Pripravil sa 6-násobný zásobný roztok IL-8 (R&D) v CXCR2 testovacom pufri. Uvedené roztoky sa pridali do 96-jamkovej testovacej platne (PerkinElmer) nasledovne: 10 μ l testovanej zlúčeniny alebo DMSO, 40 μ l CXCR1 testovacieho pufra alebo IL-8 zásobného roztoku, 100 μ l reakčnej zmesi, 50 μ l zásobného ligandu (konečná [Ligand] = 0,1 nM). Testovacie platne sa pretrepávali 5 minút na platňovej trepačke, potom sa inkubovali 8 hodín predtým, než sa určili cpm/jamku v Microbeta Trilux čítači (PerkinElmer). % inhibície celkového viazania NSB (250 nM IL-8) sa určilo pe IC50 hodnoty. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu mali IC₅₀ < 20 μ M. Najvýhodnejšie zlúčeniny mali K_i v rozsahu 3 nM až 1120 nM.

Test CXCR2 SPA

Pre každú jamku 96-jamkovej platne sa pripravila reakčná zmes 4 μ g hCXCR2-CHO nadexprimujúcich membrán (Biosignal) a 200 μ g/jamku WGA-SPA perličiek (Amersham) v 100 μ l v CXCR2 testovacom pufri (25 mM HEPES, pH 7,4, 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2). Pripravilo sa 0,4 nM zásoby ligandu [^{125}I]-IL-8 (NEN) v CXCR2 testovacom pufri. V DMSO (Sigma) sa pripravili 20-násobné zásobné roztoky testovaných zlúčenín. Pripravil sa 6-násobný zásobný roztok IL-8 (R&D) v CXCR2 testovacom pufri. Uvedené roztoky sa pridali do 96-jamkovej testovacej platne (PerkinElmer alebo Corning) nasledovne: 10 μ l testovanej zlúčeniny alebo DMSO, 40 μ l CXCR2 testovacieho pufra alebo GRO- α zásobného roztoku, 100 μ l reakčnej zmesi, 50 μ l zásobného ligandu (konečná [Ligand] = 0,1 nM). Keď sa pripravili 40-násobné zásobné roztoky testovaných zlúčenín v DMSO, potom sa použil uvedený postup s výnimkou toho, že sa použilo 5 μ l testovanej zlúčeniny alebo DMSO a 45 μ l CXCR2 testovacieho pufra. Testovacie platne sa pretrepávali 5 minút na platňovej trepačke, potom sa inkubovali 2 až 8 hodín pred určením cpm/jamku v Microbeta Trilux čítači (PerkinElmer). Určilo sa % inhibície celkového viazania mínus nešpecifického viazania (250 nM GRO- α alebo 50 μ M antagonistu) a vypočítali sa IC50 hodnoty. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu mali IC₅₀ < 5 μ M. Najvýhodnejšie zlúčeniny mali K_i v rozsahu 0,8 nM až 40 nM.

Test na fluorescenciu vápnika (FLIPR)

HEK 293 bunky, stabilne transfekované hCXCR2 a G α i/q sa umiestnili na Poly-D-Lyzínovú Black/Clear platňu (Becton Dickinson) po 10 000 buniek na jamku a inkubovali sa 48 hodín pri 5 % CO₂, 37 °C. Kultúry sa potom inkubovali 4 mM fluo-4, AM (Molecular Probes) v Dye Loading pufri (1 % FBS, HBSS w. Ca & Mg, 20 mM HEPES (Cellgro), 2,5 mM Probenicid (Sigma)) 1 hodinu. Kultúry sa premyli premývacím pufrom (HBSS w. Ca, & Mg, 20 mM HEPES, Probenicid (2,5 mM)) trikrát, potom sa pridalo 100 μ l/jamku premývacieho pufra.

Počas inkubácie sa zlúčeniny pripravili ako 4-násobné zásobné roztoky v 0,4 % DMSO (Sigma) a premyli sa pufrom a pridali sa do príslušných jamiek na prvej platni na pridávanie. IL-8 alebo GRO- α (R&D Systems) koncentrácie sa pripravili 4-násobné v premývacom pufri + 0,1 % BSA a pridali sa do príslušných jamiek na druhej platni na pridávanie.

Kultivačná platňa a obe platne na pridávanie sa potom umiestnili do FLIPR zobrazovacieho systému, aby sa určila zmena vo fluorescencii vápnika pri pridaní zlúčeniny a potom ligandu. Stručne, 50 μ l roztokov zlú-

čenín alebo roztoku DMSO sa pridalo do príslušných jamiek a zmena vo fluorescencii vápnika sa merala pomocou FLIPR 1 minútu. Po 3 minútach inkubovania v prístroji sa potom pridalo 50 μ l ligandu a zmena vo fluorescencii vápnika sa merala FLIPR prístrojom 1 minútu. Určila sa plocha pod každou stimulačnou krivkou a hodnoty sa použili na určenie % stimulácie zlúčeninou (agonista) a % inhibície celkovej odpovede vápnika na ligand (0,3 nM IL-8 alebo GRO- α) pre IC₅₀ hodnoty testovaných zlúčenín.

Testy chemotaxie pre 293-CXCR2

Test chemotaxie je zostavený s použitím Fluorblok vložiek (Falcon) pre 293-CXCR2 bunky (HEK-293 bunky, nadexprimujúce ľudský CXCR2). Štandardný postup, použitý v tomto prípade, je nasledujúci:

1. Vložky sa obaľujú kolagénom IV (2 μ g/ml) 2 h pri 37 °C.
2. Kolagén sa odstráni a vložky sa nechajú sušiť na vzduchu cez noc.
3. Bunky sa označujú 10 μ M kalceínom AM (Molecular Probes) 2 h. Označovanie sa robí v úplnom médiu s 2 % FBS.
4. Zriedenia zlúčeniny sa robia v minimálnom médiu (0,1 % BSA) a umiestnia sa do vložky, ktorá sa nachádza vnútri jamky 24-jamkovej platne. V jamke je IL-8 s koncentráciou 0,25 nM v minimálnom médiu. Bunky sa premyjú a opätovne suspendujú v minimálnom médiu a umiestnia sa dovnútra vložky s koncentráciou 50 000 buniek na vložku.
5. Platňa sa inkubuje 2 h a vložky sa odstránia a umiestnia do novej 24-jamkovej platne. Fluorescencia sa zistí pri excitácii = 485 nm a emisii = 530 nm.

Testy cytotoxicity

Test cytotoxicity pre CXCR2 zlúčeniny sa robí na 293-CXCR2 bunkách. Koncentrácie zlúčenín sa testujú na toxicitu pri vysokých koncentráciách, aby sa určilo, či sa môžu použiť na ďalšie vyhodnotenie viazania a testy na bunkovom základe.

Postup je nasledujúci:

1. 293-CXCR2 bunky sú umiestnené na platniach cez noc s koncentráciou 5000 buniek na jamku v úplnom médiu.
2. Zriedené roztoky zlúčeniny sa robia v minimálnom médiu w/0,1 % BSA. Úplné médium sa zleje a pridajú sa zriedené roztoky zlúčeniny. Platne sa inkubujú 4, 24 a 48 h. Bunky sa označujú 10 μ M kalceínom AM 15 min., aby sa určila životaschopnosť buniek. Spôsob detekcie je rovnaký ako už uvedený.

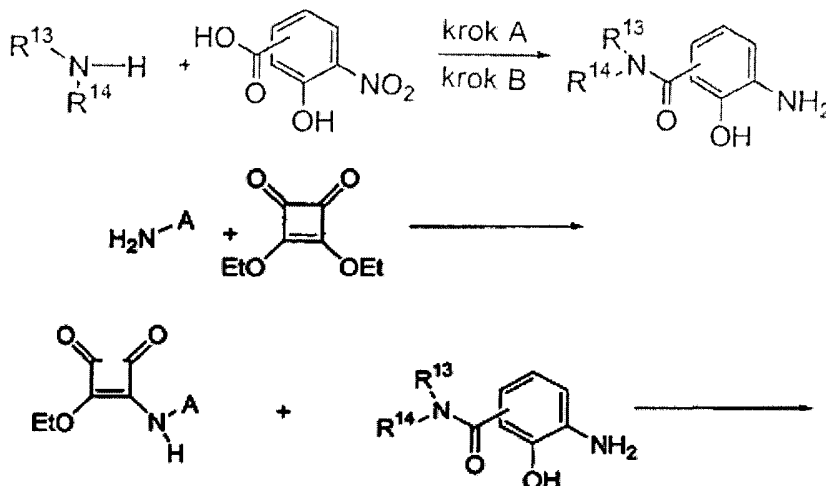
Test na mäkkom agare

10 000 SKMEL-5 buniek/jamku sa umiestni do zmesi 1,2 % agaru a úplného média s rôznymi zriedeniami zlúčeniny. Konečná koncentrácia agaru je 0,6 %. Po 21 dňoch sa kolónie živých buniek zafarbia roztokom MTT (1 mg/ml v PBS). Platne sa potom nasnímajú, aby sa určil počet a veľkosť kolónií. IC₅₀ sa určí porovnaním celkovej plochy s koncentráciou zlúčeniny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (IA) sa môžu tvoriť spôsobmi, ktoré sú známe odborníkom v tejto oblasti, v nasledujúcich reakčných schémach a v ďalej uvedených prípravách a príkladoch.

Všeobecný postup prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I) alebo (IA) je nasledovný:

Schéma 1



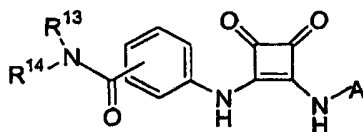
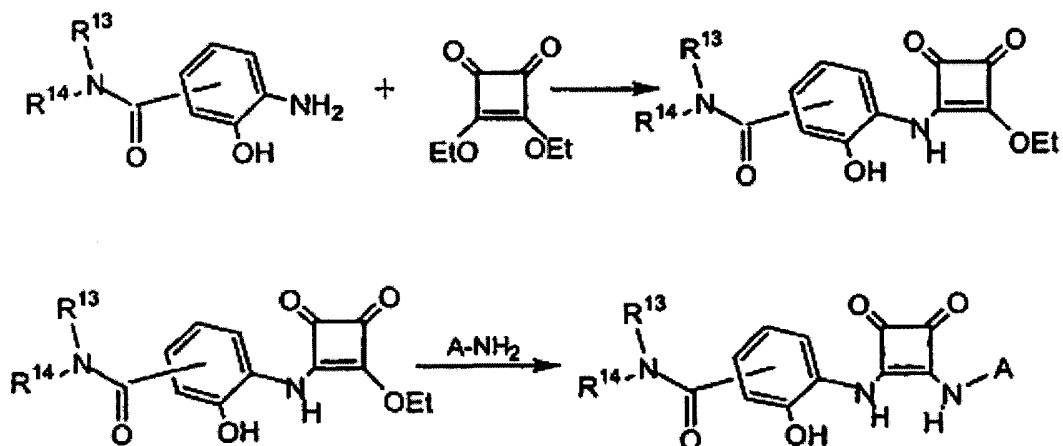


Schéma 2



5

Schéma 1

Amin sa kondenzuje (krok A) kyselinou nitrosalicylovou pri štandardných kondenzačných podmienkach a výsledný nitrobenzamid sa redukuje (krok B) pod atmosférou vodíka v prítomnosti vhodného katalyzátora. Zvyšný partner, potrebný na syntézu konečnej cieľovej látky, sa pripraví kondenzáciou arylamínu s bežne dostupným dietylskvarátom, aby vznikol aminoetoxyskvarátový produkt. Nasledujúca kondenzácia tohto medziproduktu s predtým pripraveným aminobenzamidom, poskytne požadovaného chemokínového antagonistu (schéma 1).

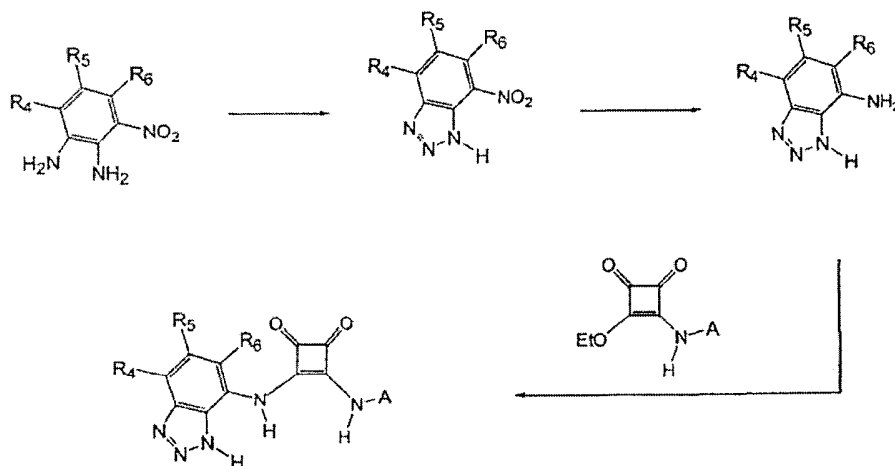
10

Schéma 2

Alternatívne sa aminobenzamid zo schémy 1 najprv kondenzuje bežne dostupným dietylskvarátom, aby vznikol alternatívny monoetoxymedziprodukt. Kondenzácia tohto medziproduktu s aminom poskytne chemokínového antagonistu.

15

Schéma 3



20

Schéma 4

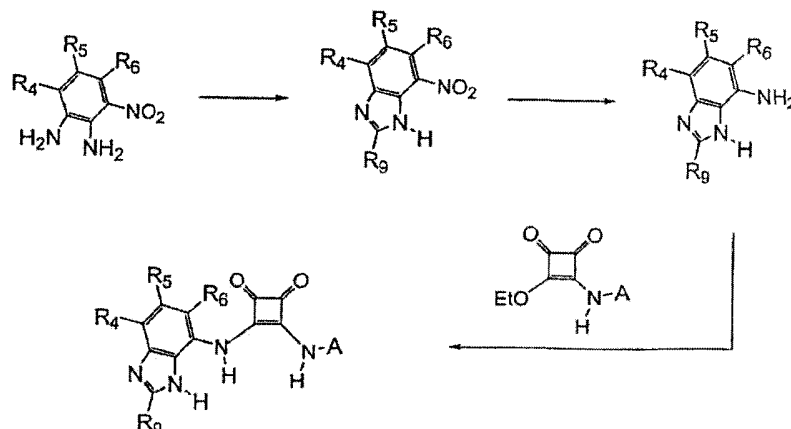


Schéma 3

- 5 Benzotriazolové zlúčeniny vzorca (I) alebo (IA) sa pripravujú miešaním nitrofenyléndiamínov s dusitanom sodným v kyseline octovej pri 60 °C, aby vznikol nitrobenzotriazolový medziprodukt (schéma 3). Redukcia nitroskupiny v prítomnosti paládiového katalyzátora a vo vodíkovej atmosfére poskytne aminosú zlúčeninu. Nasledujúca kondenzácia tohto medziproduktu s predtým pripraveným aminoetoxyskvarátom (schéma 1) poskytne požadovaného chemokínového antagonistu.

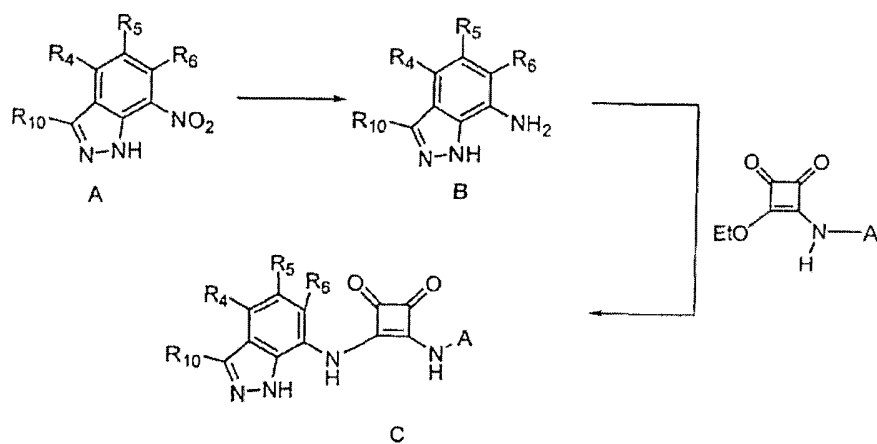
10

Schéma 4

- Kondenzácia nitrofenyléndiamínov s anhydridmi alebo aktivovanými kyselinami pri refluxe (schéma 4) poskytne benzimidazolové medziprodukty, ktoré po redukcii vodíkovým plynom a paládiovým katalyzátorom a po kondenzácii s predtým pripraveným aminoetoxyskvarátom (schéma 1) poskytnú benzimidazolové chemokínové antagonisty.

15

Schéma 5



20 Schéma 6

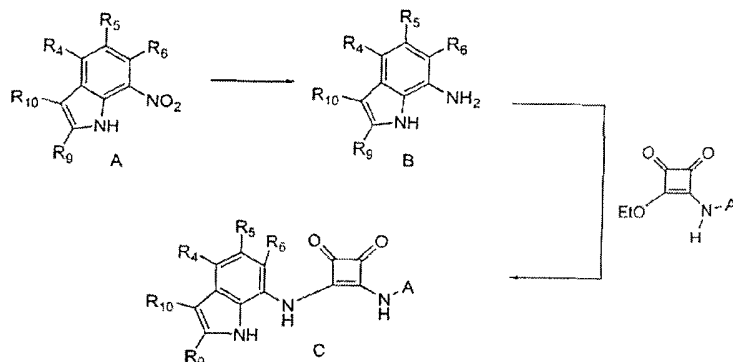


Schéma 5

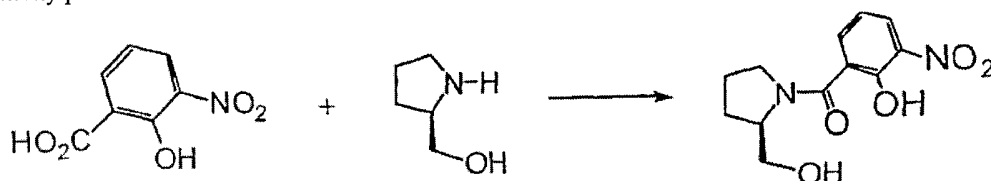
Indazolové štruktúry vzorca (I) alebo (IA) sa môžu pripraviť podľa schémy 5 redukciou nitroindazolu A (J. Am. Chem. Soc. **65**, 1804-1805, 1943), aby vznikol aminoindazol B, a nasledujúcou kondenzáciou s predtým pripraveným aminoetoxy-skvarátom (schéma 1).

Schéma 6

Indolové štruktúry vzorca (I) alebo (IA) sa dajú pripraviť podľa schémy 6 redukciou nitroindolu A (J. Am. Chem. Soc. **38**, 1942-1954, 1995), aby vznikol aminoindol B, a nasledujúcou kondenzáciou s predtým pripraveným aminoetoxy-skvarátom (schéma 1).

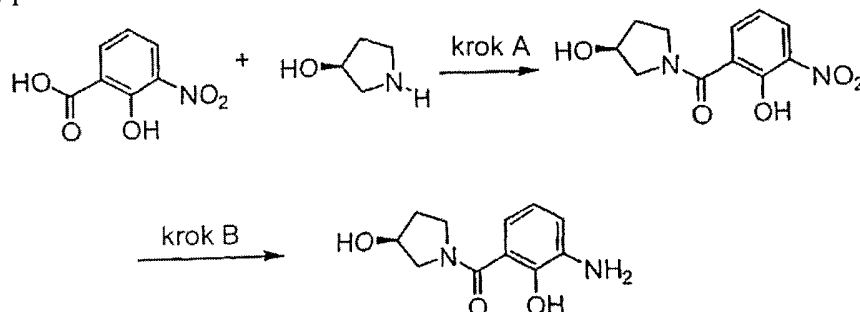
Tu opísaný vynález je doložený nasledujúcimi prípravami a príkladmi, ktoré sa nemajú chápať ako obmedzujúce rámec tohto opisu. Alternatívne mechanické cesty a analogické štruktúry môžu byť odborníkom v tejto oblasti zrejme.

Preparatívny príklad 1



Kyselina 3-nitrosalicylová (500 mg, 2,7 mmol), DCC (563 mg) a etylacetát (10 ml) sa spojili a miešali 10 min. Pridal sa (*R*)-(-)-2-pyrrolidínmetanol (0,27 ml) a výsledná suspenzia sa miešala pri teplote miestnosti cez noc. Tuhá látka sa odfiltrovala a filtrát sa premyl 1N NaOH. Vodná fáza sa okyslila a extrahovala EtOAc. Výsledná organická fáza sa sušila nad bezvodým MgSO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. Čistenie zvyšku preparatívnou platňovou chromatografiou (silikagél, 5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, nasýtený AcOH) poskytlo produkt (338 mg, 46 %, $\text{MH}^+ = 267$).

Preparatívny príklad 2



Krok A

Kyselina 3-nitrosalicylová (9,2 g), hexafluórfosfát brómtripyrrolidínofosfónia (PyBroP, 23 g) a *N,N*-diizopropyletylamín (DIEA, 26 ml) v bezvodom CH_2Cl_2 (125 ml) sa spojili a miešali pri 25 °C 30 min. Vyše 25 min. sa pridával (*R*)-(+)-3-pyrrolidínol (8,7 g) v CH_2Cl_2 (25 ml) a výsledná suspenzia sa miešala pri teplote miestnosti cez noc. Zmes sa extrahovala 1N NaOH (vod.) a organická fáza sa odstránila. Vodná fáza sa okyslila 1M HCl (vod.), extrahovala EtOAc, sušila nad bezvodým Na_2SO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby vznikol surový produkt (7 g), ktorý sa použil bez ďalšieho čistenia.

Krok B

Surový produkt z uvedeného kroku A sa miešal s 10 % Pd/C (0,7 g) v MeOH (100 ml) pod atmosférou vodíka cez noc. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez celit, filtrát sa skoncentroval vo vákuu a výsledný zvyšok sa čistil stĺpcovou chromatografiou (silikagél, 10 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, nasýtený NH_4OH), aby vznikol produkt (2,5 g, 41 %, $\text{MH}^+ = 223$).

Preparatívny príklad 2.1



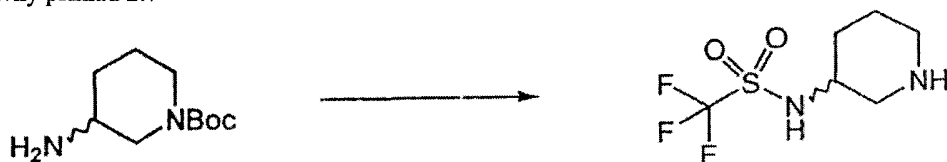
- 5 Do *N*-BOC-3-(amino)piperidínu (0,5 g), rozpusteného v CH_2Cl_2 (10 ml), sa pridal benzylizokyanatan (3 mmol). Po miešaní 2 h sa pridala živica (1,9 mmol), zachytávajúca amín, a zmes sa miešala cez noc, prefiltrovala sa, živica sa prepláchlá CH_2Cl_2 a metanolom, a organické látky sa skoncentrovali vo vákuu. Miešanie surového materiálu v 4N HCl/dioxáne (40 ml) 2,5 h pred skoncentrovaním vo vákuu poskytlo titulnú zlúčeninu (41 %, $\text{MH}^+ = 369$).

10 Preparatívne príklady 2.2 až 2.6

Podľa postupov, uvedených v preparatívnom príklade 2.1, ale s použitím izokyanatanu (alebo chlórmyravanu), uvedených v tabuľke ďalej, sa získali tieto amíny a použili sa bez ďalšieho čistenia.

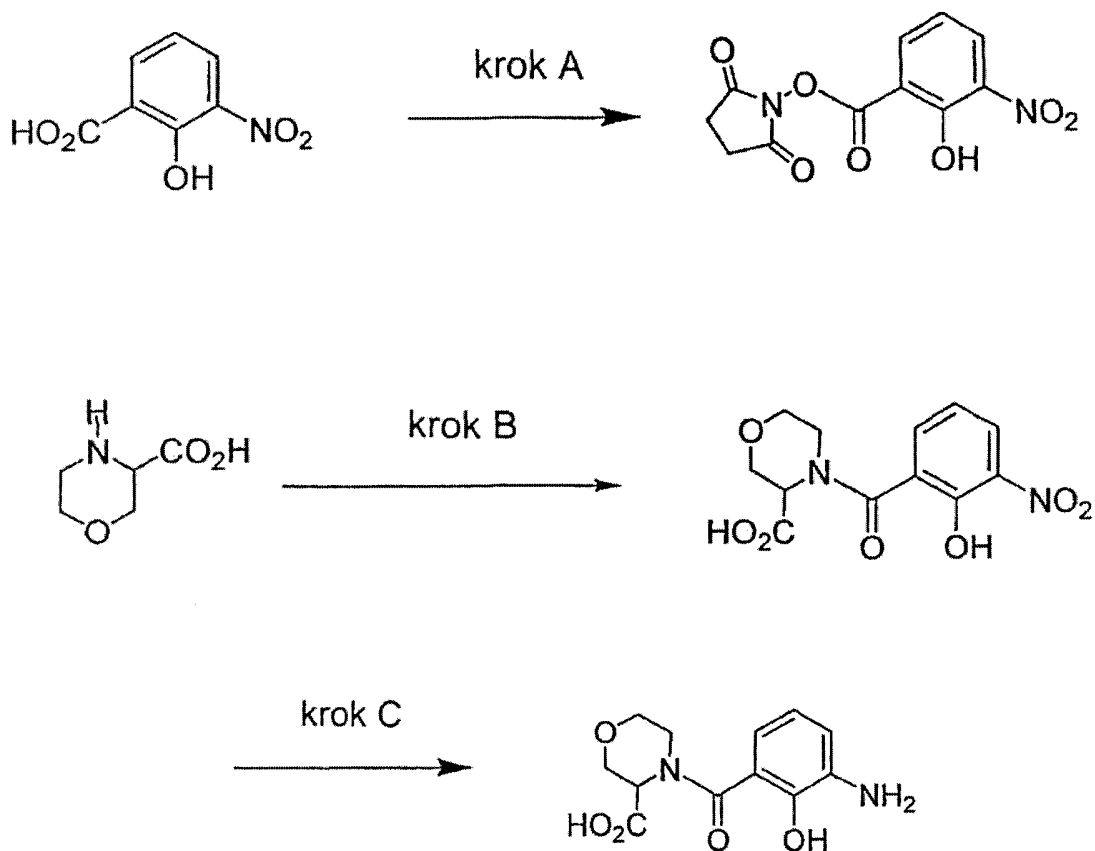
Preparatívny príklad	Amín	Izokyanan	Amín
2.2			
2.3			
2.4			
2.5			
2.6			

15 Preparatívny príklad 2.7



- 20 Do *N*-BOC-3-(amino)piperidínu (5 mmol), rozpusteného v CH_2Cl_2 (30 ml), sa pridal trifluórmetánsulfónový anhydrid (5 mmol) a zmes sa miešala cez noc. Zmes sa skoncentrovala vo vákuu, zriedila sa CH_2Cl_2 (10 ml) a pôsobilo sa na ňu kyselinou trifluóroctovou (10 ml). Po miešaní 2 h sa zmes skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla titulnú zlúčeninu (43 %, $\text{MH}^+ = 233,1$).

Preparatívny príklad 2.8



5 Krok A

Kyselina 3-nitrosalicylová (5 mmol) a *N*-hydroxysukcínimid (5 mmol) sa pridali do roztoku 2 % DMF/CH₂Cl₂, po ktorom nasledoval DCC (5 mmol). Po miešaní 2 h sa zmes prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu a zvyšok sa použil priamo v kroku B.

10 Krok B

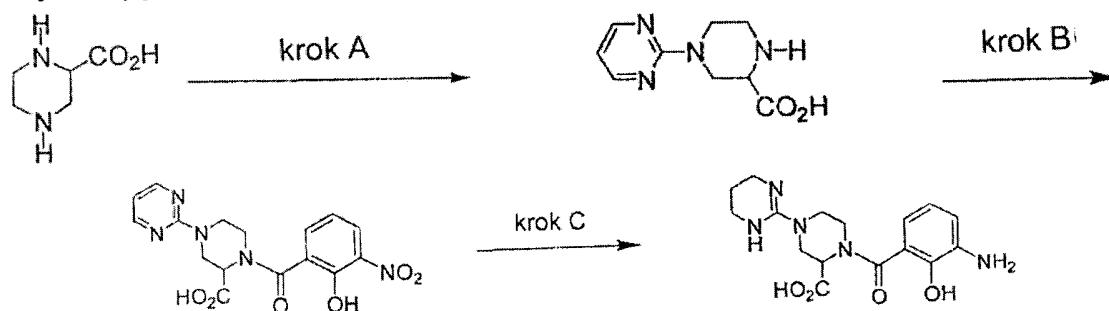
Produkt z uvedeného kroku A sa suspendoval v DMF a do tohto sa pridala kyselina morfolín-2-karboxylová HCl (5 mmol) v CH₂Cl₂ (10 ml)/DMF (5 ml) a diizopropyletylamin (10 mmol). Zmes sa miešala cez noc, prefiltrovala, alkalizovala 1N NaOH (50 ml), premyla CH₂Cl₂, okyslila 5N HCl a extrahovala EtOAc. Organická fáza sa sušila nad Na₂SO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla požadovanú zlúčeninu, ktorá sa použila priamo v kroku C (MH⁺ = 296).

Krok C

Podobným postupom ako v preparatívnom príklade 2, krok B, ale s použitím produktu z uvedeného kroku B, sa získala titulná zlúčenina (23 %, MH⁺ = 267).

20

Preparatívny príklad 2.9



Krok A

Kyselina 2-piperazínkarboxylová a 2-chlór-1,3-pyrimidín sa miešali s trietylaminom a MeOH. Po miešaní cez noc pri refluxe sa zmes prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla požadovanú zlúčeninu, ktorá sa použila priamo v kroku B ($MH^+ = 209$).

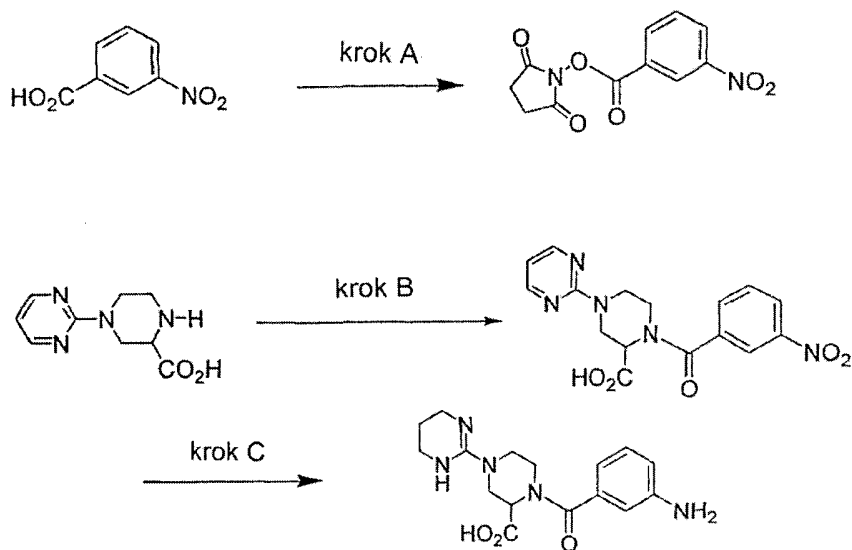
Krok B

Podobným postupom ako v preparatívnom príklade 2.8, krok B s výnimkou toho, že sa použil produkt z uvedeného kroku A preparatívneho príkladu 2.9, sa získala požadovaná zlúčenina (41 %, $MH^+ = 374$).

Krok C

Podobným postupom ako v preparatívnom príklade 2, krok B, ale s použitím produktu z uvedeného kroku B, sa získala požadovaná zlúčenina (99 %, $MH^+ = 344$).

Preparatívny príklad 2.10



Krok A

Podobným spôsobom ako v preparatívnom príklade 2.8, krok A s výnimkou toho, že sa použila kyselina 3-nitrobenzoová, sa získala požadovaná zlúčenina a použila sa priamo v kroku B.

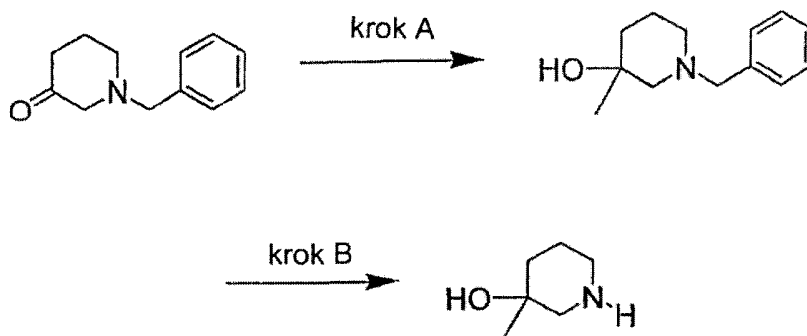
Krok B

Podobným spôsobom ako v preparatívnom príklade 2.8, krok B s výnimkou toho, že sa použili produkty z preparatívneho príkladu 2.9, krok A, a z preparatívneho príkladu 2.10, krok A, sa získala požadovaná zlúčenina (86 %).

Krok C

Podobným spôsobom ako v preparatívnom príklade 2, krok B, ale s použitím produktu z uvedeného kroku B, sa získala požadovaná zlúčenina (67 %, $MH^+ = 331$).

Preparatívny príklad 2.11



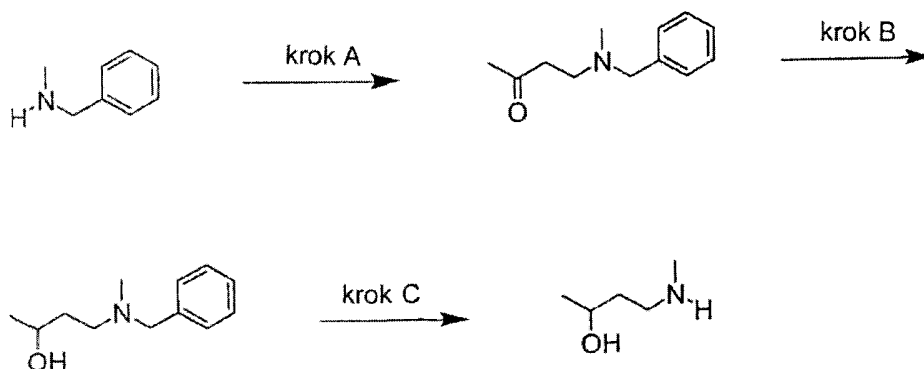
Krok A

N-Benzylpiperidón (2 g, soľ HCl, hydrát) sa miešal s THF (20 ml), skoncentroval dosucha a umiestnil pod vysoké vákuum. Zvyšok sa zriedil v THF (20 ml) a pridalo sa metyllítium (2,5 ekv. 1,6N v Et₂O) cez injekčnú striekačku. Po miešaní 3 h sa zmes skoncentrovala vo vákuu, zriedila vodou, extrahovala CH₂Cl₂ a sušila nad Na₂SO₄. Filtrácia a skoncentrovanie vo vákuu poskytlo požadovaný produkt (50 %, MH⁺ = 205).

Krok B

Podobným spôsobom ako v preparatívnom príklade 2, krok B, ale s použitím produktu z uvedeného kroku A sa získala titulná zlúčenina (95 %, MH⁺ = 116).

Preparatívny príklad 2.12



Krok A

Do *N*-benzyl-*N*-metylaminu (20 mmol), rozpusteného v acetóne (50 ml), sa pridala koncentrovaná HCl (20 mmol), paraformaldehyd (30 mmol) a 2-propanol (2 ml). Po miešaní pri refluxe cez noc sa zmes skoncentrovala vo vákuu, zriedila vodou, alkalizovala na pH 14 a extrahovala éterom. Organická fáza sa sušila nad Na₂SO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla požadovaný produkt (98 %), ktorý sa použil priamo v kroku B.

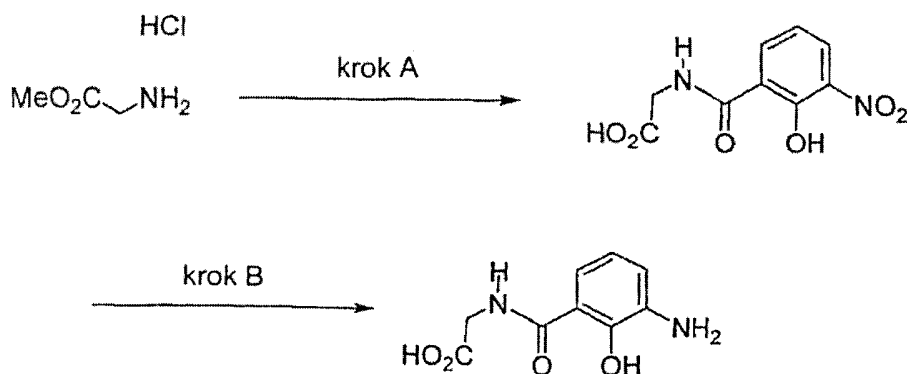
Krok B

Produkt z uvedeného kroku A (500 mg) sa rozpustil v MeOH (20 ml) a do tohto sa pridala NaBH₄ (50 mg). Po miešaní 10 min. sa roztok skoncentroval vo vákuu, aby vznikla požadovaná zlúčenina, ktorá sa použila priamo v kroku C bez čistenia.

Krok C

Produkt z uvedeného kroku B sa zriedil MeOH (20 ml) a do tohto sa pridala AcOH (0,1 ml), katalytické množstvo Pd/C (10 %) a zmes sa miešala pod atmosférou H₂ (balón) cez noc. Zmes sa prefiltrovala, pridala sa 4N HCl v dioxáne (1 ml) a zmes sa skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla požadovanú zlúčeninu, ktorá sa použila priamo bez čistenia.

Preparatívny príklad 2.13



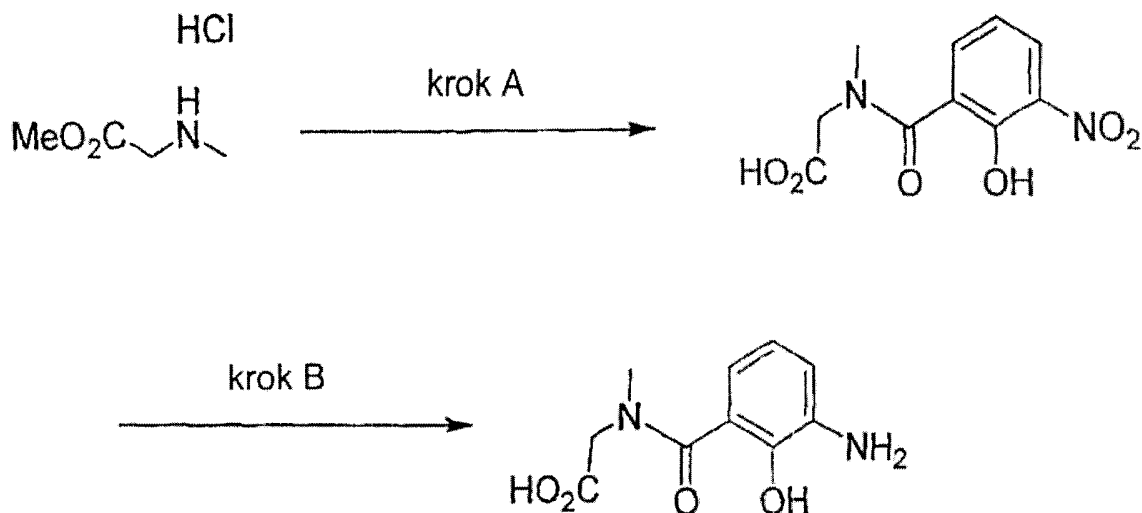
Krok A

Podobným postupom ako v preparatívnom príklade 2, krok A s výnimkou toho, že sa použil metylglycinát, sa získal požadovaný ester. Zmes sa vyliala do 200 ml 1N NaOH, potom sa extrahovala dichlórmetánom. pH sa nastavilo na 1 a NaCl sa pridával až do nasýtenia. Po niekoľkých hodinách sa výsledný precipitát prefiltraval a premyl studenou vodou, aby poskytol požadovaný produkt (42 %).

Krok B

Podobným postupom ako v preparatívnom príklade 2, krok B, ale s použitím produktu z uvedeného kroku A, sa získala titulná zlúčenina (95 %).

Preparatívny príklad 2.14



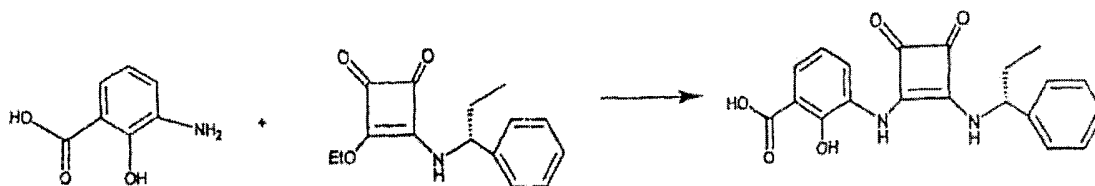
Krok A

Podobným postupom ako v preparatívnom príklade 2, krok A s výnimkou toho, že sa použil metyl-*N*-metylglycinát, sa získal požadovaný produkt (18 %).

Krok B

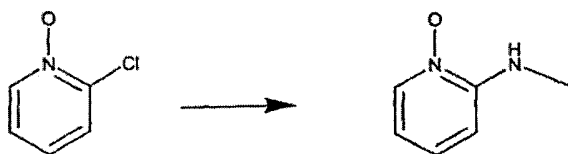
Podobným postupom ako v preparatívnom príklade 2, krok B, ale s použitím produktu z uvedeného kroku A, sa získala titulná zlúčenina (95 %, $MH^+ = 225$).

Preparatívny príklad 2.15



Cyklobuténdiónový medziprodukt z preparatívneho príkladu 87 (200 mg), DIEA (100 μ l), kyselina 3-aminosalicylová (120 mg) a EtOH (4 ml) sa spojili a zahrievali k refluxu cez noc, aby poskytli titulnú zlúčeninu (90 %, $MH^+ = 367$).

Preparatívny príklad 2.16

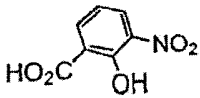
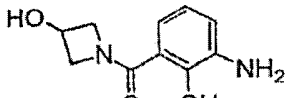
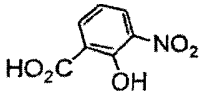
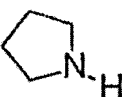
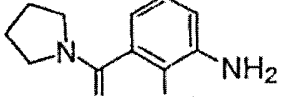
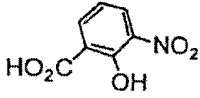
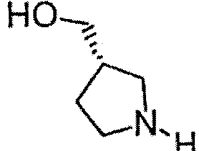
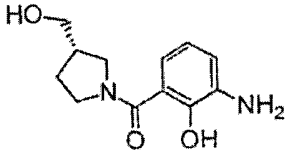
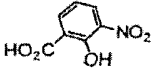
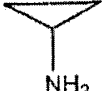
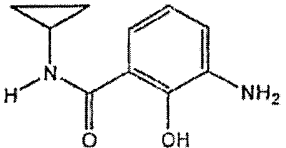
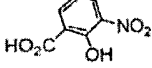
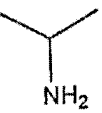
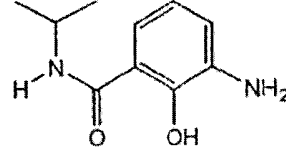
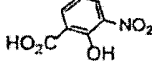
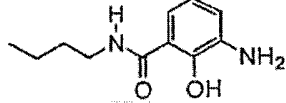
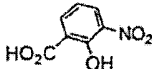
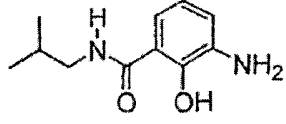
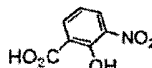
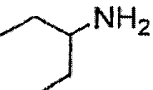
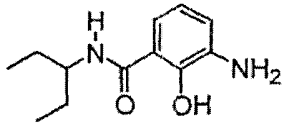
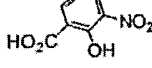
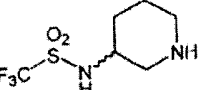
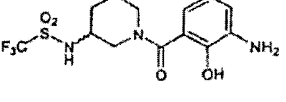
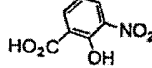
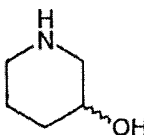
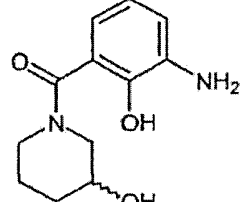


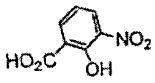
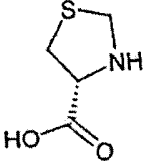
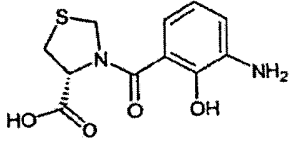
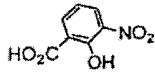
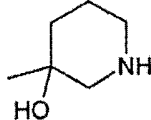
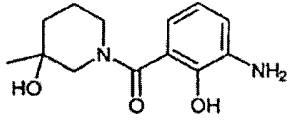
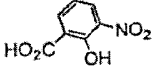
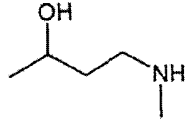
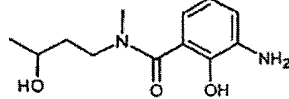
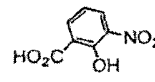
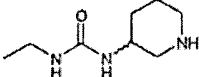
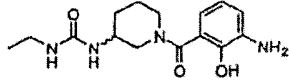
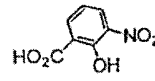
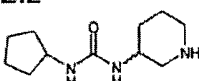
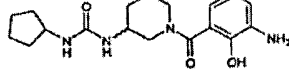
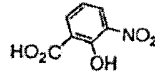
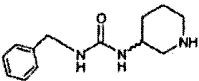
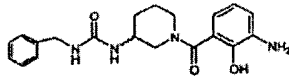
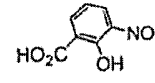
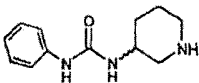
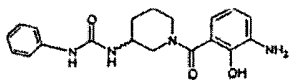
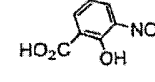
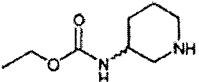
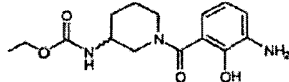
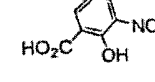
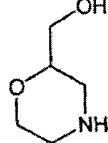
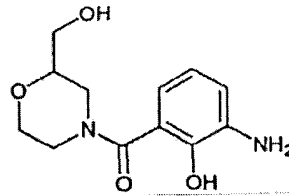
Uvedený N-oxid (2 g) sa spojil s $\text{H}_2\text{NMe}/\text{H}_2\text{O}$ (15 cm^3) a zahrievan sa na $140\text{ }^\circ\text{C}$ cez noc. Pridal sa uhličitan draselný (1,3 g) a zmes sa skoncentrovala vo vákuu. Extrakcia EtOH a skoncentrovanie filtrátu vo vákuu poskytli 1,56 g surového amínu ($\text{MH}^+ = 125$).

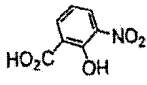
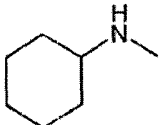
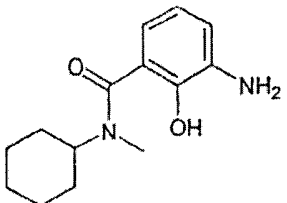
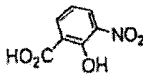
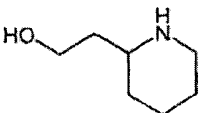
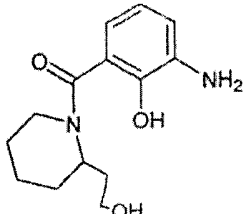
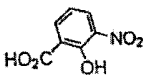
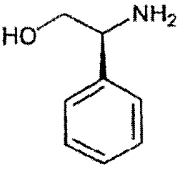
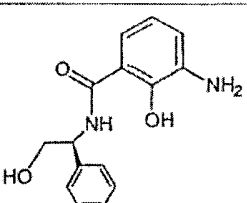
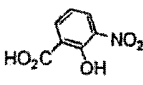
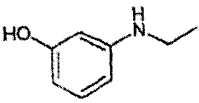
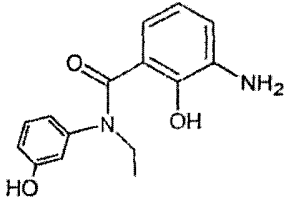
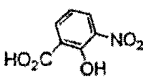
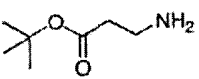
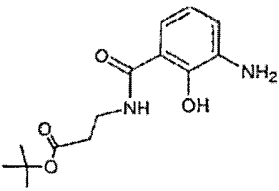
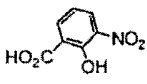
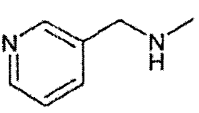
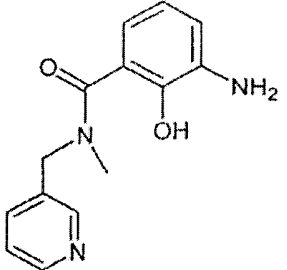
Preparatívne príklady 3 až 10.50

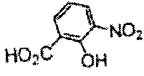
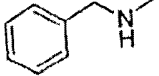
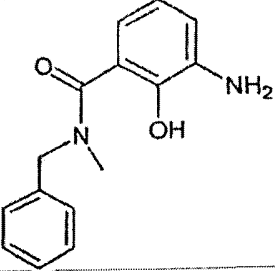
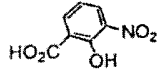
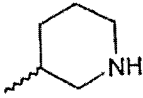
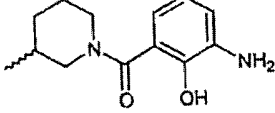
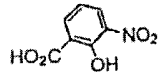
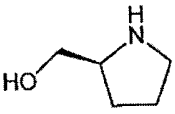
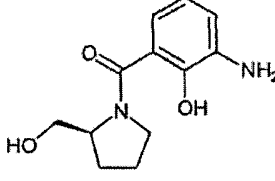
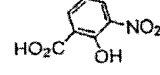
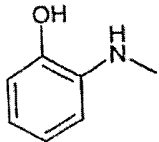
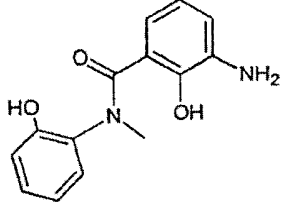
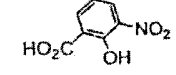
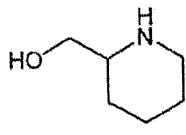
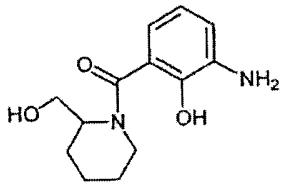
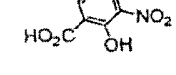
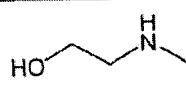
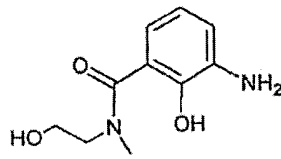
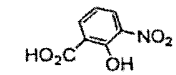
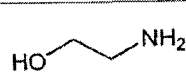
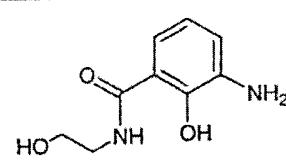
Podľa postupov, opísaných v preparatívnych príkladoch 1 a 2, ale s použitím karboxylovej kyseliny, amínu a kondenzačného činidla [DCC (prep. príklad 1) alebo PyBroP (prep. príklad 2)], uvedených v tabuľke ďalej, sa získali vyznačené amidové produkty a použili sa bez ďalšieho čistenia.

Prep. príklad	Karboxylová kyselina	Amin	Produkt	1. kondenzač. činidlo 2. % výťažok 3. MH^+
3				1. PyBroP 2. 87, 86 3. 181
4				1. PyBroP 2. 49 3. 209
5		NH_3		1. PyBroP 2. 95 3. 153
6		$-\text{NH}_2$		1. PyBroP 2. 83 3. 167
7				1. PyBroP 2. 76 3. 223

8				1. PyBroP 2. 65, 53 3. 209
9				1. PyBroP 2. 59, 69 3. 207
10				1. PyBroP 2. 49, 86 3. 237
10.1				1. PyBroP 2. 30, 88 3. 193
10.2				1. PyBroP 2. 26, 87 3. 195
10.3				1. PyBroP 2. 38 3. 209
10.4				1. PyBroP 2. 29 3. 209
10.5				1. PyBroP 2. 38 3. 223
10.6		2.7 		1. PyBroP 2. 32, 99 3. 367,9
10.7				1. PyBroP 2. 35, 99 3. 237

10.8				1. DCC 2. 30, 99 3. 269
10.9		2.11 		1. PyBroP 2. 58, 95 3. 233,1
10.10		2.12 		1. PyBroP 2. 42, 95 3. 238,9
10.13		2.4 		1. PyBroP 2. 51, 95 3. 307
10.14		2.2 		1. PyBroP 2. 55 3. 347
10.15		2.1 		1. PyBroP 2. 41 3. 369,1
10.16		2.3 		1. PyBroP 2. 56 3. 354,9
10.17		2.5 		1. PyBroP 2. 56 3. 308
10.18		12.4 		1. PyBroP 2. 10, 95 3. 252,9

10.19				1. PyBroP 2. 42, 95 3. 249
10.20				1. PyBroP 2. 15, 95 3. 264,9
10.21				1. PyBroP 2. 64, 95 3. 273
10.22				1. PyBroP 2. 45, 95 3. 273
10.23				1. PyBroP 2. 44, 95 3. 281
10.24				1. PyBroP 2. 41, 95 3. 281,1

10.25				1. PyBroP 2. 48, 95 3. 257
10.26				1. DCC 2. 15, 99 3. 235
10.28				1. PyBroP 2. 52, 95 3. 237,1
10.29				1. PyBroP 2. 31, 95 3. 259,1
10.30				1. PyBroP 2. 54, 95 3. 250,9
10.31				1. PyBroP 2. 64, 95 3. 210,9
10.32				1. PyBroP 2. 47, 95 3. 197

10.33				1. PyBroP 2. 47, 95 3. 273
10.34				1. PyBroP 2. 51, 95 3. 237,1
10.35				1. PyBroP 2. 60, 90 3. 224
10.36				1. PyBroP 2. 65, 99 3. 252
10.37				1. PyBroP 2. 58, 99 3. 239
10.38				1. PyBroP 2. 35, 99 3. 221,1
10.39				1. PyBroP 2. 42, 99 3. 235,2

10.40				1. PyBroP 2. 32, 99 3. 293,1
10.41				1. PyBroP 2. 45, 99 3. 223,1
10.42				1. PyBroP 2. 55, 81 3. 251,1
10.43				1. PyBroP 2. 68, 66 3. 224,9
10.44				1. PyBroP 2. 68, 66 3. 241,1
10.45		12.3 		1. PyBroP 2. 44, 40 3. 295
10.46				1. DCC 2. 37, 81 3. 265
10.47		2.6 		1. PyBroP 2. 71, 95 3. 293,1

10.48				1. PyBroP 2. 35, 99 3. 220,0
10.49				1. DCC 2. 16, 99 3. 209,0
10.50				1. DCC 2. 18, 99 3. 264,0

Preparatívny príklad 10.55

Alternatívny postup pre preparatívny príklad 3

5

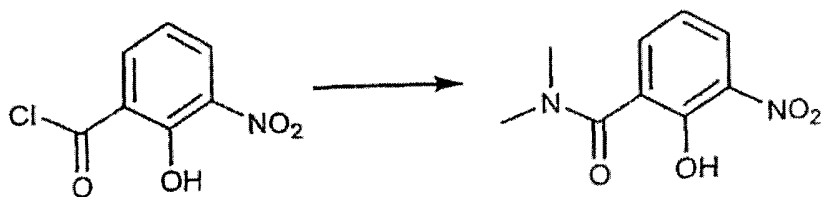
Krok A



Ku kyseline nitrosalicylovej (3 g), rozpustenej v dichlórmetáne (150 ml) pri teplote miestnosti sa pridal oxalylchlorid (4,3 ml) a DMF (0,01 ekv.). Po miešaní jeden deň sa zmes skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla polotuhú látku, ktorá sa použila priamo v kroku B.

10

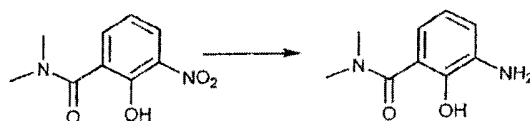
Krok B



K materiálu z kroku A, zriedenému v dichlórmetáne (50 ml) a ochladenému na 0 °C, sa pridal dimetylamin v THF (2N roztok, 24,6 ml) a trietylamin (4 ekv.). Po miešaní 24 hodín pri teplote miestnosti sa zmes skoncentrovala vo vákuu, zriedila 1M roztokom hydroxidu sodného (30 ml) a po polhodine sa premyla dichlórmetánom. Vodná fáza sa okyslila 6M HCl (vod.), extrahovala dichlórmetánom a organická fáza sa premyla vodou, sušila nad Na₂SO₄ a skoncentrovala, aby poskytla titlnú zlúčeninu (3,2 g, 93 %).

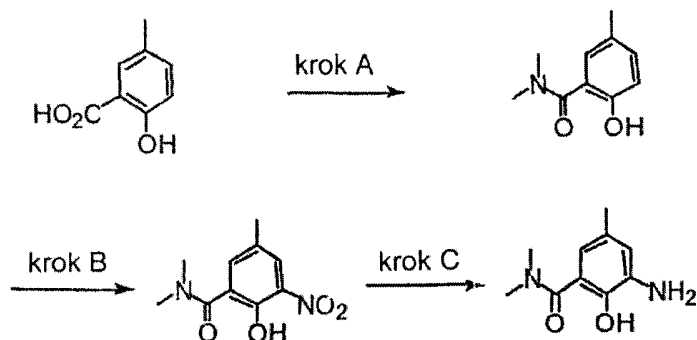
15

20 Krok C



Zmes produktu z uvedeného kroku B (6 g), 10 % Pd/C (0,6 g) a EtOH (80 ml) sa miešala v Parrovej trepačke pod vodíkom (275,76 KPa (40 psi)) pri teplote miestnosti 2 dni. Filtrácia cez celit a skoncentrovanie vo vákuu poskytli titlný produkt (5,1 g, 99 %, MH⁺ = 181).

Preparatívny príklad 11



Krok A

- 5 Podobným postupom ako v preparatívnom príklade 1 s výnimkou toho, že sa použil dimetylamín (2M v THF, 33 ml) a kyselina 5-metylsalicylová (5 g), sa pripravil požadovaný produkt (6,5 g).

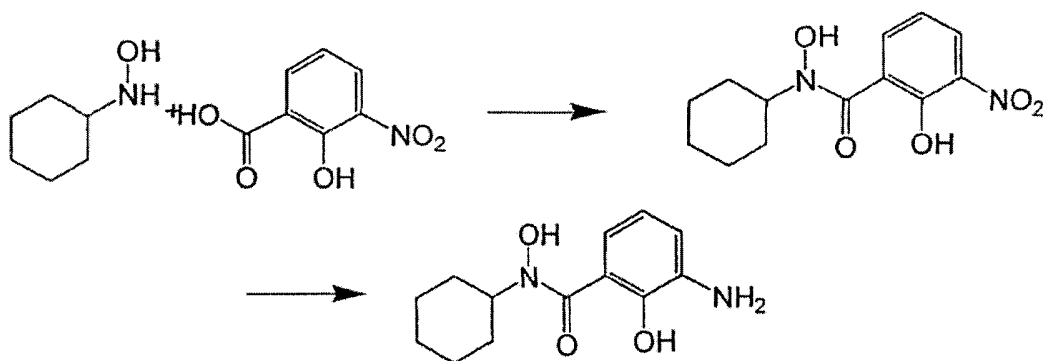
Krok B

- 10 Kyselina dusičná (0,8 ml) v H_2SO_4 sa pridala k ochladenej ($-20\text{ }^\circ\text{C}$) suspenzii produktu z uvedeného kroku A (3 g) v H_2SO_4 (25 ml). Na zmes sa pôsobilo 50 % roztokom NaOH (vod.) po kvapkách, extrahovala sa CH_2Cl_2 , sušila nad bezvodým MgSO_4 , prefiltrovala sa a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla produkt ako surovú tuhú látku (2,1 g, 44 %, $\text{MH}^+ = 225$).

Krok C

- 15 Produkt sa pripravil tým istým spôsobom, aký je opísaný v kroku B preparatívneho príkladu 2 (0,7 g, 99 %, $\text{MH}^+ = 195$).

Preparatívny príklad 11.1



20

Krok A

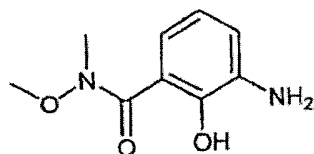
Uvedený amín sa nechal zreagovať s kyselinou s použitím postupu, opísaného v preparatívnom príklade 2, krok A, aby poskytol požadovaný amid (54 %).

25 Krok B

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1,22 g) sa rozpustil vo vode (4 ml), po čom nasledovalo pridanie $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (300 μl). Roztok sa potom pridal k produktu z kroku A (200 mg) v dioxáne (4 ml) a miešal sa 30 min. Surový materiál sa čistil rýchlou stĺpcovou chromatografiou ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20 : 1), aby poskytol 100 mg produktu (56 %, $\text{MH}^+ = 251$).

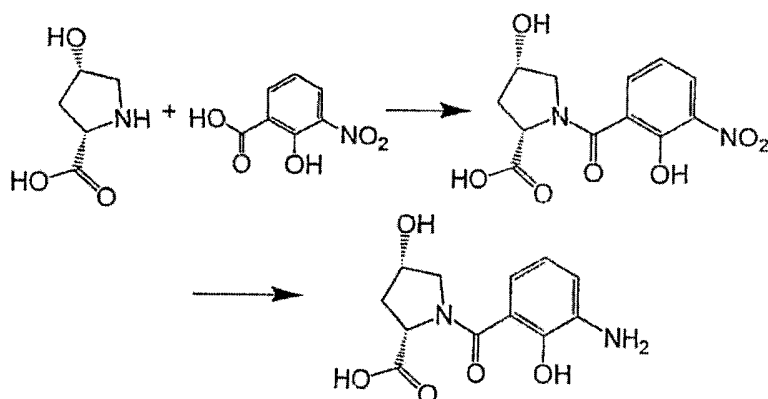
30

Preparatívny príklad 11.2



5 Podľa postupov, uvedených v preparatívnom príklade 11.1, kroky A a B, ale s použitím *N*-metylmetoxylamínu, sa získala titulná zlúčenina (86 %, $MH^+ = 181$).

Preparatívny príklad 11.10



10 Krok A

Podľa postupu, opísaného v preparatívnom príklade 1, ale s použitím *N*-hydroxysukcínimidu a 2 % DMF v CH_2Cl_2 , sa získal požadovaný amid (33 %, $MH^+ = 297$).

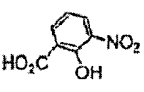
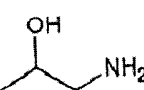
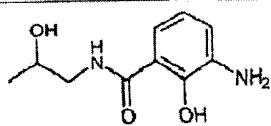
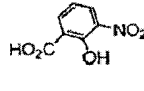
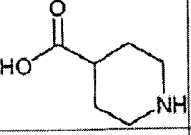
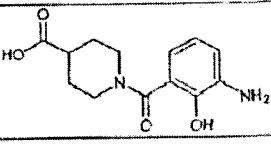
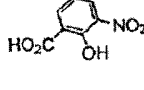
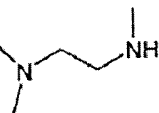
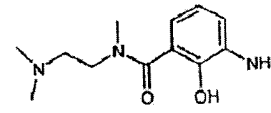
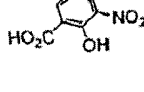
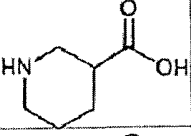
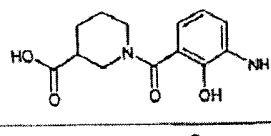
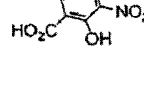
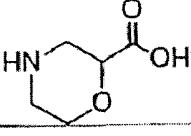
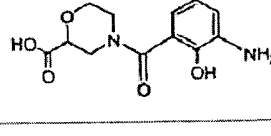
Krok B

15 Podľa postupu, opísaného v preparatívnom príklade 2, krok B, sa pripravil amín (99 %, $MH^+ = 267$).

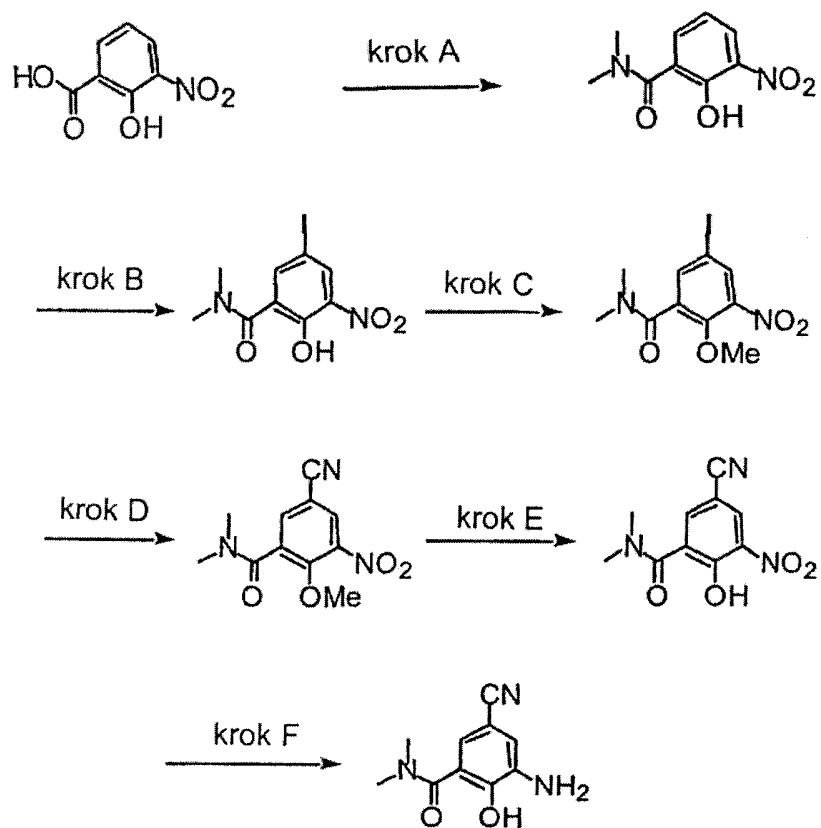
Preparatívne príklady 11.11 až 11.18

20 Podľa postupov, opísaných v preparatívnych príkladoch 11.11, ale s použitím vyznačenej karboxylovej kyseliny, amínu a kondenzačného činidla DCC sa získali vyznačené amidové produkty a použili sa bez ďalšieho čistenia.

Preparatívny príklad	Karboxylová kyselina	Amin	Produkt	1. Výťažok (%) 2. MH^+
11.11				1. 45, 92 2. 310,0
11.12				1. 45, 95 2. 247,2
11.13				1. 85, 85 2. 251,1

11.14				1. 99, 92 2. 211,1
11.15				1. 48, 84 2. 265
11.16				1. 78, 91 2. 238,1
11.17				1. 67, 90 2. 265,1
11.18				1. 28, 99 2. 267

Preparatívny príklad 12



5

Krok A

Podobným postupom, ako je opísaný v preparatívnom príklade 2, krok A s výnimkou toho, že sa použil dimetylamin namiesto *R*-(+)-3-pyrrolidinolu, sa pripravil požadovaný produkt.

Krok B

Produkt z uvedeného kroku A (8 g) sa spojil s jódrom (9,7 g), síranom strieborným (11,9 g), EtOH (200 ml) a vodou (20 ml) a miešal sa cez noc. Filtrácia, skoncentrovanie filtrátu, opätovné rozpustenie v CH_2Cl_2 a premytie 1M HCl (vod.) poskytlo organický roztok, ktorý sa sušil nad bezvodým MgSO_4 , prefiltroval a skoncentroval vo vákuu, aby vznikol produkt (7,3 g, 57 %, $\text{MH}^+ = 337$).

Krok C

Produkt z uvedeného kroku B (3,1 g) sa spojil s DMF (50 ml) a MeI (0,6 ml). Po častiach sa pridal NaH (60 % v minerálnom oleji, 0,4 g) a zmes sa miešala cez noc. Skoncentrovanie vo vákuu poskytlo zvyšok, ktorý sa zriedil CH_2Cl_2 , premyl 1M NaOH (vod.), sušil nad bezvodým MgSO_4 , prefiltroval a skoncentroval vo vákuu. Čistenie cez silikagelový stĺpec (EtOAc/Hex, 1 : 1) poskytlo požadovanú zlúčeninu (1,3 g, 41 %, $\text{MH}^+ = 351$).

Krok D

Produkt z uvedeného kroku D (200 mg), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (132 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (130 mg) a DMF (5 ml) sa zahrievali na 80 °C 48 h, potom sa ochladili na teplotu miestnosti a zriedili EtOAc a 2M NH_4OH . Po riadnom pretrpaní sa organický extrakt sušil nad bezvodým MgSO_4 , prefiltroval, skoncentroval vo vákuu a čistil preparatívnou platňovou chromatografiou (oxid kremičitý, EtOAc/Hex, 1 : 1), aby poskytol požadovanú zlúčeninu (62 mg, 44 %, $\text{MH}^+ = 250$).

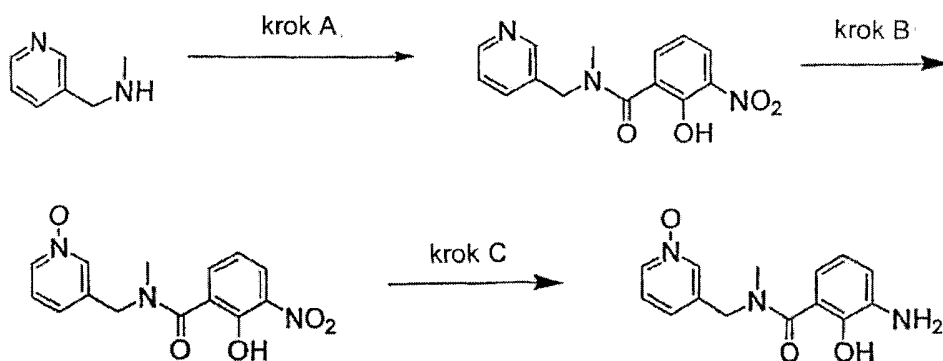
Krok E

BBr_3 (1,3 ml, 1M v CH_2Cl_2) sa pridal k CH_2Cl_2 roztoku (5 ml) produktu z uvedeného kroku D (160 mg) a miešal sa 30 min. Zmes sa zriedila vodou, extrahovala CH_2Cl_2 , sušila nad bezvodým MgSO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla požadovanú zlúčeninu (158 mg, $\text{MH}^+ = 236$).

Krok F

Zmes produktu z uvedeného kroku E (160 mg), oxidu platnatého (83 %, 19 mg) a EtOH (20 ml) sa miešala pod vodíkom (172,35 až 275,76 kPa (25 až 40 psi)) 1,5 h. Filtrácia cez celit a skoncentrovanie vo vákuu poskytlo produkt (165 mg, $\text{MH}^+ = 206$).

Preparatívny príklad 12.1



Krok A

Postupom, podobným postupu z preparatívneho príkladu 2, krok A s výnimkou toho, že sa použil 3-(methylaminometyl)pyridín a kyselina 3-nitrosalicylová, sa pripravila požadovaná zlúčenina (41 %).

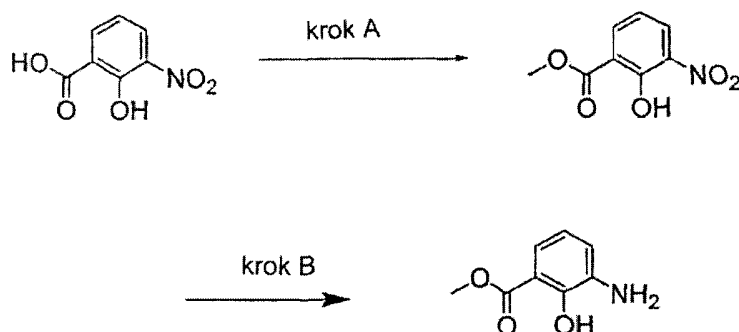
Krok B

Zlúčenina z uvedeného kroku A (0,3 g) sa zriedila chloroformom (15 ml) a miešala s *m*CPBA (0,4 g) 2 h. Čistenie stĺpcovou chromatografiou (oxid kremičitý, 10 % MeOH/ CH_2Cl_2) poskytlo pyridyl-*N*-oxid (0,32 g, 100 %, $\text{MH}^+ = 303,9$).

Krok C

Postupom, podobným postupu z preparatívneho príkladu 11.1, krok B, ale s použitím produktu z uvedeného kroku B, sa získala požadovaná zlúčenina (15 %, $\text{MH}^+ = 274$).

Preparatívny príklad 12.2



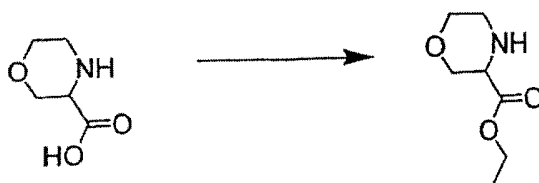
Krok A

- 5 Kyselina 3-nitrosalicylová (4 g) v MeOH (100 ml) a koncentrovaná H_2SO_4 (1 ml) sa miešala pri refluxe cez noc, skoncentrovala vo vákuu, zriedila CH_2Cl_2 a sušila nad Na_2SO_4 . Čistenie stĺpcovou chromatografiou (oxid kremičitý, 5 % MeOH/ CH_2Cl_2) poskytlo metylester (2,8 g, 65 %).

Krok B

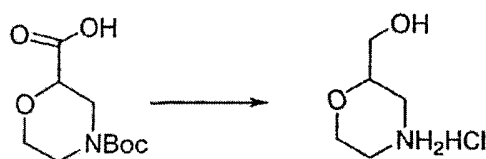
- 10 Postupom, podobným postupu z preparatívneho príkladu 2, krok B, ale s použitím produktu z uvedeného kroku A, sa získala požadovaná zlúčenina (95 %, $\text{MH}^+ = 167,9$).

Preparatívny príklad 12.3



- 15 Ku kyseline morfolín-2-karboxylovej (200 mg) v EtOH (40 ml) pri 0 °C sa pridal acetylchlorid (3 ml) a zmes sa miešala pri refluxe cez noc. Skoncentrovanie vo vákuu, zriedenie CH_2Cl_2 a premytie NaHCO_3 (vod.) poskytli titulnú zlúčeninu (99 %, $\text{MH}^+ = 160,1$).

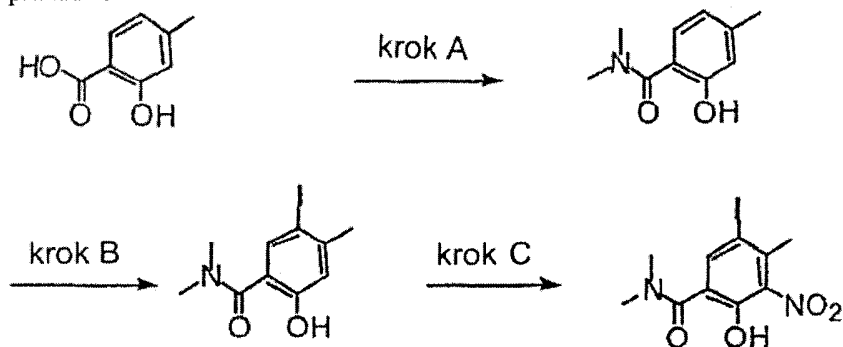
Preparatívny príklad 12.4

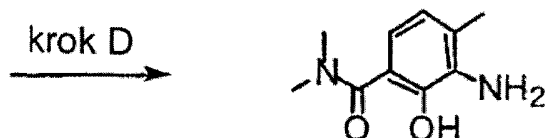


- 20 Ku kyseline *N*-Boc-morfolín-2-karboxylovej (2 g) v THF (5 ml) pri 0 °C sa pridal roztok boránu. THF komplex (1N, 10,38 ml) a zmes sa miešali 30 min. pri 0 °C a 2 h pri teplote miestnosti. K reakčnej zmesi sa pridala voda (200 ml) a zmes sa extrahovala CH_2Cl_2 , sušila nad Na_2SO_4 a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 490 mg produktu (26 %). Produkt sa potom miešal v 4N HCl/dioxáne, aby poskytol aminovú soľ.

25

Preparatívny príklad 13





Krok A

Podobným postupom ako v preparatívnom príklade 1 sa s výnimkou toho, že sa použil dimetylamín (2M v THF, 50 ml) a kyselina 4-metylsalicylová (15 g), pripravila požadovaná zlúčenina (6,3 g, 35 %).

Krok B

Produkt z uvedeného kroku A (1,5 g) sa spojil s jódom (2,1 g), NaHCO_3 (1,1 g), EtOH (40 ml) a vodou (10 ml) a miešal sa cez noc. Filtrácia, skoncentrovanie filtrátu, opätovné rozpustenie v CH_2Cl_2 a premytie 1M HCl (vod.) poskytli organický roztok, ktorý sa sušil nad bezvodým MgSO_4 , prefiltroval a skoncentroval vo vákuu. Čistenie rýchlou stĺpcovou chromatografiou (silikagél, 0,5 až 0,7 % MeOH/ CH_2Cl_2) poskytlo produkt (0,5 g, 20 %, $\text{MH}^+ = 306$).

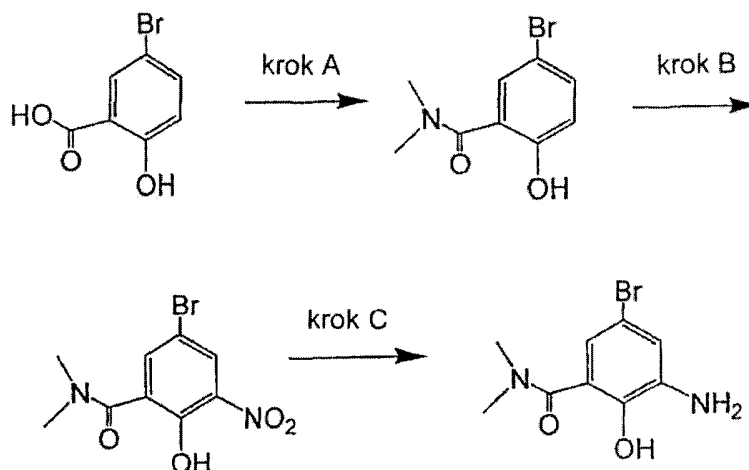
Krok C

Kyselina dusičná (3,8 ml) v AcOH (10 ml) sa pridala k produktu z uvedeného kroku B (0,8 g) a zmes sa miešala 40 min. Zmes sa zriedila vodou a extrahovala CH_2Cl_2 , sušila nad bezvodým MgSO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla produkt ako oranžovú tuhú látku (0,8 g, 92 %, $\text{MH}^+ = 351$).

Krok D

Zmes produktu z uvedeného kroku C (800 mg), 10 % Pd/C (100 mg) a EtOH/MeOH (40 ml) sa miešala v Parrovej trepačke pod vodíkom (310,23 kPa (45 psi)) 1,5 h. Filtrácia cez celit a skoncentrovanie vo vákuu poskytli po čistení preparatívnou platňovou chromatografiou (oxid kremičitý, 10 % MeOH/ CH_2Cl_2 , nasýtený NH_4OH), titulný produkt (92 mg, 22 %, $\text{MH}^+ = 195$).

Preparatívny príklad 13.1



Krok A

Podobným postupom ako v preparatívnom príklade 2, krok A sa s výnimkou toho, že sa použil dimetylamín (2M v THF, 23 ml) a kyselina 5-brómsalicylová (5 g), pripravila požadovaná zlúčenina (4,2 g, 75 %, $\text{MH}^+ = 244$).

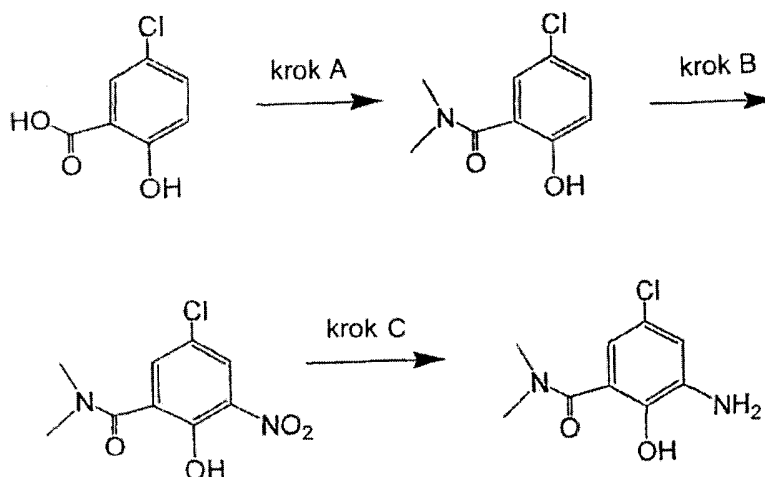
Krok B

Kyselina dusičná (10 ml) v AcOH (100 ml) sa pridala k produktu z uvedeného kroku A (2 g) a zmes sa miešala 20 min. Zmes sa zriedila vodou a extrahovala CH_2Cl_2 , sušila nad bezvodým MgSO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla produkt ako žltú tuhú látku (1,9 g, 80 %, $\text{MH}^+ = 289$).

Krok C

Produkt z uvedeného kroku B (1,9 g) sa čiastočne rozpustil v EtOH (50 ml). Pridala sa konc. HCl v EtOH (5 ml v 40 ml), po ktorej nasledoval $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5,74 g) a miešalo sa pri teplote miestnosti cez noc. Surová reakčná zmes sa skoncentrovala vo vákuu, zriedila CH_2Cl_2 a premyla NaHCO_3 , sušila nad bezvodým MgSO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla produkt ako tuhú látku (185 mg, 9 %, $\text{MH}^+ = 259$).

Preparatívny príklad 13.2



Krok A

Podobným postupom ako v preparatívnom príklade 2, krok A, sa s výnimkou toho, že sa použil dimetylamín (2M v THF, 29 ml) a kyselina 5-chlórsalicylová (5 g), pripravila požadovaná zlúčenina (4,5 g, 78 %, $\text{MH}^+ = 200$).

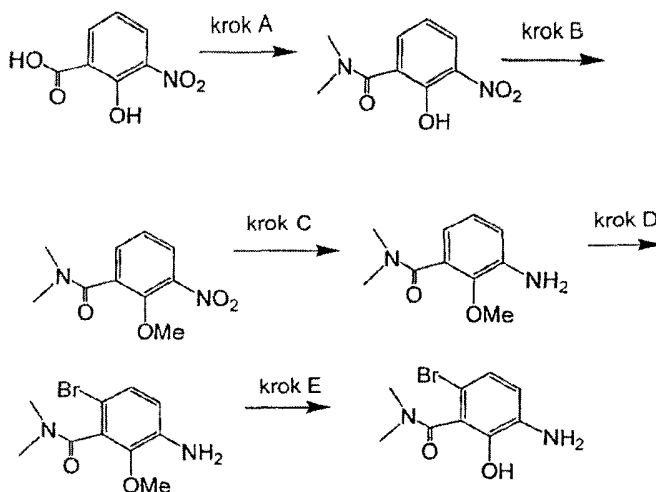
Krok B

Kyselina dusičná (10 ml) v AcOH (100 ml) sa pridala k produktu z uvedeného kroku A (2 g) a zmes sa miešala 20 min. Zmes sa zriedila vodou a extrahovala CH_2Cl_2 , sušila nad bezvodým MgSO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla produkt ako tuhú látku (2,2 g, 88 %, $\text{MH}^+ = 245$).

Krok C

Produkt z uvedeného kroku B (2,2 g) sa čiastočne rozpustil v EtOH (50 ml). Pridala sa konc. HCl v EtOH (5 ml v 40 ml), po ktorej nasledoval $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (7,01 g) a miešalo sa pri teplote miestnosti cez noc. Surová reakčná zmes sa skoncentrovala vo vákuu, zriedila CH_2Cl_2 a neutralizovala NaOH. Celá emulzia sa prefiltrovala cez celit, vrstvy sa oddelili a organická vrstva sa sušila nad bezvodým MgSO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla tuhú látku (540 mg, 22 %, $\text{MH}^+ = 215$).

Preparatívny príklad 13.3



Krok A

Kyselina 3-nitrosalicylová (10 g), PyBroP (20,52 g) a DIEA (28 ml) v bezvodom CH_2Cl_2 (200 ml) sa spojili a miešali pri teplote miestnosti 10 min. Pridal sa dimetylamín (2M v THF, 55 ml) a reakčná zmes sa nechala miešať cez víkend. Zmes sa extrahovala 1N NaOH (vod.) a organická fáza sa odstránila. Vodná fáza sa okyslila 1N HCl (vod.), extrahovala CH_2Cl_2 , sušila nad bezvodým MgSO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. Olej sa pozberal do éteru a vypadla tuhá látka, ktorá sa triturovala v éteri, aby poskytla 4,45 g tuhej látky (39 %, $\text{MH}^+ = 211$).

Krok B

Produkt z kroku A (2,99 g), K_2CO_3 (9,82 g) a jódmetán (8,84 ml) sa spojili v acetóne a zahrievali sa k refluxu cez noc. Reakčná zmes sa prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. Olej sa pozberal do CH_2Cl_2 a premyl 1N NaOH, sušil nad bezvodým MgSO_4 , prefiltroval a skoncentroval vo vákuu, aby poskytol 3,3 g oleja (99 %, $\text{MH}^+ = 225$).

Krok C

Surový produkt z kroku B (3,3 g) sa miešal s 10 % Pd/C (350 mg) v EtOH (50 ml) pod vodíkovou atmosférou pri 137,88 kPa (20 psi) cez noc. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez celit a filtrát sa skoncentroval vo vákuu, aby poskytol 2,34 g tuhej látky (85 %, $\text{MH}^+ = 195$).

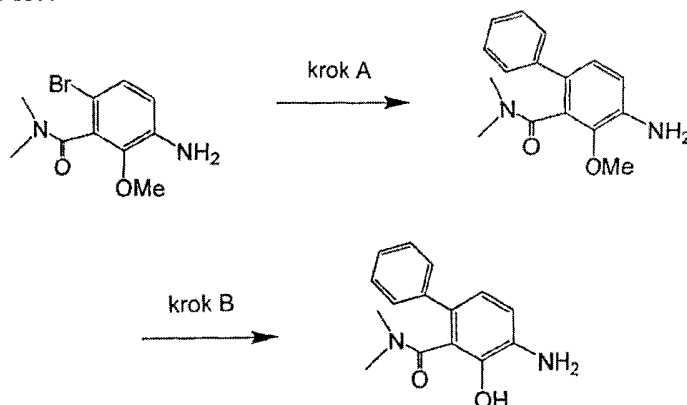
Krok D

Produkt z kroku C (469 mg) sa rozpustil v AcOH (6 ml). K reakčnej zmesi sa po kvapkách pridal 1,95M Br_2 v AcOH (1,23 ml) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 hodinu. K reakčnej zmesi sa pridal 50 % NaOH pri 0 °C a zmes sa extrahovala CH_2Cl_2 , sušila nad bezvodým MgSO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. Surová zmes sa čistila preparatívnou platňovou chromatografiou (oxid kremičitý, 5 % MeOH/ CH_2Cl_2), aby poskytla požadovaný produkt (298 mg, 23 %, $\text{MH}^+ = 273$).

Krok E

K CH_2Cl_2 roztoku (8 ml) produktu z uvedeného kroku D (290 mg) sa pridal BBR_3 (2,14 ml, 1M v CH_2Cl_2) a miešal sa cez noc. Vytvorila sa tuhá látka, ktorá sa odfiltrovala, pozberala do MeOH/ CH_2Cl_2 a čistila preparatívnou platňovou chromatografiou (oxid kremičitý, 5 % MeOH/ CH_2Cl_2), aby poskytla požadovaný produkt (137 mg, 49 %, $\text{MH}^+ = 259$).

Preparatívny príklad 13.4



Krok A

K produktu z preparatívneho príkladu 13.3, krok D (200 mg), sa pridala kyselina fenyloborónová (98 mg), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (51 mg) a Na_2CO_3 (155 mg) v THF/ H_2O (4 ml/1 ml). Roztok sa zahrieval na 80 °C cez noc. K reakčnej zmesi sa pridal EtOAc a premyla sa 1N NaOH. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým MgSO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. Surová zmes sa čistila preparatívnou platňovou chromatografiou (5 % MeOH/ CH_2Cl_2), aby poskytla 128 mg oleja (65 %, $\text{MH}^+ = 271$).

Krok B

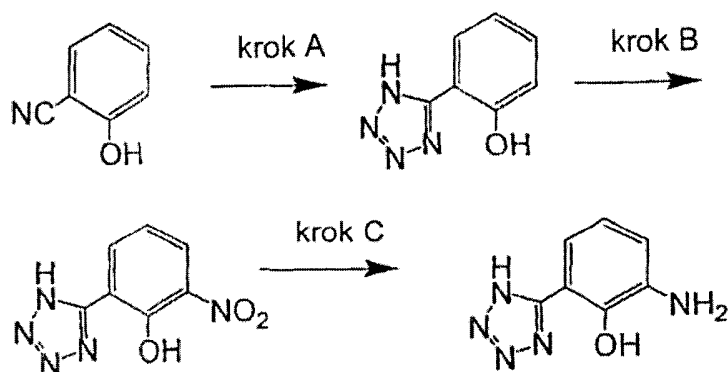
Podobným postupom ako v preparatívnom príklade 13.3, krok E, a s použitím produktu z uvedeného kroku A sa pripravila požadovaná zlúčenina (0,1 g, 69 %, $\text{MH}^+ = 257,1$).

Preparatívne príklady 13.5 až 13.7

Podľa postupov, opísaných v preparatívnom príklade 13.4, ale s použitím kyseliny borónovej z preparatívneho príkladu, vyznačeného v tabuľke ďalej, sa získali aminové produkty.

Preparatívny príklad	Kyselina borónová	Produkt	1. Výťažok (%) 2. MH ⁺
13.5			1. 15 2. 258
13.6			1. 32 2. 325
13.7			1. 18 2. 325

Preparatívny príklad 13.8



10 Krok A

2-Kyanofenol (500 mg), azid sodný (819 mg) a trietylamin hydrochlorid (1,73 g) sa spojili v bezvodom toluéne a zahrievali sa na 99 °C cez noc. Po ochladení reakčnej zmesi sa produkt extrahoval H₂O. Vodná vrstva sa okyslila konc. HCl po kvapkách a poskytla precipitát, ktorý sa prefiltroval, aby poskytol produkt (597 mg, 87 %, MH⁺ = 163).

15

Krok B

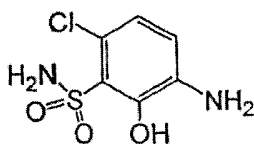
Kyselina dusičná (0,034 ml) v AcOH (5 ml) sa pridala k produktu z uvedeného kroku A (100 mg) v AcOH a zmes sa nechala miešať 1 h. K reakčnej zmesi sa pridali CH₂Cl₂ a H₂O. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým MgSO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla olej. Triturácia v éteri poskytla produkt ako tuhú látku (12 mg, 9 %, MH⁺ = 208).

20

Krok C

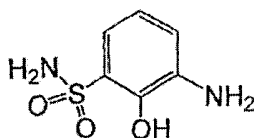
Produkt z kroku C (56 mg) sa miešal s 10 % Pd/C (20 mg) v EtOH/MeOH (15 ml) pod atmosférou vodíkového plynu cez noc. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez celit, filtrát sa skoncentroval vo vákuu, aby poskytol 29 mg tuhej látky (62 %, $MH^+ = 178$).

Preparatívny príklad 13.9



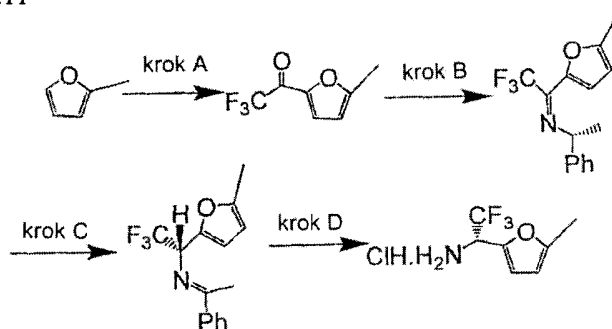
Tento amín sa pripravil postupom, ktorý je opísaný vo WO patentovej prihláške 01/68570.

Preparatívny príklad 13.10



Tento amín sa pripravil postupom, ktorý je opísaný vo WO patentovej prihláške 01/68570.

Preparatívny príklad 13.11



Krok A

Podľa postupu, opísaného v preparatívnom príklade 88.2, krok A, sa pripravil požadovaný ketón (6,4 g, 36 %).

Krok B

K roztoku ketónu (1 g) a 2-*R*-metylbenzylamínu (0,73 ml) v bezvodom toluéne (20 ml) sa pridával 1N $TiCl_4$ v toluéne (3 ml) pri teplote miestnosti 1,5 h. Precipitát sa odfiltraval a filtrát sa skoncentroval vo vákuu a čistil sa rýchlou stĺpcovou chromatografiou (Hex/EtOAc, 18/1), aby poskytol 800 mg produktu (71 %).

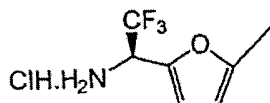
Krok C

Uvedený imín (760 mg) a DBU (800 μ l) sa miešali bez rozpúšťadla 4 h. Surová reakčná zmes sa skoncentrovala vo vákuu a čistila rýchlou stĺpcovou chromatografiou (Hex/EtOAc, 8/1), aby poskytla 600 mg produktu (79 %).

Krok D

Imín z kroku C (560 mg) sa rozpustil v éteri (8 ml). Pridala sa 3N HCl (5 ml) a nechala sa miešať pri teplote miestnosti cez noc. Éterová vrstva sa oddelila a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 400 mg amín hydrochloridového produktu (93 %).

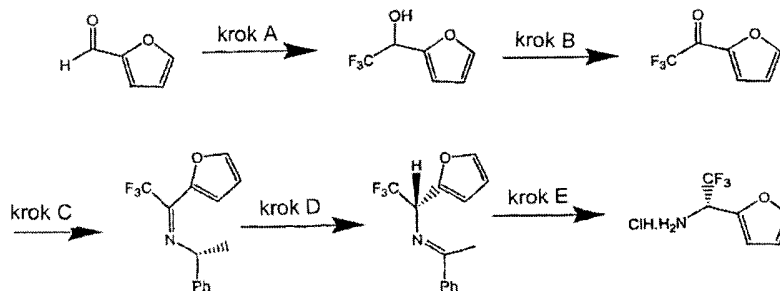
Preparatívny príklad 13.12



Titulná zlúčenina sa pripravila podobne ako v preparatívnom príklade 13.11, ale s použitím 2-*S*-metylbenzylamínu namiesto 2-*R*-metylbenzylamínu (69 %).

5

Preparatívny príklad 13.13



Krok A

Pri teplote miestnosti sa pridal CsF (60 mg) k zmesi furfuraldehydu (1,3 ml) a TMS-CF₃ (2,5 g) a miešal sa pri teplote miestnosti (24 h) a refluxoval sa ďalších 12 h. Pridala sa 3N HCl (40 ml) a po 4 h sa zmes extrahovala éterom, premyla soľankou, sušila nad MgSO₄ a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla produkt (2,6 g, 100 %).

Krok B

K roztoku uvedeného alkoholu (2,6 g) v CH₂Cl₂ pri teplote miestnosti sa po častiach pridalo Dess-Martinovo činidlo (10 g) a 1 kvapka vody. Po miešaní 3 h pri teplote miestnosti sa pridal 10 % Na₂S₂O₃ (60 ml) a po miešaní cez noc sa tuhá látka odfiltrovala a filtrát sa extrahoval CH₂Cl₂. Organická vrstva sa premyla nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, sušila nad MgSO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. K zvyšku sa pridal éter/hexán (1 : 2, 30 ml), tento sa prefiltroval a filtrát sa skoncentroval vo vákuu, aby poskytol produkt (2 g, 78 %).

Krok C

Podľa postupov, opísaných v preparatívnom príklade 13.11, kroky B, C a D, sa pripravila aminová soľ.

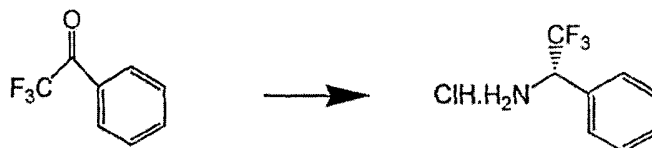
25

Preparatívne príklady 13.15 až 13.17

Podľa postupu, opísaného v preparatívnom príklade 13.13, ale s použitím pripravených alebo komerčne dostupných aldehydov sa získali opticky čisté aminové produkty, uvedené v tabuľke ďalej.

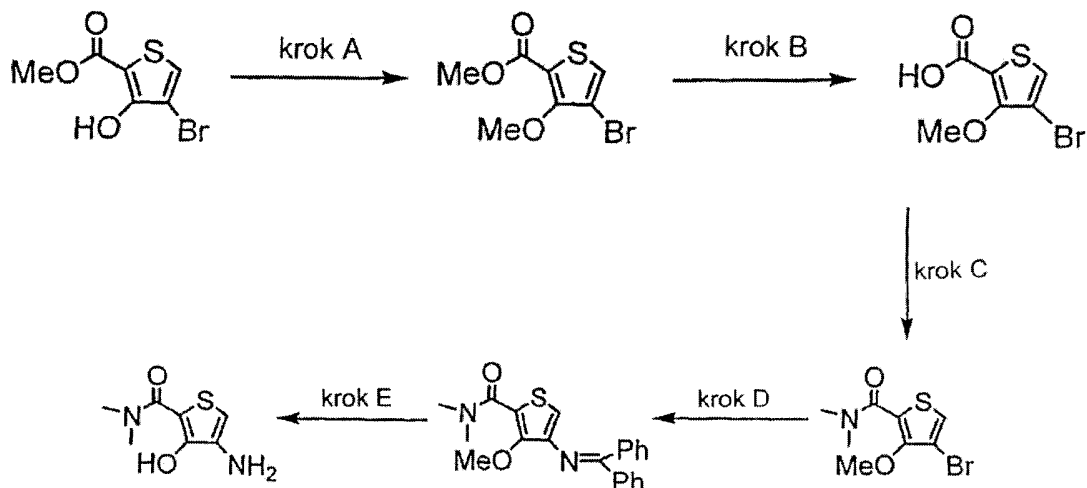
Preparatívny príklad	Aldehyd	Amin	Produkt	Výťažok (%)
13.15				20
13.16				31
13.17				66

Preparatívny príklad 13.18



Titulná zlúčenina sa pripravila z trifluórphenylketónu podľa postupov, opísaných v preparatívnom príklade 13.11, kroky B, C a D (68 %).

Preparatívny príklad 13.19



Krok A

Metyl-3-hydroxy-4-bróm-2-tiofénkarboxylát (10,0 g, 42,2 mmol) sa rozpustil v 250 ml acetónu. Pridal sa uhličitan draselný (30,0 g, 217,4 mmol) a po ňom roztok jódmetánu (14,5 ml, 233,0 mmol). Zmes sa zahriala k refluxu a pokračovalo sa v ňom 6 h. Po ochladení na teplotu miestnosti sa zmes prefiltrovala, tuhý materiál sa opláchol acetónom (~ 200 ml). Filtrát a oplach sa skoncentrovali pri zníženom tlaku na tuhú látku, ďalej sa sušili vo vysokom vákuu, pričom poskytli 13,7 g (100 %) metyl-3-metoxi-4-bróm-2-tiofénkarboxylátu ($MH^+ = 251,0$).

Krok B

Metyl-3-metoxi-4-bróm-2-tiofénkarboxylát (13,7 g), získaný v kroku A, sa rozpustil v 75 ml THF a pridala sa 1,0M vodný roztok hydroxidu sodného (65 ml, 65,0 mmol). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 24 h. Po kvapkách sa k zmesi pridával 1,0M vodný roztok chlorovodíka, kým pH nebolo približne 2. Kyslá zmes sa extrahovala CH_2Cl_2 (100 ml x 2, 50 ml). Spojené organické extrakty sa premyli soľankou (40 ml), sušili nad Na_2SO_4 a skoncentrovali pri zníženom tlaku na tuhú látku, 10,0 g (100 %, cez dva kroky) kyseliny 3-metoxi-4-bróm-2-tiofénkarboxylovej ($MH^+ = 237,0$).

Krok C

K miešanému roztoku kyseliny 3-metoxi-4-bróm-2-tiofénkarboxylovej (6,5 g, 27,4 mmol) v 140 ml CH_2Cl_2 , získanej z kroku B, sa pridala hexafluorofosfát tripyrolidinofosfónia (PyBrop, 12,8 g, 27,5 mmol), 2,0M roztok dimetylamínu v THF (34,5 ml, 69,0 mmol) a diizopropyletylamín (12,0 ml, 68,7 mmol). Po 3 dňoch sa zmes zriedila 100 ml CH_2Cl_2 a premyla 1,0M vodným roztokom hydroxidu sodného (30 ml x 3) a soľankou (30 ml). Organický roztok sa sušil nad Na_2SO_4 , prefiltroval a skoncentroval na olej. Tento surový olejový produkt sa čistil rýchlou stĺpcovou chromatografiou s eluovaním pomocou CH_2Cl_2 -hexánmi (1 : 1, obj. pomer). Odstránenie rozpúšťadiel poskytlo tuhú látku, ktorá sa ďalej sušila vo vysokom vákuu a poskytla 6,76 g (93 %) *N,N*-dimetyl-3-metoxi-4-bróm-2-tiofénkarboxamidu ($MH^+ = 265,0$, $M+2 = 266,1$).

Krok D

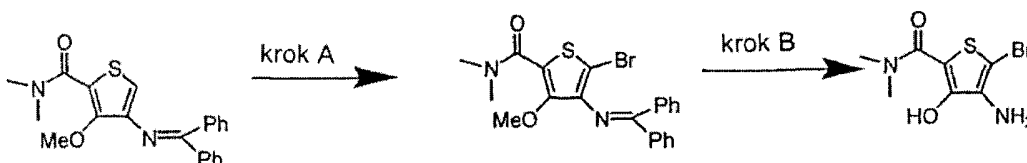
V sušiarňi vysušená trojhrdlová banka s okrúhlym dnom sa vybavila spätným chladičom, postupne sa naplnila paládiumacetátom (95 mg, 0,42 mmol), (*R*)-BINAP (353 mg, 0,57 mmol), uhličitanom céznym (9,2 g, 28,33 mmol) a *N,N*-dimetyl-3-metoxi-4-bróm-2-tiofénkarboxamidom (3,74 g, 14,2 mmol, z kroku C). Tuhá zmes sa prepláchlá dusíkom. K tuhej zmesi sa pridala toluén (95 ml), po ňom benzo-fenónimín (3,6 ml, 21,5 mmol). Zmes sa zahriala k refluxu a pokračovalo sa v ňom 10 h. Pridala sa druhá dávka paládiumacetátu

- (95 mg, 0,42 mmol) a (*R*)-BINAP (353 mg, 0,57 mmol) v 5 ml toluénu. Refluxovanie pokračovalo 14 h. Pridala sa tretia dávka paládiumacetátu (30 mg, 0,13 mmol) a (*R*)-BINAP (88 mg, 0,14 mmol) a reakcia pokračovala pri 110 °C 24 h. Zmes sa ochladila na teplotu miestnosti, zriedila éterom (50 ml), prefiltrovala cez vrstvu celitu a opláchla éterom. Filtrát a oplach sa skoncentrovali pri zníženom tlaku na olej, ktorý sa čistil dvakrát rýchlou stĺpcovou chromatografiou s použitím CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂-MeOH (200 : 1) ako eluentov. Odstránenie rozpúšťadiel poskytlo 4,1 g (79 %) amidotioféndifenyylimínového produktu ako tuhej látky (MH⁺ = 365,1).

Krok E

- K miešanému roztoku tiofénimínu (5,09 g, 13,97 mmol), získaného z kroku D, v 140 ml CH₂Cl₂ pri -78 °C sa po kvapkách pridal 1,0M roztok bromidu boritého v CH₂Cl₂. Zmes sa miešala 3h, pričom sa teplota chladiaceho kúpeľa pomaly zvýšila z -78 °C na -15 °C. Pridalo sa 100 ml H₂O, zmes sa miešala pri teplote miestnosti 30 min., potom sa obe vrstvy oddelili. Organická vrstva (ako A) sa extrahovala H₂O (30 ml x 2). Vodná vrstva a vodné extrakty sa spojili, premyli CH₂Cl₂ (30 ml) a nastavili na pH ~8 s použitím nasýteného vodného roztoku NaHCO₃. Neutralizovaný vodný roztok sa extrahoval CH₂Cl₂ (100 ml x 3), extrakty sa premyli soľankou, sušili nad Na₂SO₄ a skoncentrovali pri zníženom tlaku na svetložltú tuhú látku, 1,49 g *N,N*-dimetyl-3-hydroxy-4-amino-2-tiofénkarboxamidu (prvý výnos). Predtým oddelená organická vrstva A a organický oplach sa spojili, miešali s 30 ml 1,0M vodného roztoku HCl 1 h. Obe vrstvy sa oddelili, vodná vrstva sa premyla CH₂Cl₂ (30 ml) a nastavila na pH ~8 s použitím nasýteného vodného roztoku NaHCO₃ a oddelená organická vrstva a organický oplach sa spojili ako organická vrstva B. Neutralizovaný vodný roztok sa extrahoval CH₂Cl₂ (30 ml x 4), extrakty sa premyli soľankou, sušili Na₂SO₄ a skoncentrovali pri zníženom tlaku, aby poskytli 0,48 g tuhej látky ako druhý výnos titulného produktu. Uvedená organická vrstva B sa premyla soľankou a skoncentrovala na olej, ktorý sa oddelil preparatívnou TLC (CH₂Cl₂-MeOH = 50 : 1), aby poskytol 0,45 tuhej látky ako tretí výnos titulného produktu. Celkový výtazok produktu, *N,N*-dimetyl-3-hydroxy-4-amino-2-tiofénkarboxamidu, je 2,32 g (89 %) (MH⁺ = 187,0).

Preparatívny príklad 13.20



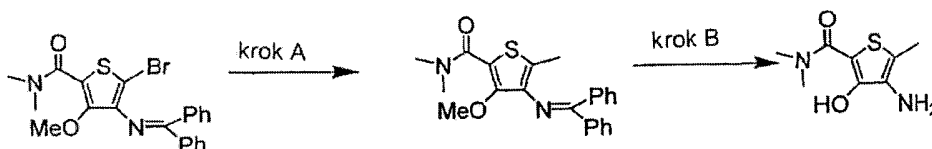
Krok A

- K produktu z preparatívneho príkladu 13.19, krok D, (1,56 g) v CH₂Cl₂ (55 ml) sa pridal uhlíčitán draselný (1,8 g), po ktorom nasledovalo pridanie brómu po kvapkách (0,45 ml). Po 5 h miešania sa k reakčnej zmesi pridala voda (100 ml) a vrstvy sa oddelili. Vodná vrstva sa extrahovala CH₂Cl₂, ktorá sa potom premyla soľankou, nasýteným hydrogenuhlíčanom sodným a opäť soľankou. Organická vrstva sa sušila nad Na₂SO₄ a skoncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa čistil rýchlou stĺpcovou chromatografiou (CH₂Cl₂), aby poskytol 1,6 g produktu (83 %).

Krok B

- Uvedený produkt sa nechal zreagovať v postupe, uvedenom v preparatívnom príklade 13.19, krok C, aby poskytol amin.

Preparatívny príklad 13.21



Krok A

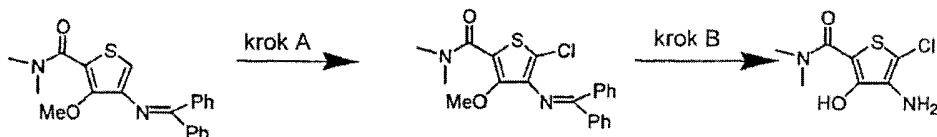
- K produktu z preparatívneho príkladu 13.20, krok A, (300 mg) v THF (7 ml) pri -78 °C sa pridal roztok *n*-BuLi (1,6M v hexánoch, 0,54 ml). Po 1 h sa po kvapkách pridal jódmetán (0,42 ml). Po 3 h miešania pri -78 °C sa reakčná zmes zahriala na teplotu miestnosti cez noc. K reakčnej zmesi sa pridali nasýtený roztok

chloridu amónneho a voda a extrahovala sa CH_2Cl_2 . Organická vrstva sa premyla nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušila nad Na_2SO_4 a skoncentrovala vo vákuu. Surový produkt sa čistil preparatívnou platňovou chromatografiou (CH_2Cl_2 -MeOH = 70 : 1 až 50 : 1), aby poskytol produkt (111 mg, 43 %).

Krok B

Uvedený produkt sa nechal zreagovať v postupe, uvedenom v preparatívnom príklade 13.19, krok E, aby poskytol amín.

Preparatívny príklad 13.22



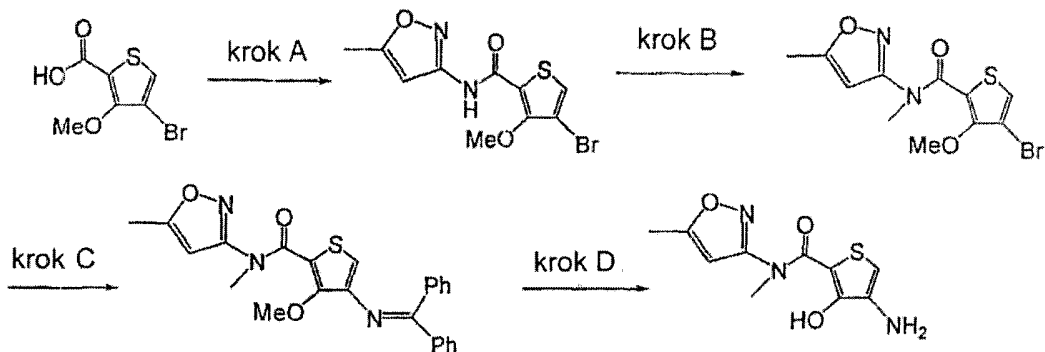
Krok A

K produktu z preparatívneho príkladu 13.19 (400 mg), krok D, v CH_2Cl_2 -pyridíne (14 ml) sa pridal *N*-chlórsukcinimid (220 mg). Zmes sa miešala 5 h a potom sa zriedila CH_2Cl_2 a premyla vodou, nasýteným hydrogenuhličitanom sodným a soľankou a skoncentrovala sa vo vákuu. Surový produkt sa čistil preparatívnou platňovou chromatografiou (CH_2Cl_2 -MeOH = 50 : 1), aby poskytol 180 mg produktu (64 %).

Krok B

Uvedený produkt (274 mg) sa nechal zreagovať v postupe, uvedenom v preparatívnom príklade 13.19, krok E, aby poskytol amín (89 mg, 58 %).

Preparatívny príklad 13.23



Krok A

K miešanému roztoku kyseliny (630 mg) z preparatívneho príkladu 13.19, krok B, v CH_2Cl_2 (25 ml) sa pridal oxalylchlorid (235 μl) a následne katalytické množstvo DMF (10 μl). Zmes sa miešala 1 h, potom sa pridal uhlíčitán draselný (1,8 g) a po ňom 3-amino-5-metylizoxazol (443 mg). Reakčná zmes sa miešala cez noc a kvenčovala sa vodou (25 ml). Vrstvy sa oddelili a organická vrstva sa premyla soľankou, sušila nad Na_2SO_4 a skoncentrovala vo vákuu. Surový produkt sa čistil preparatívnou platňovou chromatografiou (CH_2Cl_2), aby poskytol produkt (580 mg, 78 %, $\text{MH}^+ = 317, 319$).

Krok B

Kyselina (750 mg) z predchádzajúceho kroku sa nechal zreagovať podľa postupu, uvedeného v preparatívnom príklade 13.3, krok B, aby poskytl 625 mg produktu (80 %, $\text{MH}^+ = 331$).

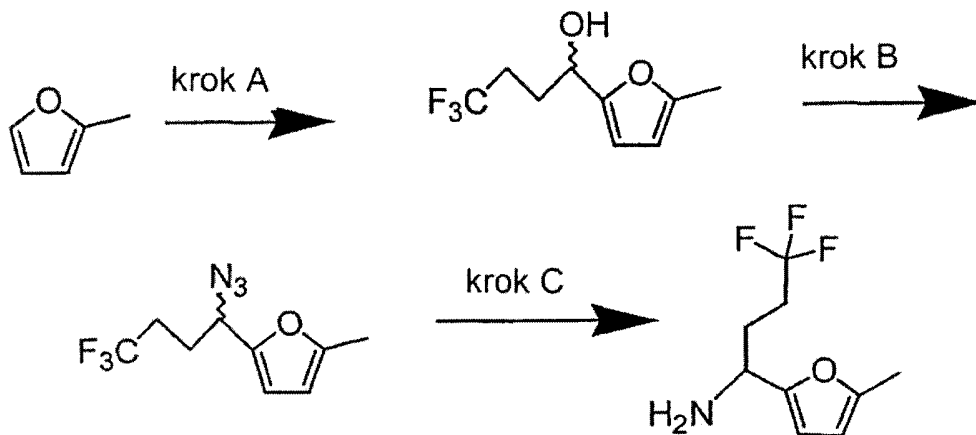
Krok C

Uvedený produkt sa nechal zreagovať podľa postupu, uvedeného v preparatívnom príklade 13.19, krok D, aby poskytol 365 mg produktu (53 %).

Krok D

Uvedený produkt sa nechal zreagovať podľa postupu, uvedeného v preparatívnom príklade 13.19, krok E, aby poskytol aminový produkt ($MH^+ = 254$).

5 Preparatívny príklad 13.25



Krok A

10 K roztoku 2-metylfuránu (1 g) v éteri (30 ml) sa pridalo *n*-BuLi (5,32 ml) pri -78°C . Reakčná zmes sa zahriala na teplotu miestnosti a potom refluxovala pri 38°C 1 h. Reakčná zmes sa opäť ochladila na -78°C , keď sa furyllítium kvenčovalo trifluórbutyraldehydom a nechalo sa miešať pri teplote miestnosti cez noc. Pridal sa nasýtený roztok chloridu amónneho a extrahovalo sa éterom. Čistilo sa rýchlou stĺpcovou chromatografiou, aby vznikol čistý produkt (2 g, 80 %).

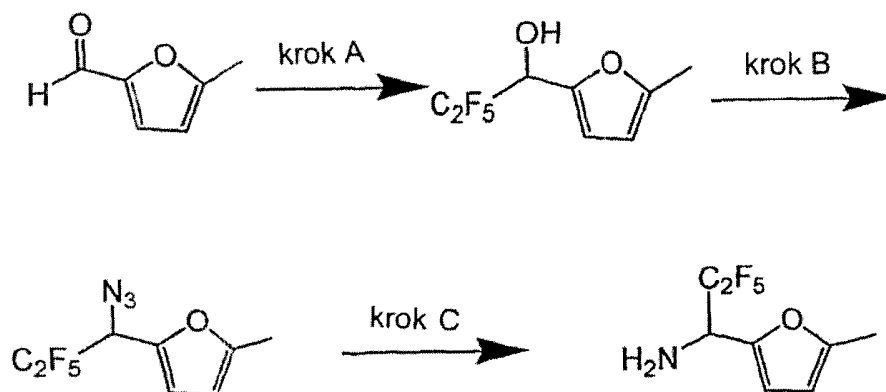
15 Krok B

Azid sa pripravil s použitím postupu z preparatívneho príkladu 75.75, krok B, a uvedeného alkoholu (1 g), a preniesol sa surový do kroku C ďalej.

Krok C

20 Amin sa pripravil s použitím postupu z preparatívneho príkladu 75.75, krok C, aby sa získalo 400 mg oleja (53 %).

Preparatívny príklad 13.26



25

Krok A

30 Perfluórjodid (3,6 ml) sa skondenzoval pri -78°C . Pridal sa éter (125 ml) a po ňom komplex metyllítium-bromid lítiny (1,5M v éteri, 18,4 ml). Po 15 min. sa po kvapkách pridala roztok 5-metylfuraldehydu (2,5 ml) v éteri. Reakčná zmes sa zahriala na -45°C a nechala sa miešať 2 h. Pridali sa nasýtený roztok chloridu amónneho (30 ml) a voda (30 ml) a nechali sa miešať pri teplote miestnosti 1 h. Vrstvy sa oddelili a vodná

vrstva sa extrahovala CH_2Cl_2 . Organická vrstva sa premyla soľankou, sušila nad Na_2SO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 5,86 g produktu (100 %).

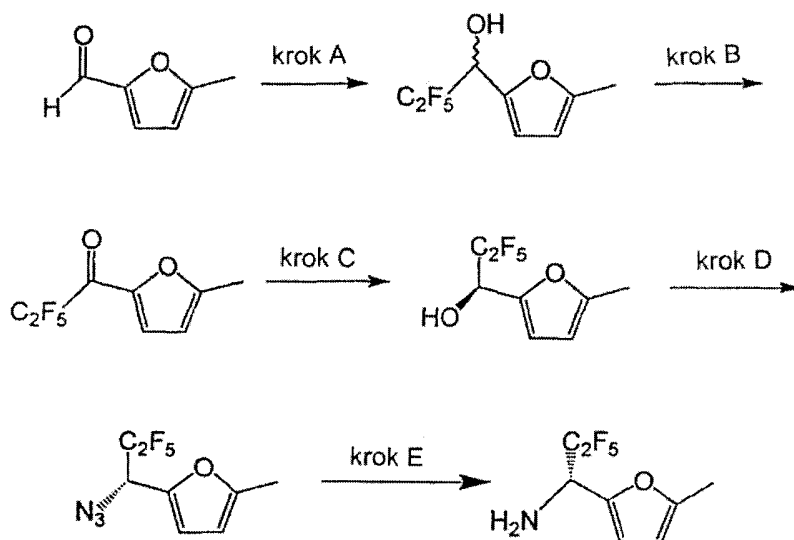
Krok B

- 5 Uvedený alkohol sa nechal zreagovať, aby vytvoril azid, s použitím postupu, uvedeného v preparatívnom príklade 75.75, krok B.

Krok C

- 10 Uvedený azid sa nechal zreagovať, aby vytvoril racemický amín, s použitím postupu, uvedeného v preparatívnom príklade 75.75, krok C.

Preparatívny príklad 13.27



Krok A

- 15 Podľa postupu, uvedeného v preparatívnom príklade 13.26, krok A, sa pripravil alkohol (100 %).

Krok B

- 20 K roztoku alkoholu (500 mg) z uvedeného kroku A v CH_2Cl_2 (20 ml) sa pridal monohydrát *N*-metylmorfolínu (575 mg) a katalytické množstvo tetrapropyl-amóniumperutenátu (76 mg). Po 3 h sa zmes zriedila hexánom (10 ml) a prefiltrovala cez vrstvu oxidu kremičitého, opláchla hexánom : CH_2Cl_2 (200 ml). Filtrát sa skoncentroval vo vákuu, aby poskytol 350 mg produktu (70,7 %).

Krok C

- 25 Ketón (1,19 g) z kroku B sa rozpustil v THF (9,5 ml) a ochladil na 0 °C. K tomuto roztoku sa pridal roztok *S*-metyloxazoborolidínu (1M v toluéne, 1 ml), po ktorom nasledoval roztok boránu, komplexovaného s dimetylsulfidom (9,5 ml, 2M v THF). Zmes sa miešala pri 0 °C 30 min. a pokračovalo sa pri teplote miestnosti 5 h. Zmes sa ochladila späť na 0 °C a po kvapkách sa k zmesi pridal metanol (15 ml). Po 30 min. sa zmes skoncentrovala, aby poskytla olejovitý zvyšok.

- 30 Tento zvyšok sa rozpustil v CH_2Cl_2 a premyl 1N HCl, vodou a soľankou. Sušil sa nad Na_2SO_4 , prefiltroval a skoncentroval vo vákuu. Surový materiál sa čistil rýchlou stĺpcovou chromatografiou (Hex/ CH_2Cl_2 , 1 : 1), aby poskytol 1,14 g oleja (67 %).

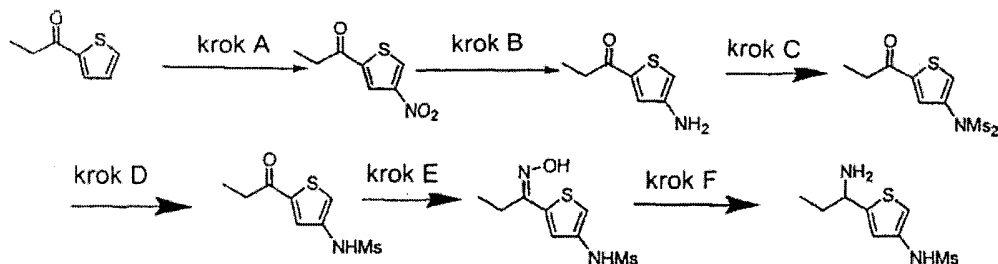
Krok D

- 35 Uvedený alkohol (1,14 g) sa nechal zreagovať, aby vytvoril azid, s použitím postupu, uvedeného v preparatívnom príklade 75.75, krok B.

Krok E

- 40 Uvedený azid (1,11 g) sa miešal s 10 % Pd/C (280 mg) v EtOH (40 ml) pod atmosférou vodíkového plynu cez noc. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez celit, filtrát sa skoncentroval vo vákuu, aby poskytol 700 mg produktu (70 %).

Preparatívny príklad 13.28



Krok A

K miešanému roztoku 1-(2-tienyl)-1-propanónu (3 g) v acetanhydride (6 ml) pri 0 °C sa po kvapkách pridal roztok dymiacej kyseliny dusičnej v kyseline octovej (2 ml v 10 ml). Po 30 min. sa reakčná zmes zahriala na teplotu miestnosti a nechala sa miešať 5 h, pričom sa vyzrážala tuhá látka. K reakčnej zmesi sa pridal ľad a tuhá látka sa odfiltrovala. Tuhá látka sa čistila rýchlou stĺpcovou chromatografiou (Hex/CH₂Cl₂, 3 : 1 a 2 : 1), aby poskytla 800 mg požadovaného produktu (20 %).

Krok B

Uvedená nitrotiofénová zlúčenina (278 mg) sa redukovala s použitím postupu, opísaného v preparatívnom príklade 2, krok B, aby poskytla 54 mg produktu (23 %).

Krok C

Uvedený amín (395 mg), TEA (1 ml) a metánsulfonylchlorid (0,5 ml) sa spojili v CH₂Cl₂ (35 ml) a miešali sa pri teplote miestnosti 1 h. Reakčná zmes sa kvenčovala nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (15 ml). Organická vrstva sa premyla soľankou, sušila nad Na₂SO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla produkt (854 mg, 100 %).

Krok D

K uvedenému produktu (854 mg) v THF (25 ml) sa po kvapkách pridal roztok tetrabutylamóniumfluoridu (1M v THF, 2,8 ml). Zmes sa miešala cez noc, potom sa zriedila CH₂Cl₂ (30 ml), premyla chloridom amónnym a soľankou, sušila nad Na₂SO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla produkt (2,36 g, > 100 %).

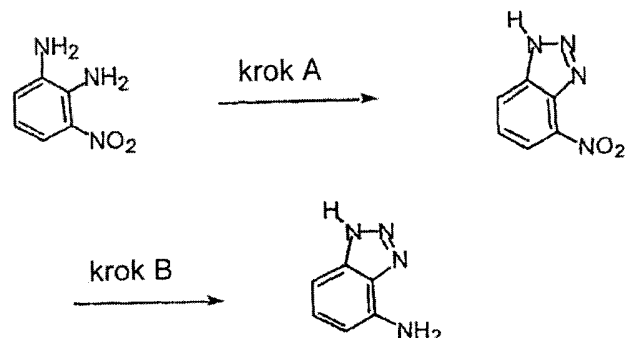
Krok E

Uvedený ketón (2,36 g) sa nechal zreagovať postupom, opísaným v preparatívnom príklade 88.2, krok B, aby poskytol 547 mg produktu (86,6 %).

Krok F

K produktu z kroku E (310 mg) v dimetoxetáne (12 ml) sa po kvapkách pridal roztok LAH (1M v éteri, 3,8 ml). Zmes sa zahrievala k refluxu cez noc. Reakčná zmes sa ochladila na teplotu miestnosti, pridal sa SiO₂, ako aj po kvapkách voda (1 ml) a nechala sa miešať 15 min. Zmes sa prefiltrovala a filtrát sa skoncentroval vo vákuu. Surový produkt sa čistil preparatívnou platňovou chromatografiou (MeOH/CH₂Cl₂, 15 : 1), aby poskytol aminový produkt (40 mg, 14 %).

Preparatívny príklad 14



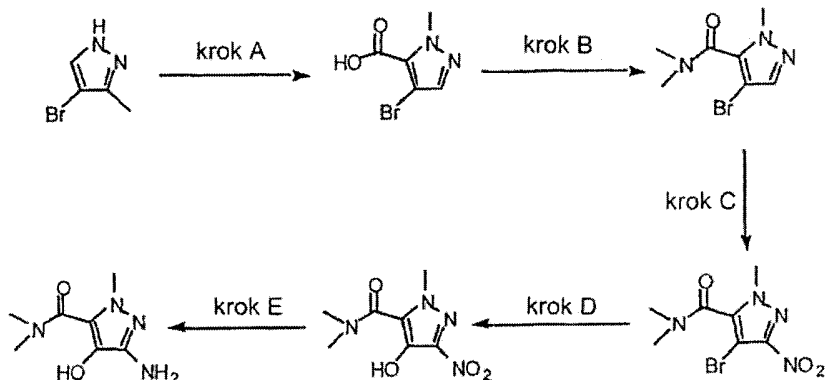
Krok A

3-Nitro-1,2-fenyléndiamín (10 g), dusitan sodný (5,4 g) a kyselina octová (20 ml) sa zahrievali na 60 °C cez noc, potom sa skoncentrovali vo vákuu, zriedili vodou a extrahovali EtOAc. Produkt precipitoval z organickej fázy (5,7 g) ako tuhá látka a použil sa priamo v kroku B.

Krok B

Produkt z uvedeného kroku A (2,8 g) sa miešal s 10 % Pd/C (0,3 g) v MeOH (75 ml) pod atmosférou vodíkového plynu cez noc. Reakčná zmes sa prefiltrala cez celit a filtrát sa skoncentroval vo vákuu, aby poskytol produkt (2,2 g, $MH^+ = 135$).

Preparatívny príklad 15



Krok A

Kyselina *N*-metyl-4-brómpyrazol-3-karboxylová sa pripravila známymi spôsobmi, pozri Yu. A. M., Andrejeva M. A., Perevalov V. P., Stepanov V. I., Dubrovskaja V. A. a Seraja V. I., Ž. Obšč. Chim. (Časopis všeobecnej chémie ZSSR) 52, 2592, 1982 a tam sa nachádzajúce citácie.

Krok B

K roztoku kyseliny *N*-metyl-4-brómpyrazol-3-karboxylovej (2,0 g), získanej z kroku A, v 65 ml bezvodého DMF sa pridal hexafluórfosfát brómtropyrolidínofosfónia (PyBroP, 4,60 g), dimetylamin (10 ml, 2,0M v THF) a diizopropyletylamin (5,2 ml) pri 25 °C. Zmes sa miešala 26 h a skoncentrovala pri zníženom tlaku na olejovitý zvyšok. Na tento zvyšok sa pôsobilo 1,0M vodným roztokom NaOH a extrahoval sa etylacetátom (50 ml x 4). Organické extrakty sa spojili, premyli soľankou a sušili nad bezvodým Na_2SO_4 . Odstránenie rozpúšťadiel poskytlo olej, ktorý sa čistil preparatívnou tenkovrstvovou chromatografiou s eluovaním pomocou CH_2Cl_2 -MeOH (20 : 1), aby poskytol 1,09 g amidového produktu (48 %, $MH^+ = 232,0$).

Krok C

K roztoku amidu (0,67 g), získaného z kroku B, v 8 ml koncentrovanej kyseliny sírovej pri 0 °C sa pridal dusičnan draselný (1,16 g) po malých častiach. Chladiaci kúpeľ sa odstránil a zmes sa zahrievala na 110 °C 6 h. Po ochladení na 25 °C sa zmes vliala do 80 ml H_2O a ako oplach sa použilo ďalších 20 ml H_2O . Vodná zmes sa extrahovala CH_2Cl_2 (100 ml x 4). Spojené extrakty sa premyli soľankou (50 ml), nasýteným vodným roztokom $NaHCO_3$ (50 ml), soľankou (50 ml) a sušili sa Na_2SO_4 . Odparenie rozpúšťadla poskytlo olej, ktorý stáť solidifikoval. Surový produkt sa čistil rýchlou stĺpcovou chromatografiou s eluovaním pomocou CH_2Cl_2 -MeOH (1 : 0, 50 : 1 a 40 : 1). Odstránenie rozpúšťadiel poskytlo 0,521 g (65 %) produktu ako tuhej látky ($MH^+ = 277,1$).

Krok D

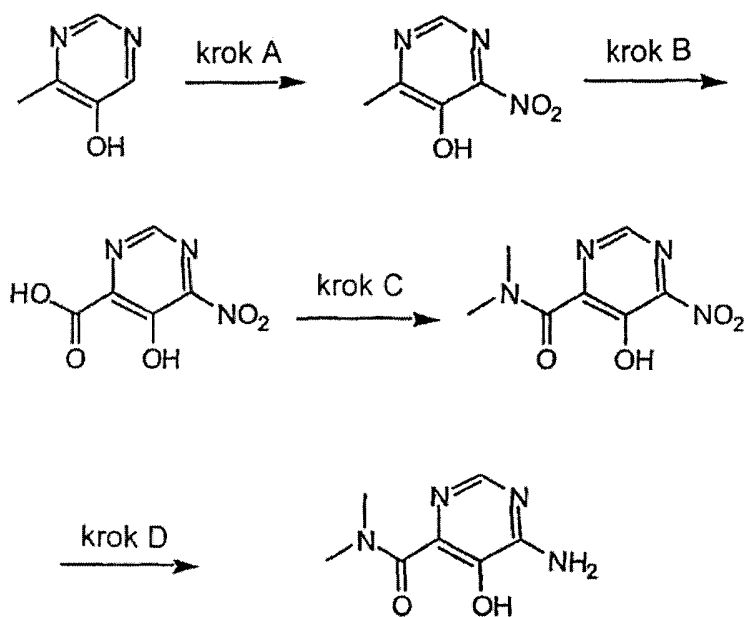
Produkt (61 mg), získaný z kroku C, sa rozpustil v 3 ml THF. K tomuto roztoku pri -78 °C sa pridal po kvapkách pozdĺž vnútornej steny banky 1,6M roztok *n*-butyllítia v hexáne. Po 45 min. sa pridal roztok metylborátu (0,1 ml) v THF (1,0 ml). Po 1,5 h sa k studenej zmesi pridal roztok kyseliny octovej v THF (0,25 ml, 1 : 10 obj. pomer). Miešanie pokračovalo 10 min. a pridal sa 30 % hmotn. vodný roztok peroxidu vodíka (0,1 ml). Ďalšia časť vodného roztoku peroxidu vodíka (0,05 ml) sa pridala o 20 min. neskôr. Chladiaci kúpeľ sa odstránil a zmes sa miešala pri 25 °C 36 h. Zmes sa vliala do 30 ml H_2O a vodná zmes sa extrahovala etylacetátom (30 ml x 4). Extrakty sa spojili, premyli soľankou (10 ml), 5 % vodným roztokom $NaHCO_3$ (10 ml) a soľankou (10 ml). Organická vrstva sa sušila nad Na_2SO_4 a skoncentrovala pri zníženom

tlaku na zvyšok, ktorý sa potom čistil preparatívnou tenkovrstvovou chromatografiou s eluovaním pomocou CH_2Cl_2 -MeOH (20 : 1), aby poskytol hydroxylovaný produkt (5 mg, 10 %, $\text{MH}^+ = 215,3$).

Krok E

- 5 Pôsobením H_2 na hydroxylovaný produkt z kroku E pri podmienkach 10 % paládia na uhlíku v etanole by sa získala požadovaná hydroxylaminozlúčenina.

Preparatívny príklad 16



10

Krok A

Postupom podobným tomu, ktorý sa použil v preparatívnom príklade 13, krok C s výnimkou toho, že sa použije známa zlúčenina, 4-metyl-pyrimidin-5-ol, sa dá pripraviť uvedený produkt.

15

Krok B

Postupom podobným oxidačnému postupu, ktorý sa použil v preparatívnom príklade 15, krok A s výnimkou toho, že sa použije zlúčenina z uvedeného kroku A, sa dá pripraviť uvedený produkt.

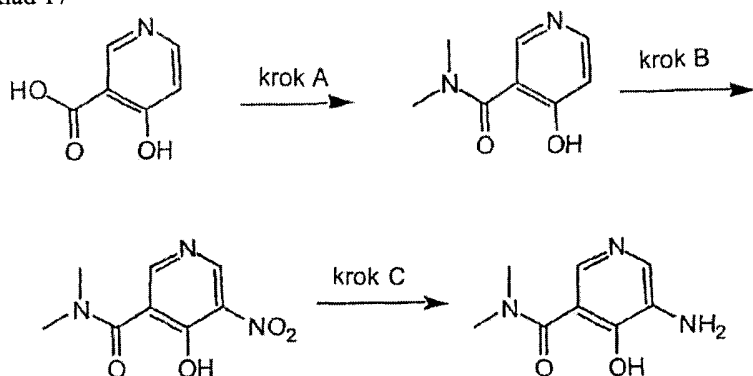
Krok C

- 20 Postupom podobným postupu, ktorý sa použil v preparatívnom príklade 11, krok A s výnimkou toho, že sa použije zlúčenina z uvedeného kroku B, sa dá pripraviť uvedený produkt.

Krok D

- 25 Postupom podobným postupu, ktorý sa použil v preparatívnom príklade 12, krok F s výnimkou toho, že sa použije zlúčenina z uvedeného kroku C, sa dá pripraviť uvedený produkt.

Preparatívny príklad 17



Krok A

Postupom podobným tomu, ktorý sa použil v preparatívnom príklade 11, krok A s výnimkou toho, že sa použije známa kyselina 4-hydroxynikotínová, sa dá pripraviť uvedený produkt.

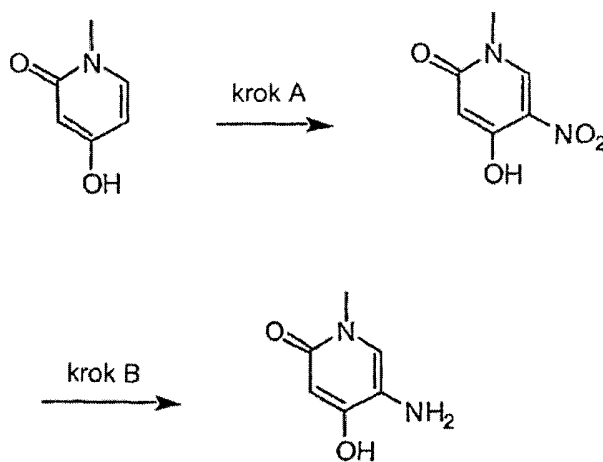
5 Krok B

Postupom podobným postupu, ktorý sa použil v preparatívnom príklade 13, krok C s výnimkou toho, že sa použije zlúčenina z uvedeného kroku A, sa dá pripraviť uvedený produkt.

Krok C

- 10 Postupom podobným postupu, ktorý sa použil v preparatívnom príklade 12, krok F s výnimkou toho, že sa použije zlúčenina z uvedeného kroku C, sa dá pripraviť uvedený produkt.

Preparatívny príklad 18



15

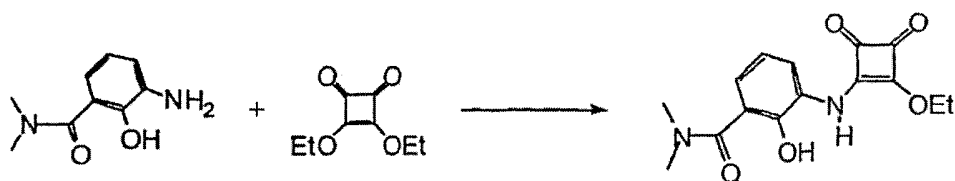
Krok A

Postupom podobným postupu, ktorý sa použil v preparatívnom príklade 13, krok C s výnimkou toho, že sa použije zlúčenina z uvedeného kroku A, sa dá pripraviť uvedený produkt.

20 Krok B

Miešaním zlúčeniny z uvedeného kroku A, vhodného Pt alebo Pd katalyzátora a EtOH pod vodíkovou atmosférou (0,1 až 0,4 MPa (1 až 4 atm.)) sa dá pripraviť uvedený produkt.

Preparatívny príklad 19

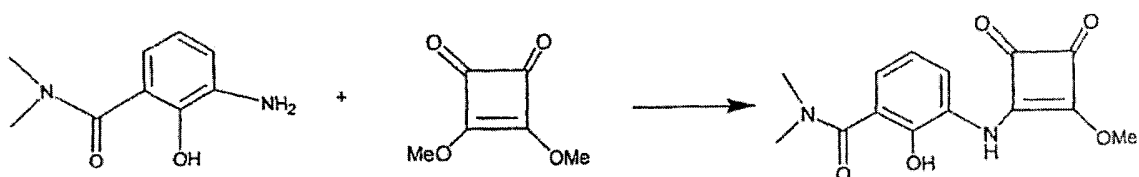


25

Produkt z preparatívneho príkladu 3 (14,6 g), rozpustený v absolútnom EtOH (100 ml), sa po kvapkách pridal v priebehu 4 hodín k miešanému etanolovému roztoku (100 ml) dietylskvarátu (19 ml, 128 mmol). Po 5 dňoch sa reakčná zmes skoncentrovala vo vákuu a výsledný zvyšok, čistený stĺpcovou chromatografiou (silikagél, 0 až 5 % MeOH/CH₂Cl₂), poskytol produkt (65 %, MH⁺ = 305, t. t. = 178,6 °C).

30

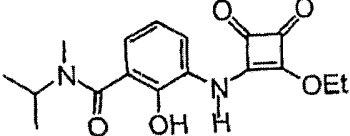
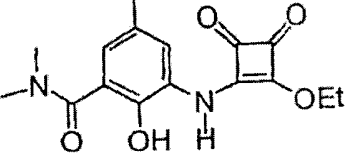
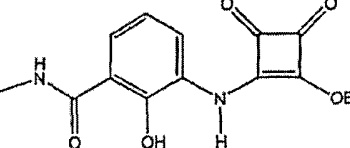
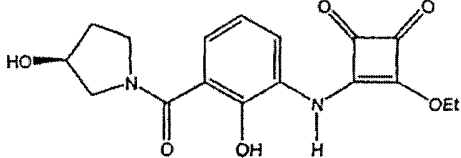
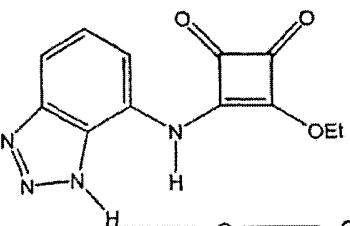
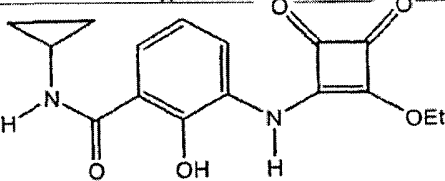
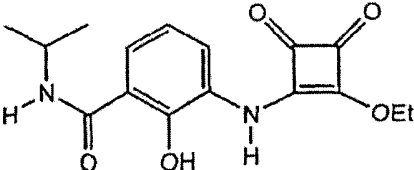
Preparatívny príklad 19.1

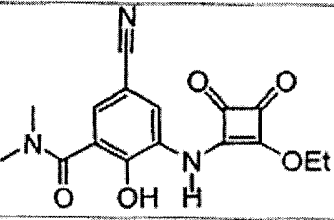
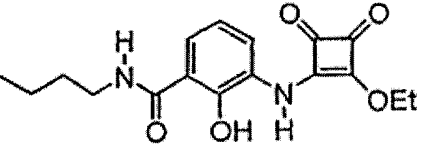
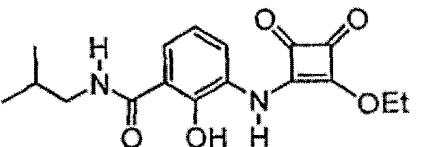
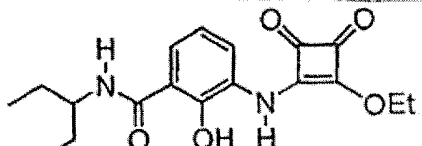
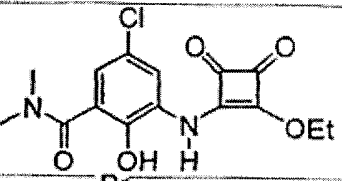
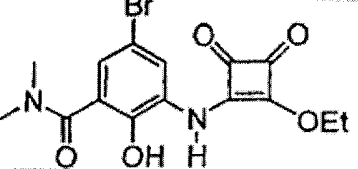
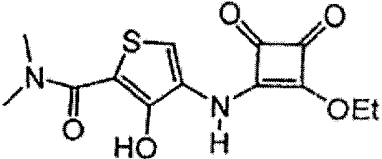
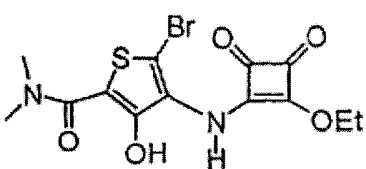


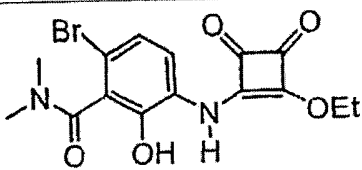
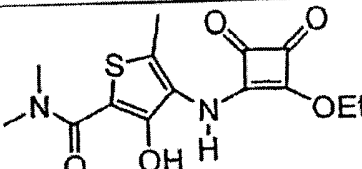
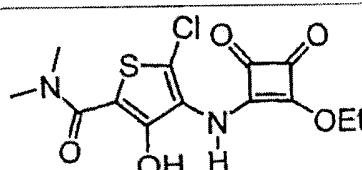
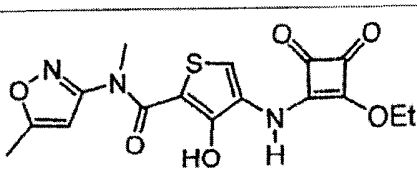
Amin z preparatívneho príkladu 3 (5 g) a dimetylskvarát (3,95 g) v MeOH sa miešali cez noc. Precipitovaný produkt sa prefiltroval, aby poskytol 6,32 g tuhej látky (78 %, $MH^+ = 291,1$).

Preparatívne príklady 20 až 23.14

- 5 Podľa postupov, opísaných v preparatívnom príklade 19, ale s použitím aminu z preparatívneho príkladu, vyznačeného v tabuľke ďalej, sa získali cyklo-buténdiónové medziprodukty.

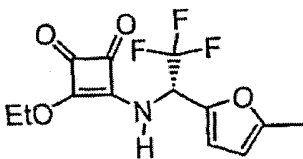
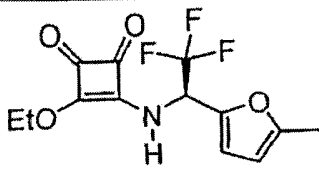
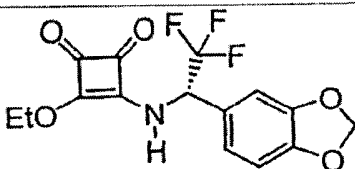
Preparatívny príklad	Amin z preparatívneho príkladu	Produkt	1. Výťažok (%) 2. MH^+
20	4		1. 85 2. 333
21	11		1. 44 2. 319
21.1	6		1. 9 2. 291
22	2		1. 38 2. 347
23	14		1. 51 2. 259
23.1	10.1		1. 62 2. 317
23.2	10.2		1. 61 2. 319

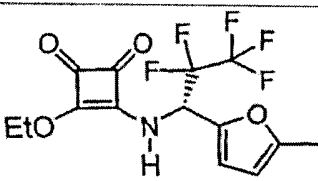
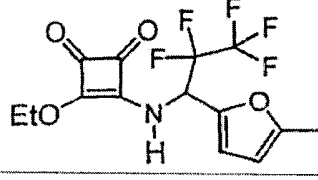
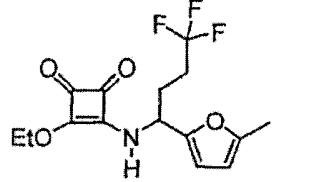
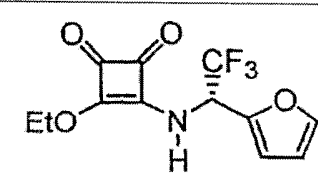
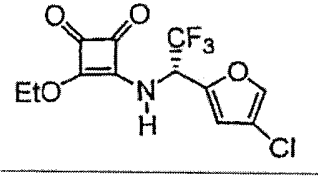
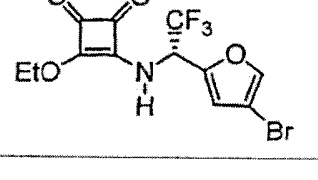
23.3	12		1. 40 2. 330
23.4	10.3		1. 42 2. 333
23.5	10.4		1. 40 2. 333
23.6	10.5		1. 37 2. 347
23.7	13.2		1. 39 2. 339
23.8	13.1		1. 42 2. 383/385
23.9	13.19		1. 51 2. 311
23.10	13.20		1. 67 2. 389,1, 390

23.11	13.3		1. 52 2. 383/385
23.12	13.21		1. 76 2. 325,1
23.13	13.22		1. 54
23.14	13.23		1. 62 2. 378

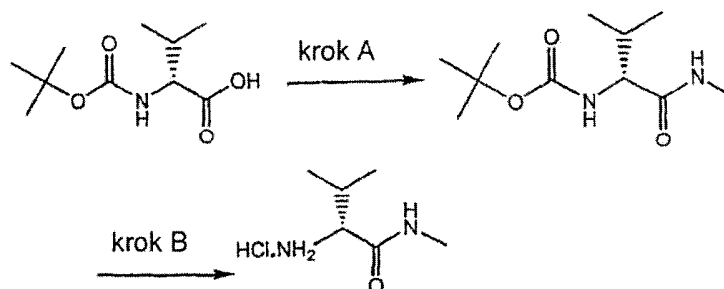
Preparatívne príklady 23.16 až 23.24

- 5 Podľa postupov, opísaných v preparatívnom príklade 19, ale s použitím amínu z preparatívneho príkladu, vyznačeného v tabuľke ďalej, sa získali cyklo-buténdiónové medziprodukty.

Preparatívny príklad	Amín z preparatívneho príkladu	Produkt	Výťažok (%)
23.16	13.11		91
23.17	13.12		81
23.18	13.17		47

23.19	13.27		21
23.20	13.26		10
23.21	13.25		49
23.22	13.13		80
23.23	13.15		63
23.24	13.16		64

Preparatívny príklad 24



5

Krok A

K roztoku *N*-chránenej aminokyseliny (1,5 g, 6,9 mmol) v CH_2Cl_2 (25 ml) pri teplote miestnosti sa pridal DIPEA (3,6 ml, 20,7 mmol) a PyBrop (3,4 g, 6,9 mmol) a po nich MeNH_2 (6,9 ml, 13,8 mmol, 2,0M v CH_2Cl_2). Výsledný roztok sa miešal 18 h pri teplote miestnosti (kým TLC analýza neukázala, že reakcia je dokončená). Výsledná zmes sa premyla postupne 10 % kyselinou citrónovou (3 x 20 ml), nasýteným vodným roztokom NaHCO_3 (3 x 20 ml) a soľankou (3 x 20 ml). Organická vrstva sa sušila (Na_2SO_4), prefiltrovala a skoncentrovala pri zníženom tlaku. Surový produkt sa čistil rýchlou chromatografiou s eluovaním pomocou $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (40 : 1), aby poskytol 1,0 g (63 % výtťažok) tuhej látky.

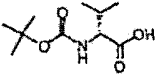
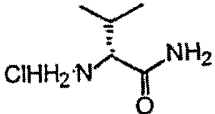
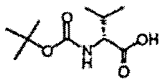
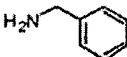
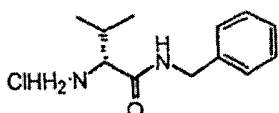
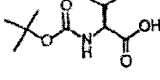
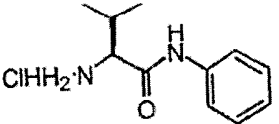
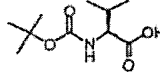
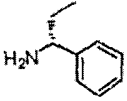
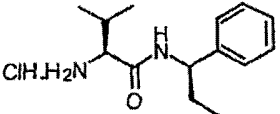
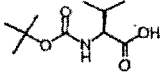
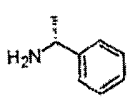
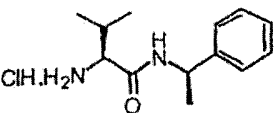
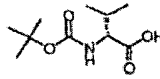
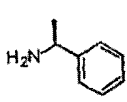
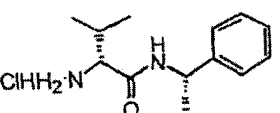
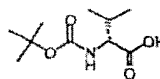
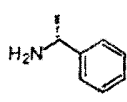
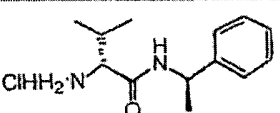
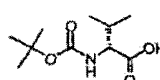
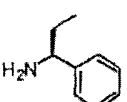
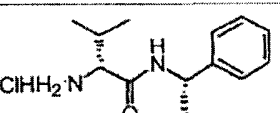
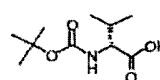
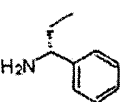
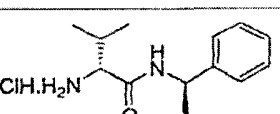
10

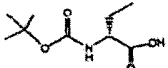
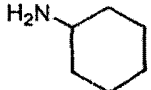
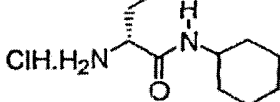
Krok B

- Do banky s okrúhlym dnom s *N*-chráneným amidom (1,0 g, 4,35 mmol) (z kroku A) sa pridala 4N HCl/dioxán (10 ml) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti 2 h. Zmes sa zriedila Et₂O (20 ml) a skoncentrovala pri zníženom tlaku. Na surový produkt sa pôsobilo Et₂O (2 x 20 ml) a skoncentroval sa pri zníženom tlaku, aby poskytol 0,72 g (~ 100 % výťažok) surového produktu ako soľ HCl. Tento materiál sa vzal bez ďalšieho čistenia alebo charakterizácie.

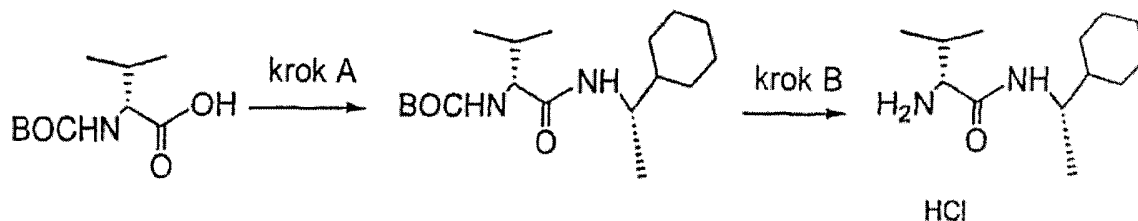
Preparatívne príklady 25 až 33.1

- Podľa postupu, opísaného v preparatívnom príklade 24, ale s použitím komerčne dostupných, *N*-chránených aminokyselín a aminov v tabuľke ďalej sa získali amín hydrochloridové produkty.

Preparatívny príklad	Amino-kyselina	Amin	Produkt	1. Výťažok (%)
25		NH ₃		1. 70
26				1. 71
27				1. 66
28				1. 65
29				1. 90
30				1. 68
31				1. 68
32				1. 97
33				1. 97

33.1				1. 20
------	---	---	--	-------

Preparatívny príklad 33.2



Krok A

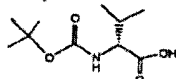
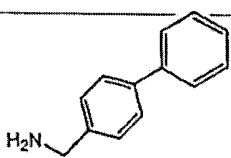
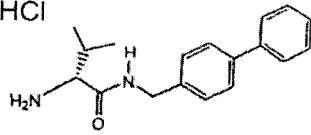
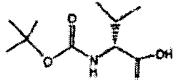
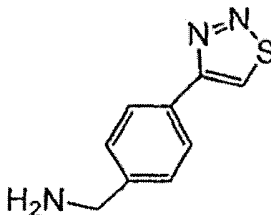
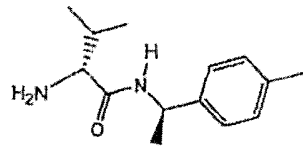
BOC-valín (45 mg) a PS-karbodiimid (200 mg) sa suspendovali v CH_2Cl_2 (4 ml). Po pridaní CH_2Cl_2 -amínového roztoku (0,138N, 1 ml) sa zmes pretrepávala cez noc. Roztok sa prefiltroval a živica sa premyla ďalším CH_2Cl_2 a filtrát sa skoncentroval vo vákuu, aby poskytol produkt, ktorý sa preniesol priamo do kroku B.

Krok B

Surový materiál z kroku A sa rozpustil v 4N HCl/dioxáne (2,5 ml) a miešal sa 2 h. Reakčná zmes sa skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla požadovaný amín hydrochlorid, ktorý sa použil priamo v nasledujúcom kroku.

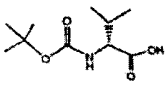
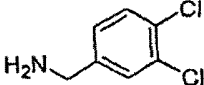
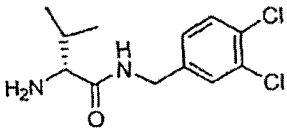
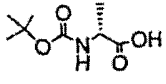
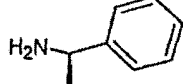
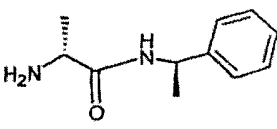
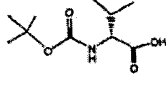
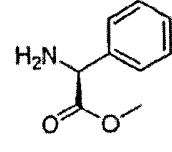
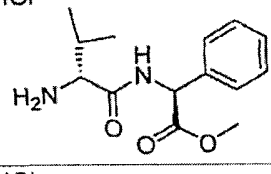
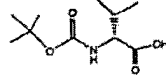
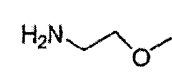
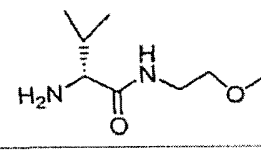
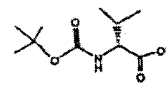
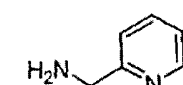
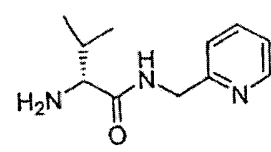
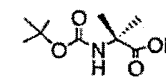
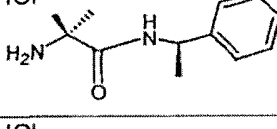
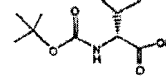
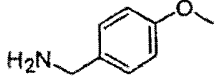
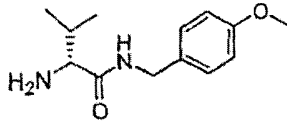
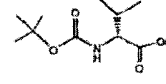
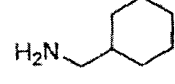
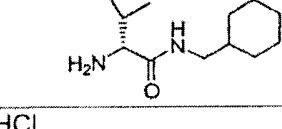
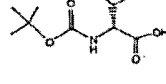
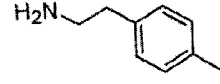
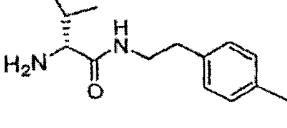
Preparatívne príklady 33.3 až 33.47

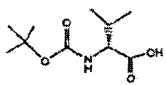
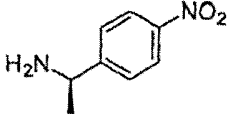
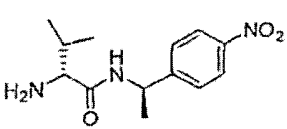
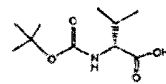
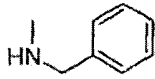
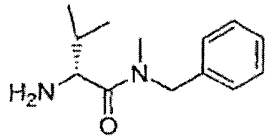
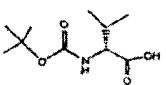
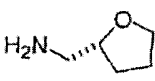
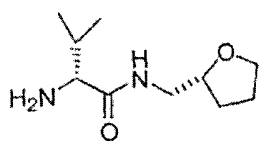
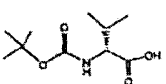
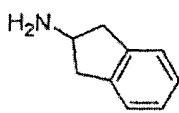
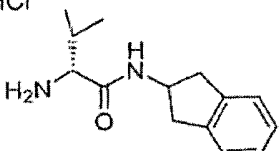
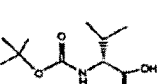
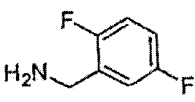
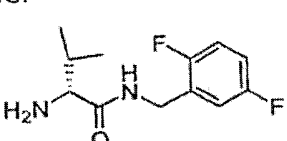
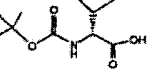
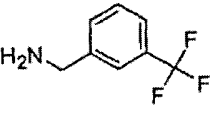
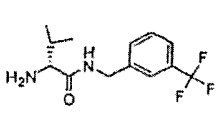
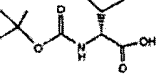
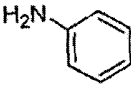
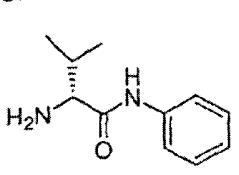
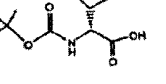
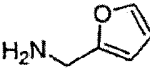
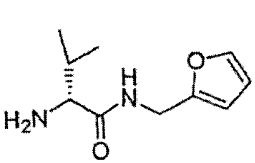
Podľa postupu, opísaného v príklade 33.2, ale s použitím komerčne dostupných *N*-chránených aminokyselín v tabuľke ďalej sa získali amín hydro-chloridové produkty.

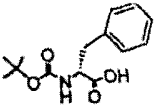
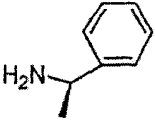
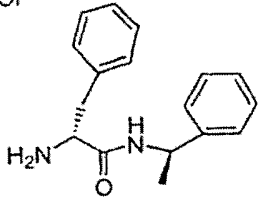
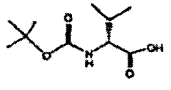
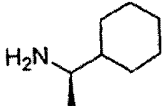
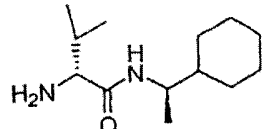
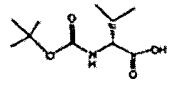
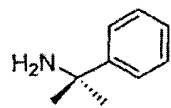
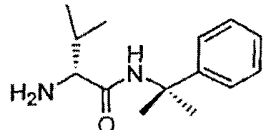
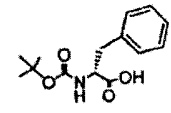
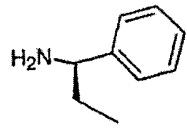
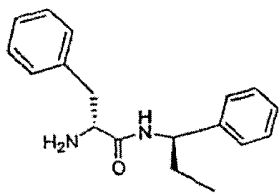
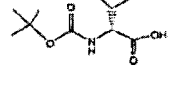
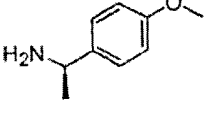
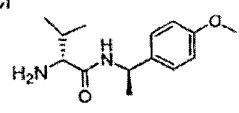
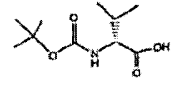
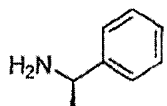
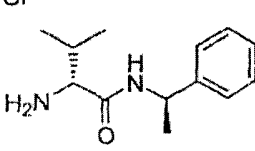
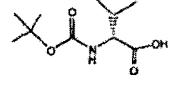
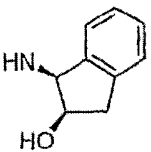
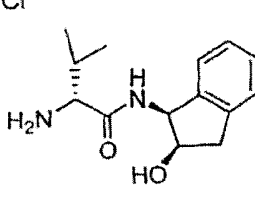
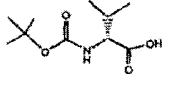
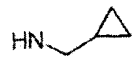
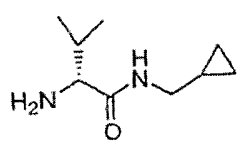
Preparatívny príklad	Aminokyselina	Amin	Produkt
33.3			HCl 
33.4			HCl 

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

33.13			HCl
33.14			HCl
33.15			HCl
33.16			HCl
33.17			HCl
33.18			HCl
33.19			HCl
33.20			HCl

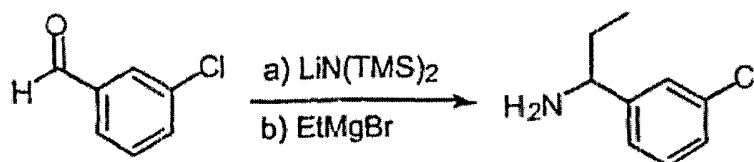
33.21			HCl 
33.22			HCl 
33.23			HCl 
33.24			HCl 
33.25			HCl 
33.26			HCl 
33.27			HCl 
33.28			HCl 
33.29			HCl 

33.30			HCl 
33.31			HCl 
33.32			HCl 
33.33			HCl 
33.34			HCl 
33.35			HCl 
33.36			HCl 
33.37			HCl 

33.38			HCl 
33.39			HCl 
33.40			HCl 
33.41			HCl 
33.42			HCl 
33.43			HCl 
33.44			HCl 
33.45			HCl 

33.46			HCl
33.47			HCl

Preparatívny príklad 34



5

K roztoku 3-chlórbenzaldehydu (2,0 g, 14,2 mmol) v THF (5 ml) pri 0 °C sa po kvapkách pridal $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (17,0 ml, 1,0M v THF) a výsledný roztok sa miešal 20 min. Po kvapkách sa pridal EtMgBr (6,0 ml, 3,0M v Et_2O) a zmes sa refluxovala 24 h. Zmes sa ochladila na teplotu miestnosti, vliala do nasýteného vodného roztoku NH_4Cl (50 ml) a potom sa extrahovala CH_2Cl_2 (3 x 50 objemov). Organické vrstvy sa spojili a skoncentrovali pri zníženom tlaku.

10

Surový zvyšok sa miešal s 3M HCl (25 ml) 30 min. a vodná vrstva sa extrahovala CH_2Cl_2 (3 x 15 ml) a organické vrstvy sa odstránili. Vodná vrstva sa ochladila na 0 °C a pôsobilo sa na ňu tuhými NaOH granulami, kým sa nedosiahlo $\text{pH} = 10$. Vodná vrstva sa extrahovala CH_2Cl_2 (3 x 15 ml) a organické vrstvy sa spojili. Organická vrstva sa premyla soľankou (1 x 25 ml), sušila (Na_2SO_4) a skoncentrovala pri zníženom tlaku, aby poskytla 1,6 g (66 % výťažok) surového amínu ako olej (MH^+ 170). Zistilo sa, že tento materiál je čistý na > 90 % a použil sa bez ďalšieho čistenia.

15

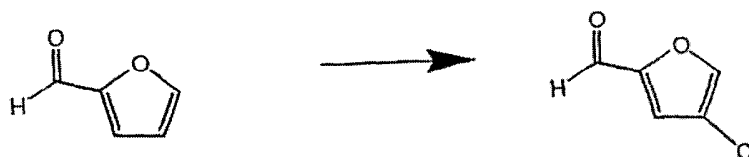
Preparatívny príklad 34.1



20

Aldehyd (3,5 g) a konc. HCl (20 ml) sa spojili a miešali cez noc pri 40 °C. Reakčná zmes sa vliala do studenej vody a extrahovala sa éterom, premyla nasýteným roztokom NaHCO_3 a soľankou, sušila nad bezvodným MgSO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 1,76 g produktu (55 %).

Preparatívny príklad 34.2

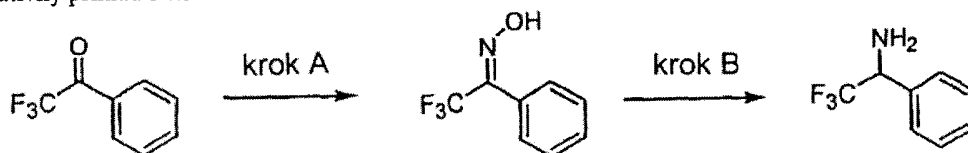


25

Chlór sa vubľával do 100 ml CH_2Cl_2 pri 10 °C. Na aldehyd (3,73 ml) sa nalialo 50 ml CHCl_3 a potom sa ochladili na 0 °C. Po častiach sa pridal AlCl_3 , po ňom uvedený roztok chlóru a nechalo sa miešať pri teplote miestnosti cez noc. Reakčná zmes sa vliala do 150 ml ľadu a 50 ml 3N HCl a miešalo sa 30 min. Organická

vrstva sa premyla soľankou, sušila nad Na_2SO_4 a skoncentrovala vo vákuu. Surový produkt sa čistil rýchlou stĺpcovou chromatografiou (Hex/EtOAc 40/1), aby poskytol 1,5 g čistého produktu.

Preparatívny príklad 34.3



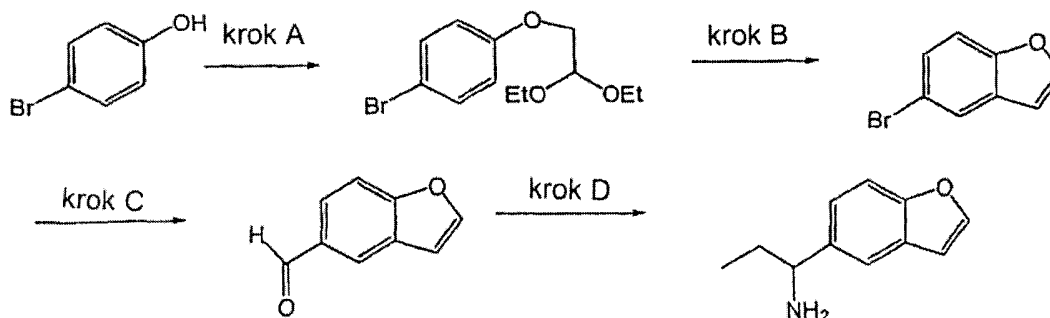
Krok A

Ketón (3,25 g) sa nechal zreagovať podľa postupu, opísaného v preparatívnom príklade 88.2, krok B, aby poskytol oxím (3,5 g, 99 %).

Krok B

Produkt z kroku A (1,2 g) sa miešal s AcOH (3 ml) a Pd/C (10 %, 300 mg) v EtOH (40 ml) pod vodíkovou atmosférou cez noc. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez celit a filtrát sa skoncentroval vo vákuu. Surový materiál sa rozpustil v éteri a premyl 2N NaOH, organická vrstva sa premyla soľankou, sušila Na_2SO_4 a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla produkt (960 mg, 86 %).

Preparatívny príklad 34.4



Krok A

K suspenzii NaH (1,45 g) v DMF (25 ml) pod dusíkovou atmosférou sa pridal *p*-brómfenol (5 g) pri 0 °C. Po 20 min. miešani sa pridal $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$ (5,3 ml) a reakčná zmes sa zahrieva k refluxu cez noc. Roztok sa ochladil a vliadol ľadovej vody (80 ml) a extrahoval sa éterom. Éterová vrstva sa premyla 1N NaOH a soľankou, sušila nad MgSO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 8,4 g surového produktu (100 %).

Krok B

K roztoku produktu z kroku A (8,4 g) v benzéne (50 ml) sa pridala kyselina polyfosforečná (10 g). Zmes sa zahrieva k refluxu 4 h. Reakčná zmes sa ochladila na 0 °C a vliadol ľadovej vody (80 ml) a extrahovala sa éterom. Éterová vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušila MgSO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 4,9 g surového produktu (85 %).

Krok C

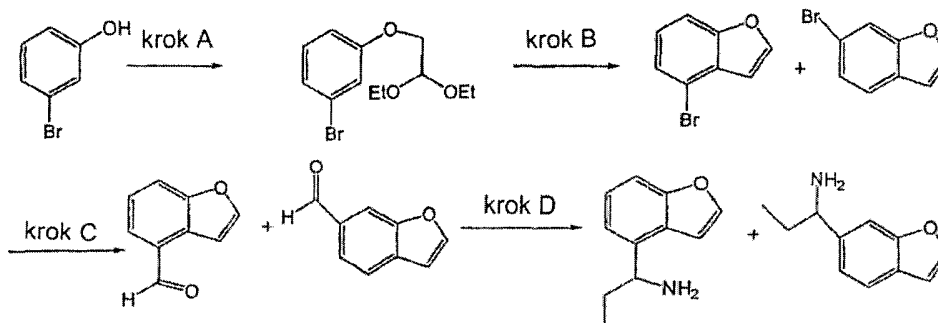
K roztoku produktu z kroku B (2 g) v éteri (20 ml) pri -78 °C sa po kvapkách pridalo *t*-BuLi. Po 20 min. miešani sa po kvapkách pridala DMF (950 mg) a zmes sa miešala pri -25 °C 3 h a potom sa zahrieva na teplotu miestnosti cez noc. Pridal sa nasýtený roztok chloridu amónneho a roztok sa extrahoval éterom. Éterová vrstva sa premyla soľankou, sušila nad MgSO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 980 mg surového produktu (67 %).

Krok D

K roztoku aldehydu (400 mg) v éteri (10 ml) sa pridal $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1M v THF, 3,3 ml) po kvapkách pri 0 °C. Roztok sa miešal pri 0 °C 30 min. a po kvapkách sa pridal EtMgBr (3M v THF, 1,83 ml). Reakčná zmes sa refluxovala cez noc, ochladila na 0 °C, kvenčovala nasýteným roztokom chloridu amónneho a extrahovala éterom. Éter sa miešal s 3N HCl (20 ml), potom sa vodná vrstva alkalizovala NaOH granulami a ex-

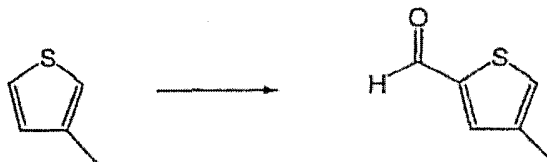
trahovala éterom. Éterová vrstva sa premyla soľankou, sušila MgSO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 220 mg produktu (46 %).

Preparatívny príklad 34.5



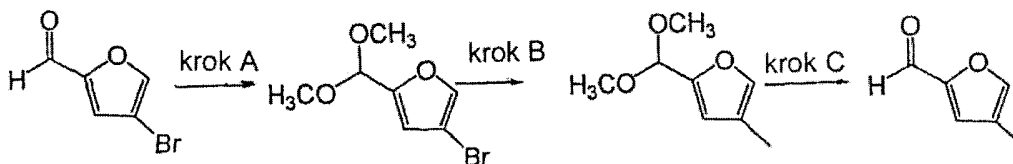
Podľa postupov, opísaných v preparatívnom príklade 34.4, kroky A až D, ale s použitím *m*-brómfenolu (8 g), sa vytvorili oba amíny a oddelili sa preparatívnou platňovou chromatografiou (63 až 65 %, $\text{MH}^+ = 175$).

Preparatívny príklad 34.6



K roztoku 3-metyltiofenu (5 g) v éteri (50 ml) sa po kvapkách pridal roztok *n*-BuLi (1,6M v hexáne, 32 ml). Zmes sa miešala 1,5 h pri teplote miestnosti. Potom sa pridal DMF (5,1 ml) a nechalo sa miešať cez noc. Zmes sa vliala do nasýteného roztoku chloridu amónneho a extrahovala sa éterom. Éterová vrstva sa premyla soľankou, sušila Na_2SO_4 a skoncentrovala vo vákuu. Surový produkt sa čistil rýchlou stĺpcovou chromatografiou (EtOAc/Hex 20 : 1), aby poskytol 5,27 g oleja (84 %).

Preparatívny príklad 34.7



Krok A

K roztoku 4-bróm-2-furaldehydu (4 g) v MeOH (75 ml) sa pridal trimetyl-ortomravčan (3,8 ml). Pridalo sa katalytické množstvo kyseliny *p*-toluénsulfónovej (195 mg) a zmes sa zahrievala k refluxu 3,5 h. Reakčná zmes sa ochladila a pridal sa uhličitan draselný. Zmes sa prefiltrovala cez vrstvu silikagélu. Filtrát sa skoncentroval vo vákuu, rozpustil v CH_2Cl_2 a prefiltroval. Filtrát sa opäť skoncentroval vo vákuu, aby poskytol 4,03 g produktu (80 %).

Krok B

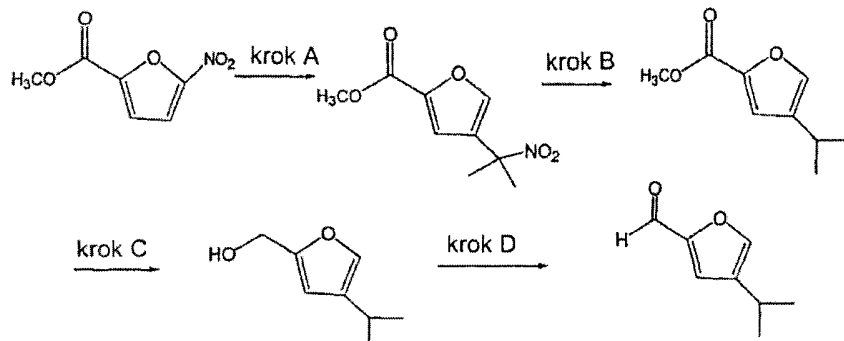
K roztoku produktu z kroku A (2,02 g) v THF (80 ml) pri -78°C sa po kvapkách pridal roztok *n*-BuLi (2,5M v hexánoch, 4,4 ml) a miešal sa 1,5 h. Pridal sa roztok jódmetánu (1,7 ml) a nechalo sa miešať 2,5 h pri -60°C . Chladiaci kúpeľ sa odstránil a pridal sa nasýtený roztok chloridu amónneho a nechal sa miešať 10 min. Vrstvy sa oddelili a organická vrstva sa premyla soľankou, sušila nad Na_2SO_4 a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 1,34 g surového produktu.

Krok C

Produkt z kroku B (1,43 g) sa rozpustil v acetóne (50 ml) a pôsobilo sa naň katalytickým množstvom kyseliny *p*-toluénsulfónovej (80 mg). Zmes sa zahrievala k refluxu 2 h. Reakčná zmes sa ochladila a pridal sa

tuhý uhlíčitán draselný. Zmes sa prefiltrovala cez vrstvu silikagélú a filtrát sa skoncentroval vo vákuu, aby poskytol 1,246 g surového produktu.

Preparatívny príklad 34.8



Krok A

K miešanému roztoku *tert*-butoxidu draselného (2,5 g) v HMPA (20 ml) sa po kvapkách pridal 2-nitropropán (2 ml). Po 5 min. sa k zmesi pridal roztok metyl-5-nitro-2-furoátu (3,2 g) v HMPA (8 ml) a miešala sa 16 h. Pridala sa voda a vodná zmes sa extrahovala EtOAc. EtOAc vrstva sa premyla vodou, sušila MgSO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. Surový materiál sa čistil rýchlou stĺpcovou chromatografiou (Hex/EtOAc, 6 : 1), aby poskytol 3,6 g produktu (90 %).

Krok B

K roztoku produktu z kroku A (3,6 g) v toluéne (16 ml) sa pridal hydrid tributylcínú (5,4 ml) a po ňom AIBN (555 mg). Zmes sa zahrieva na 85 °C 3,5 h. Po ochladení sa zmes oddelila rýchlou stĺpcovou chromatografiou (Hex/EtOAc, 7 : 1), aby poskytla 2,06 g produktu (73 %).

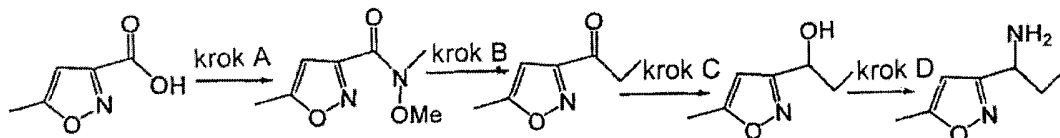
Krok C

K roztoku produktu z kroku B (2,05 g) v THF (60 ml) pri 0 °C sa pridal roztok LAH (1M v éteri, 12,8 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 30 min. Pridávali sa voda a 1M NaOH, kým sa nevytvoril precipitát, zriedilo sa EtOAc, miešalo sa 30 min. a potom sa filtrovalo cez vrstvu celitu. Organický filtrát sa skoncentroval vo vákuu, aby poskytol 1,56 g produktu (93 %).

Krok D

K roztoku produktu z kroku C (2,15 g) v CH₂Cl₂ (100 ml) sa pridal Dess-Martinovo oxidačné činidlo (7,26 g) v CH₂Cl₂ (45 ml) a miešalo sa 30 min. Zmes sa zriedila éterom (200 ml). Organická vrstva sa premyla 1N NaOH, vodou a soľankou, sušila MgSO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla olej a tuhú látku. Tento materiál sa extrahoval éterom a prefiltroval. Z filtrátu čiastočne vykryštalizovala tuhá látka, prefiltrovala sa zasa a filtrát sa skoncentroval vo vákuu, aby poskytol 2,19 g produktu.

Preparatívny príklad 34.9



Krok A

K roztoku karboxylovej kyseliny (5 g) v CH₂Cl₂ (400 ml) pri 0 °C sa pridal N(OCH₃)CH₃·HCl (11,5 g), DEC (15,1 g), HOBt (5,3 g) a NMM (43 ml) a miešali sa 14 h. Zmes sa zriedila CH₂Cl₂ (100 ml) a organická vrstva sa premyla 10 % HCl, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušila nad Na₂SO₄ a skoncentrovala sa vo vákuu, aby poskytla 5,74 g surového produktu (85 %).

Krok B

K roztoku jódetánu (0,56 ml) v éteri (5 ml) pri -78 °C sa pridal roztok *t*-BuLi (1,7M v pentáne, 8,3 ml) po kvapkách. Zmes sa zahrieva na teplotu miestnosti 1 h a preniesla sa do 100 ml banky s okrúhlym dnom s

produktom z kroku A (1 g) v THF (12 ml) pri -78°C . Zmes sa miešala pri -78°C 1 h a pri 0°C ďalšie 2 h. Po kvapkách sa pridala 1M HCl, po nej CH_2Cl_2 . Vrstvy sa oddelili a organická vrstva sa premyla soľankou, sušila nad Na_2SO_4 a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 620 mg produktu (76 %).

5 Krok C

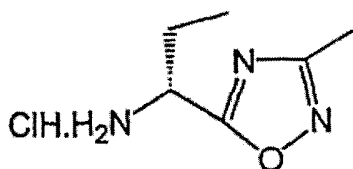
K roztoku produktu z kroku B (620 mg) v THF/MeOH (10 : 1) pri 0°C sa pridala NaBH_4 (250 mg) v jednej dávke. Zmes sa miešala cez noc pri 0°C , skoncentrovala vo vákuu a surový materiál sa rozpustil v CH_2Cl_2 a premyl 1N NaOH a soľankou, sušil Na_2SO_4 a skoncentroval vo vákuu, aby poskytol 510 mg produktu.

10

Krok D

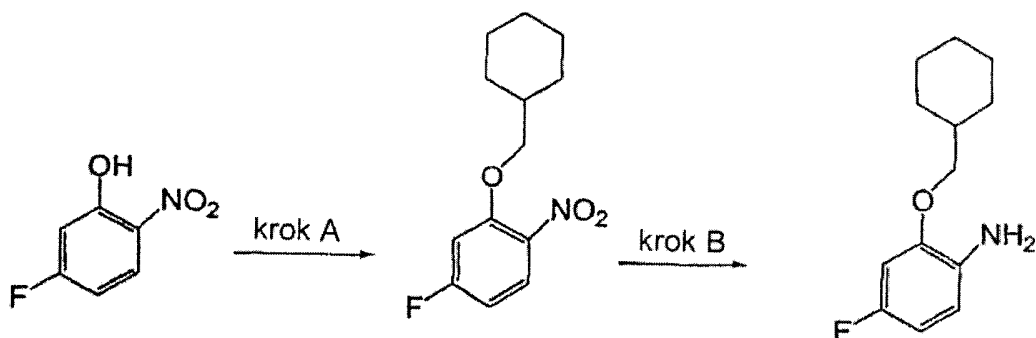
Uvedený materiál sa nechal zreagovať postupmi, opísanými v preparatívnom príklade 75.75, kroky B a C, aby poskytol 170 mg aminového produktu (28 %).

15 Preparatívny príklad 34.10



Uvedený amín sa pripravil analogicky k postupom, ktoré sú opísané v patente WO96/22997, str. 56, ale s použitím etylglycínu namiesto benzylglycínu v DCC kondenzácii.

20 Preparatívny príklad 34.11



K nitrozlučenine (3,14 g) a cyklohexylmetanolu (1,14 g) v THF (50 ml) sa pridala PPH_3 (4,72 g) a ochladili sa na 0°C . Po kvapkách sa pridala diizopropyl-azadikarboxylát (3,15 ml) a nechalo sa miešať cez noc. Reakčná zmes sa skoncentrovala vo vákuu a čistila sa rýchlou stĺpcovou chromatografiou (Hex/EtOAc, 30 : 1), aby poskytla produkt (3,3 g), ktorý sa preniesol priamo do nasledujúceho kroku.

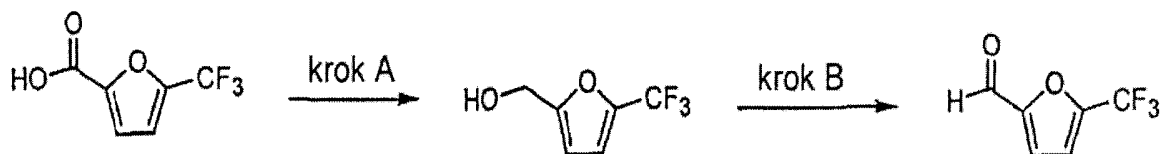
25

Krok B

K produktu z kroku A (3,3 g) v EtOH (50 ml) sa pridalo 10 % Pd/C (1,7 g) pod vodíkovou atmosférou pri 379,17 kPa (55 psi) a nechalo sa miešať cez noc. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez celit a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 3,2 g produktu.

30

Preparatívny príklad 34.12



Krok A

Roztok kyseliny (2 g) v éteri (20 ml) sa pridal po kvapkách k suspenzii LiAlH_4 (350 mg) v éteri (15 ml) pri 0 °C. Roztok sa refluxoval 3 h a miešal pri teplote miestnosti cez noc. Pridal sa 5 % KOH a reakčná zmes sa prefiltrovala, extrahovala éterom, sušila MgSO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla produkt (1,46 g, 79 %, $\text{MH}^+ = 166$).

Krok B

K roztoku uvedeného alkoholu (1,46 g) v CH_2Cl_2 pri teplote miestnosti sa po častiach pridalo Dess-Martinovo činidlo (5,6 g) a jedna kvapka vody a nechalo sa miešať cez víkend pri teplote miestnosti. Pridal sa 10 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ a miešalo sa 20 min., extrahovalo sa CH_2Cl_2 , premylo nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, sušilo Na_2SO_4 a skoncentrovalo vo vákuu, aby vzniklo 1,1 g produktu (76 %).

Preparatívny príklad 34.13



Uvedená zlúčenina sa pripravila postupom, opísaným v EP patente 0 555 153 A1.

Preparatívny príklad 34.14

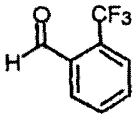
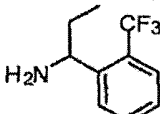
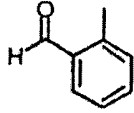
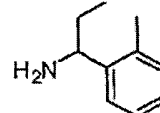
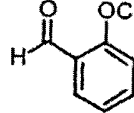
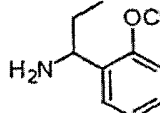
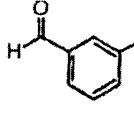
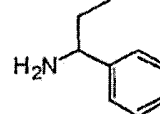
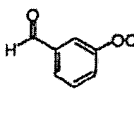
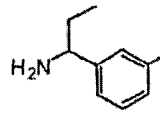
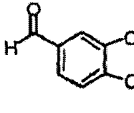
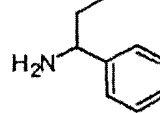
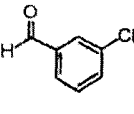
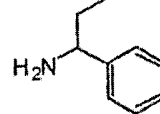
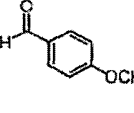
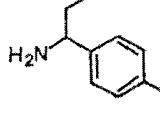
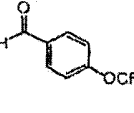
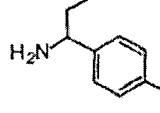
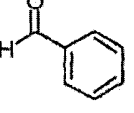
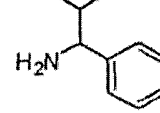
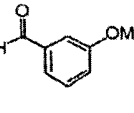
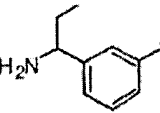


Uvedený aldehyd (500 mg) sa nechal zreagovať podľa postupu, opísaného v preparatívnom príklade 13.4, krok A, aby poskytol 372 mg produktu (76 %).

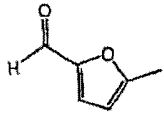
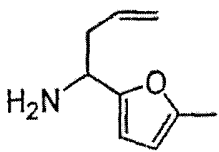
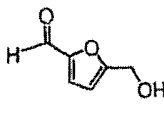
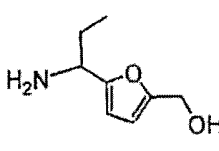
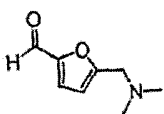
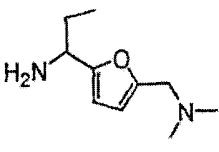
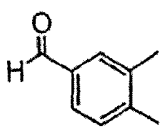
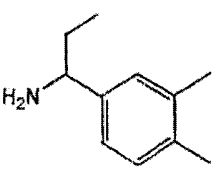
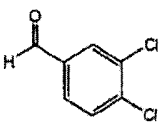
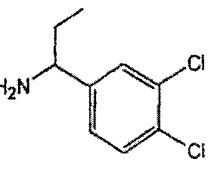
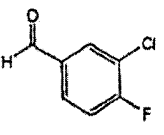
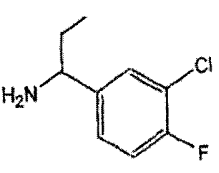
Preparatívne príklady 35 až 51.20

Podľa postupu, opísaného v preparatívnom príklade 34, ale s použitím komerčne dostupných aldehydov a Grignardových činidiel, uvedených v tabuľke ďalej, sa získali uvedené aminové produkty.

Preparatívny príklad	Aldehyd	Grignardovo činidlo	Amin	1. Výťažok (%) 2. MH^+
35		EtMgBr		1. 65 2. 154
36		EtMgBr		1. 75 2. 180
37		EtMgBr		1. 78 2. 170

38		EtMgBr		1. 34 2. 204
39		EtMgBr		1. 68 2. 150
40		EtMgBr		1. 40 2. 220
41		EtMgBr		1. 73 2. 154
42		EtMgBr		1. 52 2. 220
43		EtMgBr		1. 55 2. 180
44		EtMgBr		1. 20 2. 204
45		EtMgBr		1. 80 2. 166
46		EtMgBr		1. 35 2. 220
47		<i>i</i> -PrMgBr		1. 20 2. 150
48		EtMgBr		1. 77 2. $[M-NH_2]^+ = 149$

49		EtMgBr		1. 77 2. 172
50		EtMgBr		1. 78 2. $[M-NH_2]^+ = 147$
51		EtLi		1. 10 2. 116
51.2		EtMgBr		1. 37 2. 161
51.3		EtMgBr		1. 63 2. 216
51.4		EtMgBr		1. 71 2. 228
51.5		EtMgBr		1. 89 2. 168
51.6		EtMgBr		1. 20 2. 228
51.8		EtMgBr		1. 36 2. 222

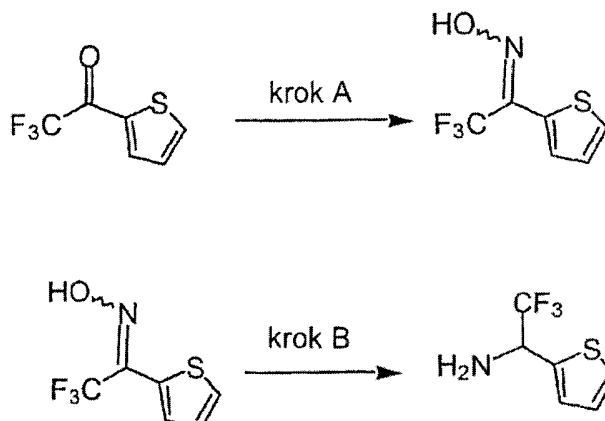
51.10				1. 95 2. 152,1
51.11		EtMgBr		1. 61 2. 138,1 MH ⁺ -H ₂ O
51.12		EtMgBr		1. 70 2. 184,1
51.18		EtMgBr		1. 42 2. 147 [M-NH ₂] ⁺
51.19		EtMgBr		1. 67 2. 204
51.20		EtMgBr		1. 33 2. 188

Preparatívne príklady 51.25 až 51.31

Podľa postupu, opísaného v príklade 34, ale s použitím komerčne dostupných aldehydov a Grignardových činidiel, uvedených v tabuľke ďalej, sa získali aminové produkty.

Preparativny príklad	Aldehyd	Grignardovo činidlo	Amin	1. Výťažok (%)
51.25		EtMgBr		20
51.26				77
51.27	(34.2) 	EtMgBr		51
51.28	(78.1) 			56
51.29	(78.1) 			54
51.30	(34.12) 	EtMgBr		80
51.31				10

Preparatívny príklad 52



Krok A

- 5 Zmes 2-(trifluóracetyl)-tiofénu (2 ml, 15,6 mmol), hydroxylamín hydrochloridu (2,2 g, 2 ekv.), diizopropyletylamínu (5,5 ml, 2 ekv.) a MeOH (50 ml) sa miešala pri refluxe 48 až 72 h, potom sa skoncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa zriedil EtOAc, premyl 10 % KH_2PO_4 a sušil nad Na_2SO_4 (bezvodým). Filtrácia a skoncentrovanie poskytli požadovaný oxím (2,9 g, 96 %), ktorý sa použil priamo v kroku B bez ďalšieho čistenia.

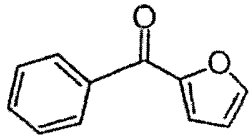
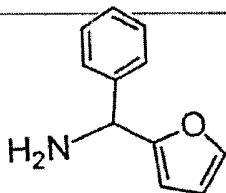
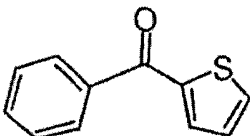
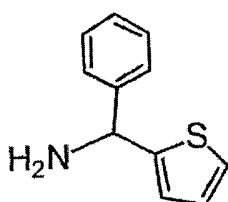
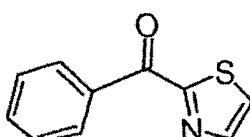
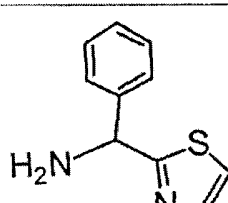
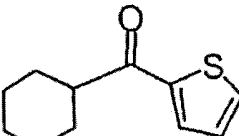
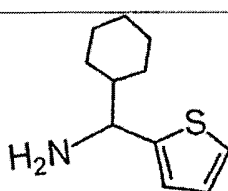
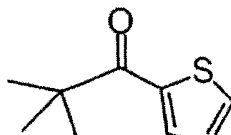
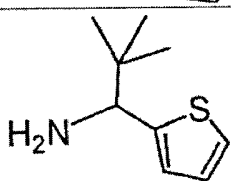
10 Krok B

- K zmesi produktu z uvedeného kroku A v TFA (20 ml) sa pridal Zn prášok (3 g, 3 ekv.) po častiach v priebehu 30 min. a miešalo sa pri teplote miestnosti cez noc. Tuhá látka sa prefiltrovala a zmes sa redukovala (zmenšila) vo vákuu. Pridal sa vodný roztok NaOH (2M) a zmes sa extrahovala niekoľkokrát CH_2Cl_2 . Organická fáza sa sušila nad bezvodým Na_2SO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala, aby poskytla požadovaný produkt (1,4 g, 50 %).

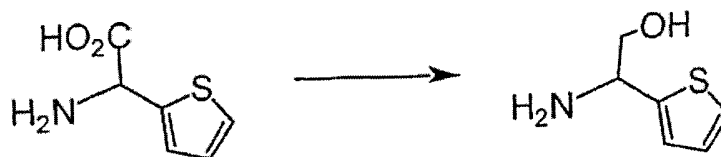
Preparatívne príklady 53 až 61

Podľa postupov, opísaných v preparatívnom príklade 52, ale s použitím komerčne dostupných ketónov, uvedených v tabuľke ďalej, sa získali nasledujúce amíny.

Preparatívny príklad	Ketón	Amin	1. Výťažok (%) 2. MH^+
53			1. 11 2. 128
54			1. 33 2. 142
55			1. 49 2. 156
56			1. 5 2. 154

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

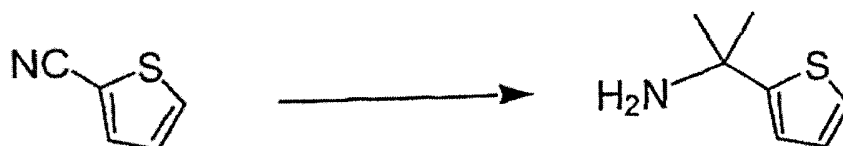
Preparatívny príklad 62



5 K chladenej (0 až 5 °C) suspenzii L-α-(2-tienyl)glycínu (0,5 g) a LiBH₄ (2M v THF, 3,8 ml) v bezvodom THF (10 ml) sa pomaly pridával THF (5 ml) roztok jódu (0,8 g). Po 15 min. miešani pri teplote miestnosti sa zmes miešala pri refluxe cez noc. Po ochladení na teplotu miestnosti sa po kvapkách pridával MeOH, kým neprestal vývoj plynu a po 30 min. sa zmes odparila. Olejovitý zvyšok sa miešal v 20 ml KOH 4 h, zriedil soľankou a extrahoval EtOAc.

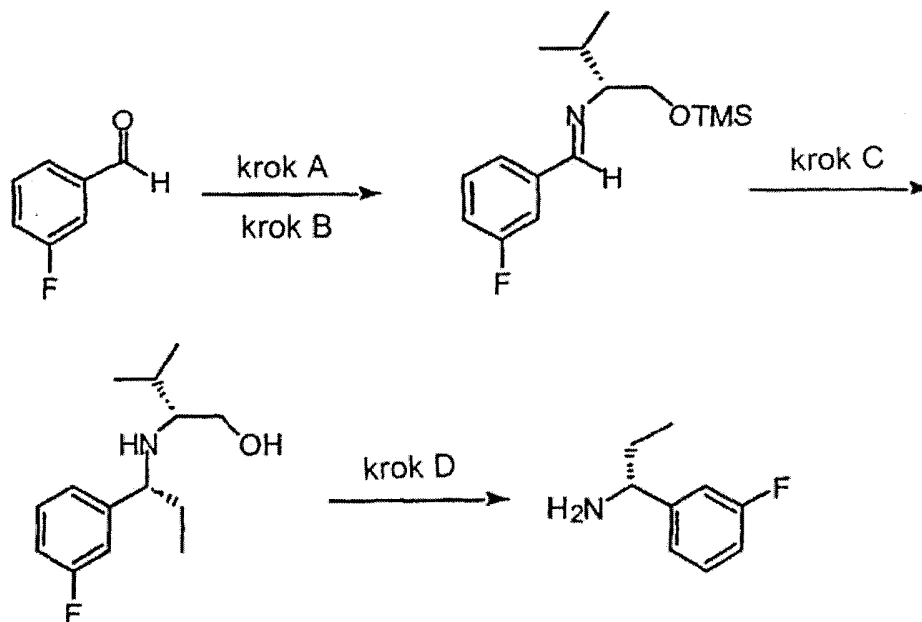
10 Organická fáza sa sušila nad bezvodým MgSO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla surovú zmes. Čistenie rýchlou stĺpcovou chromatografiou (50 % EtOAc/CH₂Cl₂, oxid kremičitý) poskytlo produkt (0,3 g, 63 %, MH⁺ = 144).

15 Preparatívny príklad 63



5 $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ sa sušil pri 140 až 150 °C 22 h. K tejto tuhej látke sa pridal THF (80 ml, bezvodý) a po miešaní 2 h sa suspenzia ochladila na -78 °C a k nej sa pridalo metyllítium v priebehu 30 min. Po miešaní ďalších 30 min. sa pridal 2-tiofénkarbonitril, rozpustený v bezvodom THF (4,5 ml), a výsledná zmes sa miešala ďalšie 4,5 h pri -78 °C. Pridal sa koncentrovaný vodný roztok NH_3 (25 ml) a zmes sa zahriala na teplotu miestnosti a prefiltrovala cez celit. Filtrát sa extrahoval dichlórmetánom, sušil nad bezvodým Na_2SO_4 , prefiltroval a skoncentroval vo vákuu, aby poskytol surovú zmes. Čistenie rýchlou stĺpcovou chromatografiou (5 % MeOH , CH_2Cl_2 , oxid kremičitý) poskytlo požadovaný produkt (1,2 g, 62 %).

Preparatívny príklad 64



Krok A

15 K roztoku (*D*)-valinolu (4,16 g, 40,3 mmol) v CH_2Cl_2 (60 ml) pri 0 °C sa pridal MgSO_4 (20 g), po ktorom nasledovalo pridávanie po kvapkách 3-fluórbenzaldehydu (5,0 g, 40,3 mmol). Heterogénny roztok sa miešal pri 0 °C 2 h a nechal sa zahriať na teplotu miestnosti a miešať cez noc (14 h). Zmes sa prefiltrovala a vysušovalo sa premylo CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Filtrát sa skoncentroval pri zníženom tlaku, aby poskytol 8,4 g (100 %) oleja, ktorý sa vzal do nasledujúceho kroku bez ďalšieho čistenia.

Krok B

20 K roztoku imínu (8,4 g, 40,2 mmol) z kroku A v CH_2Cl_2 (60 ml) pri teplote miestnosti sa pridal Et_3N (6,2 ml, 44,5 mmol), po ktorom nasledovalo pridanie po kvapkách TMSCl (5,7 ml, 44,5 mmol). Zmes sa miešala 6 h pri teplote miestnosti, po čom sa precipitát, ktorý sa vytvoril, odfiltroval a premyl CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Spojený filtrát sa skoncentroval pri zníženom tlaku a vložil sa do Et_2O /hexánu (1 : 1/150 ml). Precipitát sa odfiltroval a filtrát sa skoncentroval pri zníženom tlaku, aby poskytol 10,1 g (89 %) chráneného imínu ako olej. Tento materiál sa vzal do nasledujúceho kroku bez ďalšieho čistenia.

Krok C

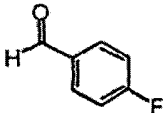
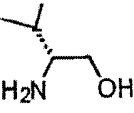
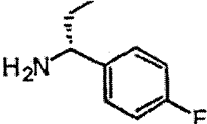
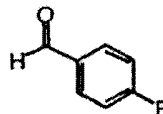
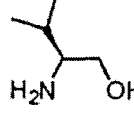
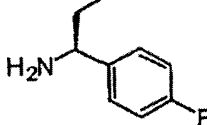
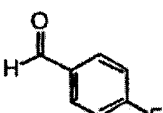
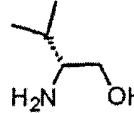
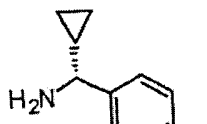
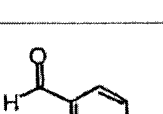
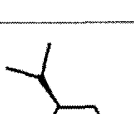
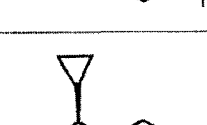
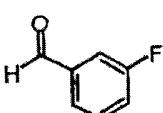
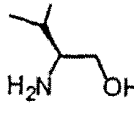
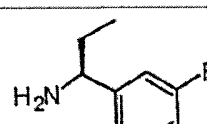
30 K roztoku EtLi (4,0 g, 25,6 mmol) v Et_2O (40 ml) pri -78 °C sa pridalo *t*-BuLi (30,1 ml, 51,2 mmol, 1,7M v pentáne) a zmes sa miešala 10 min. Zmes sa zahriala na teplotu miestnosti, miešala 1 h a opätovne sa ochladila na -40 °C. Roztok imínu (6,0 g, 21,4 mmol) z kroku B v Et_2O (30 ml) sa pridal po kvapkách cez pridávací lievnik, aby vznikla svetlooranžová zmes. Reakčná zmes sa miešala 1,5 h pri -40 °C, potom sa pridala 3M HCl (50 ml) a zmes sa nechala zahriať na teplotu miestnosti. Pridala sa voda (50 ml) a vrstvy sa oddelili. Vodná vrstva sa extrahovala Et_2O (2 x 30 ml) a organické vrstvy sa spojili a odstránili. Vodná vrstva sa ochladila na 0 °C a opatrne sa na ňu pôsobilo tuhými NaOH granulami, kým sa nedosiahlo $\text{pH} = 12$. Vodná vrstva sa extrahovala Et_2O (3 x 30 ml) a spojené vrstvy sa premyli soľankou (1 x 30 ml). Organická vrstva sa sušila (Na_2SO_4), prefiltrovala a skoncentrovala pri zníženom tlaku, aby poskytla 4,8 g (94 % výťažok) amínu ako olej. Tento materiál sa vzal surový do nasledujúceho kroku bez ďalšieho čistenia.

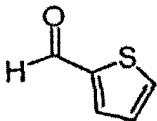
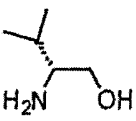
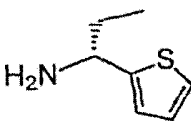
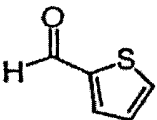
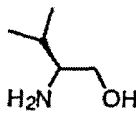
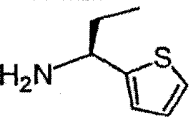
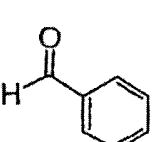
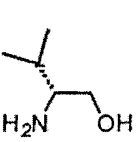
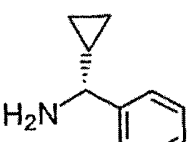
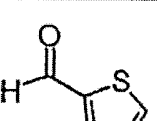
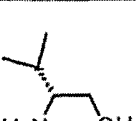
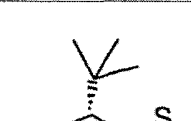
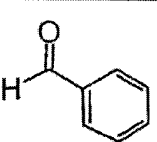
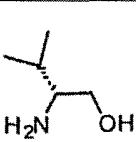
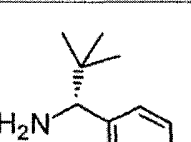
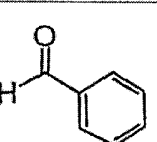
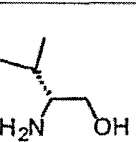
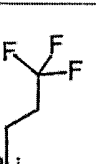
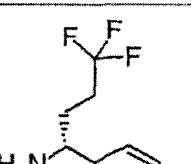
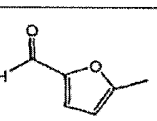
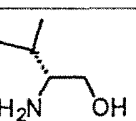
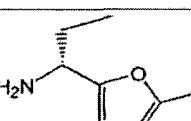
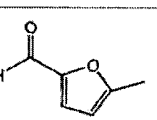
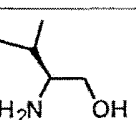
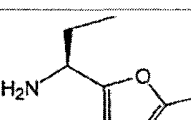
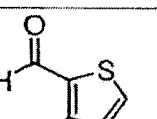
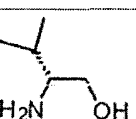
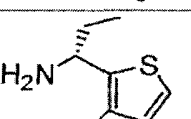
Krok D

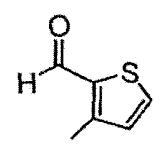
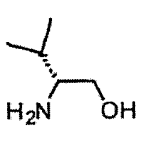
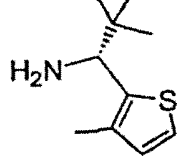
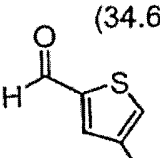
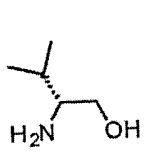
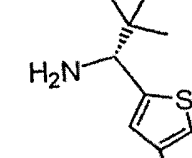
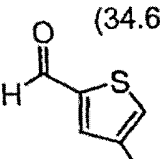
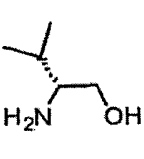
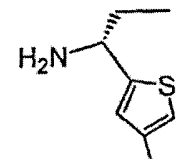
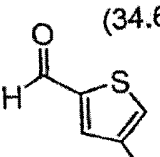
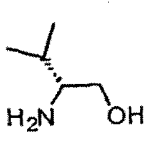
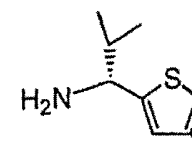
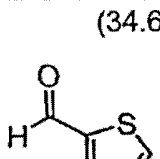
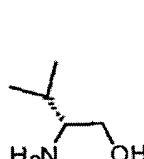
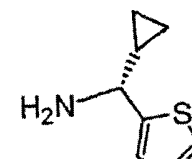
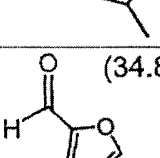
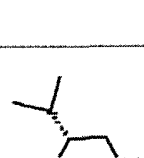
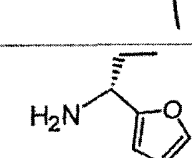
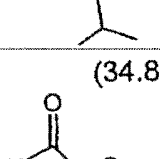
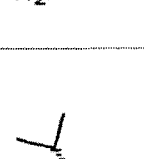
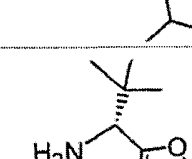
- 5 K roztoku amínu (4,5 g, 18,8 mmol) z kroku C v MeOH (80 ml) pri teplote miestnosti sa pridal MeNH₂ (25 ml, 40 % vo vode), po ktorom nasledovalo pridanie roztoku H₃IO₆ (14,0 g, 61,4 mmol) v H₂O (25 ml). Heterogénna zmes sa miešala 1,5 h (kým sa nezistilo pomocou TLC, že reakcia je dokončená) a precipitát sa odfiltraval. Výsledný filtrát sa zriedil vodou (50 ml) a zmes sa extrahovala Et₂O (4 x 60 ml). Spojené organické vrstvy sa skoncentrovali na objem ~ 30 ml, po čom sa pridala 3M HCl (75 ml). Zmes sa miešala cez noc (12 h pri teplote miestnosti), po čom sa zmes skoncentrovala na odstránenie prchavých zložiek. Vodná vrstva sa extrahovala Et₂O (3 x 40 ml) a organické vrstvy sa odstránili. Vodná vrstva sa ochladila na 0 °C a opatrne sa na ňu pôsobilo tuhými NaOH granulami, kým sa nedosiahlo pH ~ 12. Vodná vrstva sa extrahovala Et₂O (3 x 60 ml) a spojené organické vrstvy sa sušili (MgSO₄). Organická vrstva sa skoncentrovala pri zníženom tlaku, aby poskytla 2,8 g (97 % výťažok) požadovaného amínu ako olej [MH⁺ 154]. Pomocou ¹H NMR sa dokázalo, že táto zlúčenina má čistotu > 85 % a použila sa surová v následnom kondenzačnom kroku.

Preparatívne príklady 65 až 75.10

- 15 Podľa postupu, opísaného v preparatívnom príklade 64, ale s použitím komerčne dostupných aldehydových, aminoalkoholových a organolitných reakčných činidiel, uvedených v tabuľke ďalej, sa získali v tabuľke ďalej uvedené opticky čisté aminové produkty.

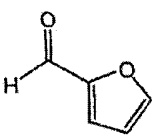
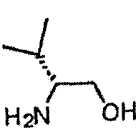
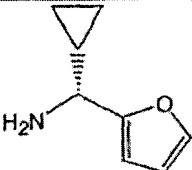
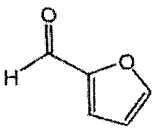
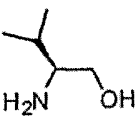
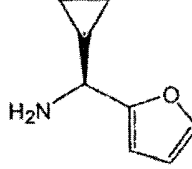
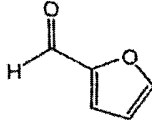
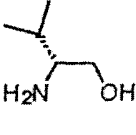
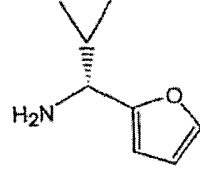
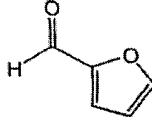
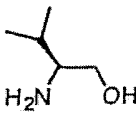
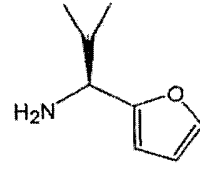
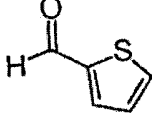
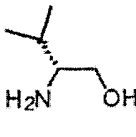
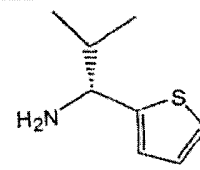
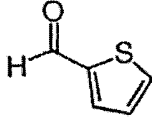
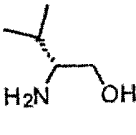
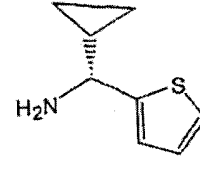
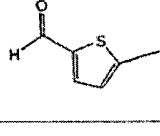
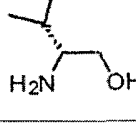
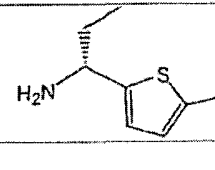
Prep. príklad	Aldehyd	Aminoalkohol	Organo-lítium	Produkt	1. Výťažok (%) 2. MH ⁺
65			EtLi		1. 62 2. 154
66			EtLi		1. 70 2. 154
67					1. 54 2. 166
68					1. 67 2. 166
69			EtLi		1. 67 2. 154

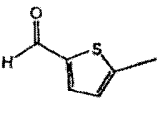
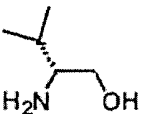
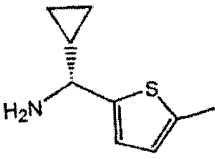
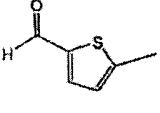
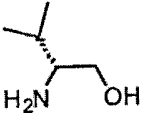
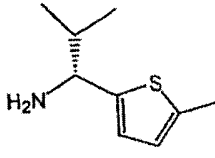
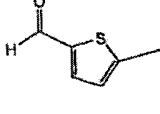
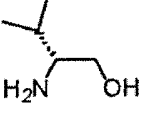
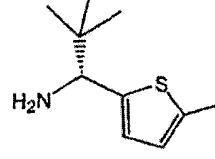
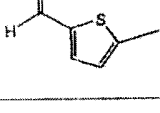
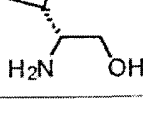
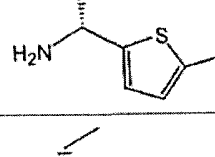
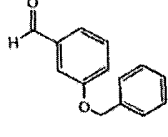
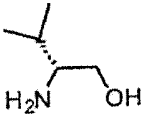
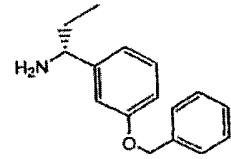
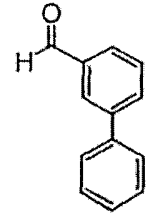
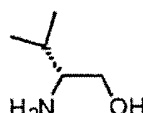
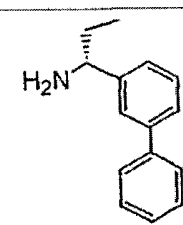
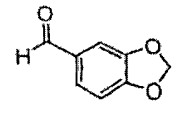
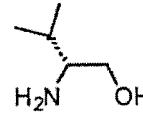
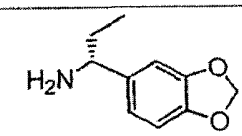
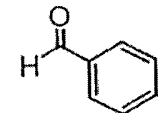
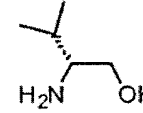
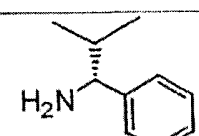
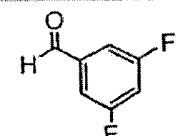
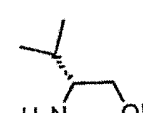
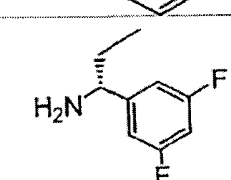
70			EtLi		1. 42 2. 142
71			EtLi		1. 36 2. 142
72					1. 62 2. 148
73			<i>t</i> -BuLi		1. 27 2. 256
74			<i>t</i> -BuLi		1. 15 2. 164
75					1. 7 2. 204
75.1			EtLi		1. 65 2. 123 [M-NH ₂] ⁺
75.2			EtLi		1. 62 2. 123 [M-NH ₂] ⁺
75.3			EtLi		1. 93 2. 139 [M-NH ₂] ⁺

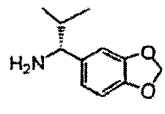
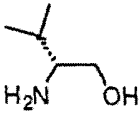
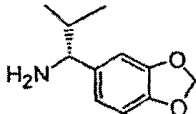
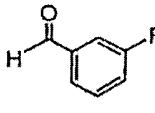
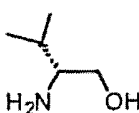
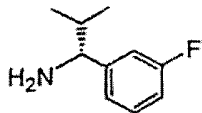
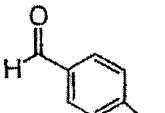
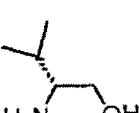
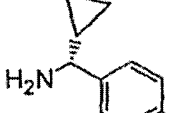
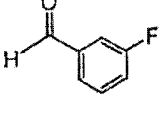
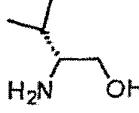
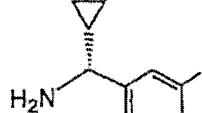
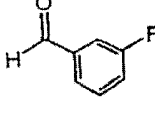
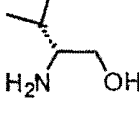
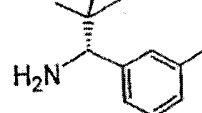
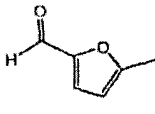
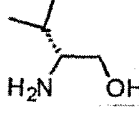
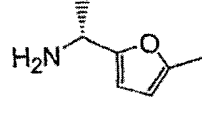
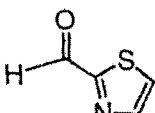
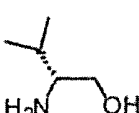
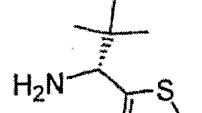
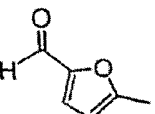
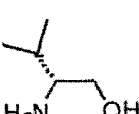
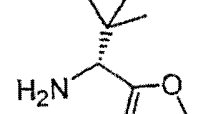
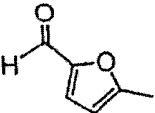
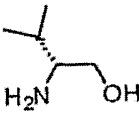
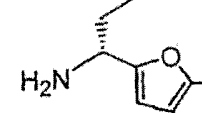
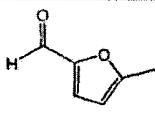
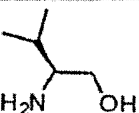
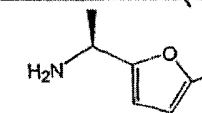
75.4			<i>t</i> -BuLi		1. 50 2. 167 [M-NH ₂] ⁺
75.5	(34.6) 		<i>t</i> -BuLi		1. 48 2. 167 [M-NH ₂] ⁺
75.6	(34.6) 		EtLi		1. 97 2. 139 [M-NH ₂] ⁺
75.7	(34.6) 		<i>i</i> PrLi		1. 87 2. 153 [M-NH ₂] ⁺
75.8	(34.6) 				1. 94 2. 151 [M-NH ₂] ⁺
75.9	(34.8) 		EtLi		1. 75 2. 151 [M-NH ₂] ⁺
75.10	(34.8) 		<i>t</i> -BuLi		1. 30 2. 179 [M-NH ₂] ⁺

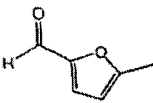
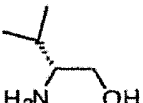
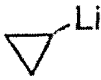
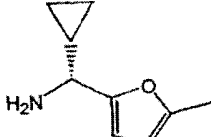
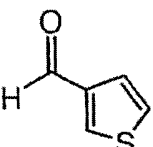
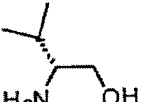
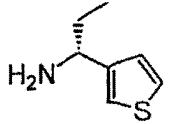
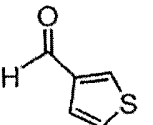
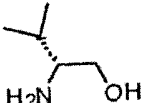
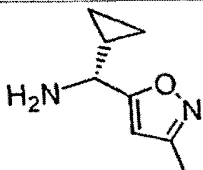
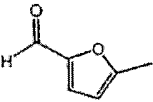
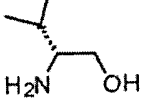
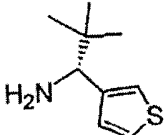
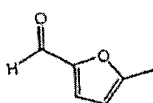
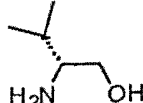
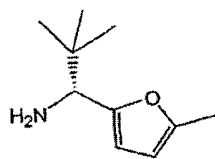
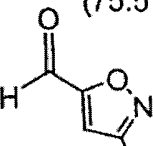
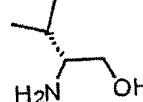
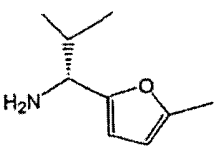
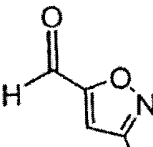
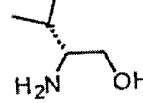
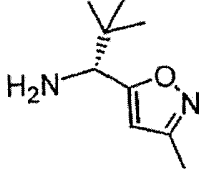
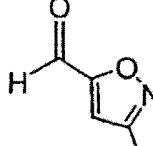
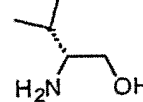
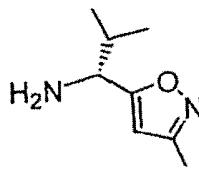
Preparatívne príklady 75.11 až 75.59

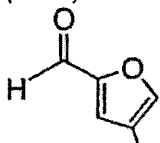
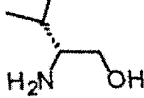
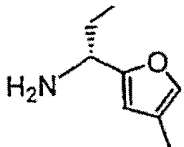
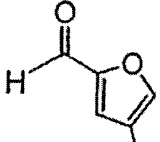
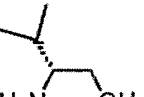
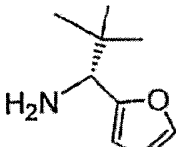
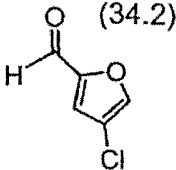
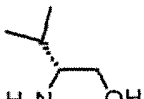
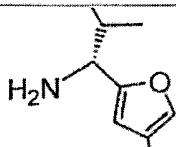
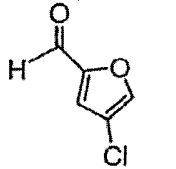
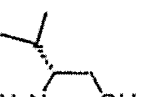
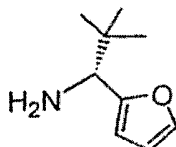
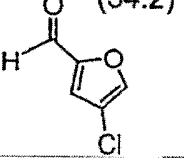
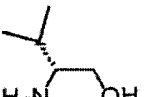
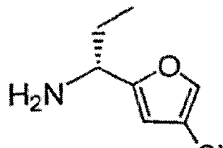
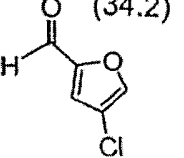
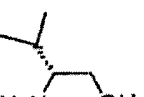
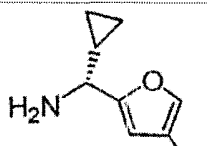
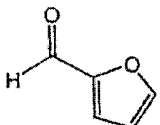
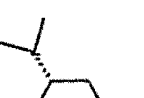
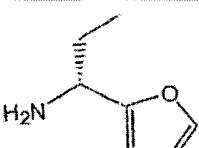
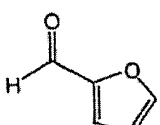
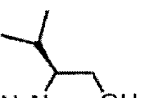
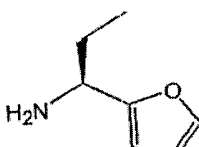
- 5 Postupom, uvedeným v preparatívnom príklade 64, ale s použitím pripravených alebo komerčne dostupných aldehydov, aminoalkoholov a organolitných reakčných činidiel v tabuľke, uvedenej ďalej, a nesúcich surový amín, získali sa opticky čisté aminové produkty, uvedené v tabuľke ďalej.

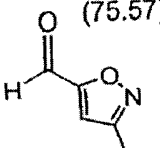
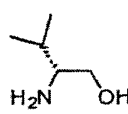
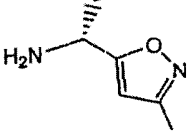
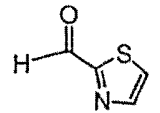
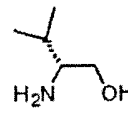
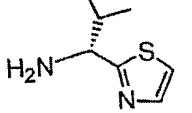
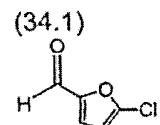
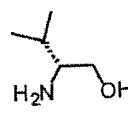
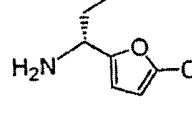
Prep. príklad	Aldehyd	Amino-alkohol	Organo-lítium	Produkt	1. Výťažok (%)
75.11					52
75.12					50
75.13					57
75.14					54
75.15					58
75.16					61
75.17					72

75.18					68
75.19			iPrLi		77
75.20			t-BuLi		15
75.21			MeLi		50
75.22			EtLi		23
75.24			EtLi		20
75.27			EtLi		65
75.28			iPrLi		61
75.29			EtLi		90

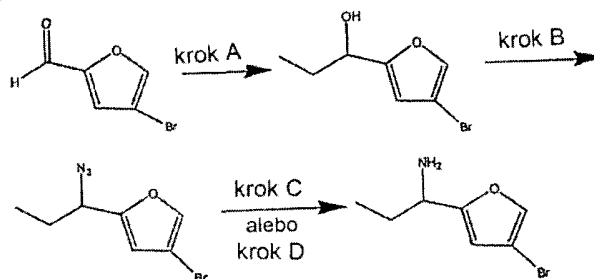
75.30			iPrLi		62
75.31			iPrLi		43
75.32					50
75.33					50
75.34			t-BuLi		51
75.35			MeLi		51
75.36			t-BuLi		57
75.37			t-BuLi		60
75.38			EtLi		73
75.39			MeLi		48

75.41					52
75.42			EtLi		40
75.43			<i>t</i> -BuLi		20
75.44			<i>t</i> -BuLi		79
75.45			<i>i</i> PrLi		55
75.46	(75.57) 		<i>t</i> -BuLi		39
75.47	(75.57) 		<i>i</i> PrLi		55
75.48	(75.57) 				34

75.49	(34.7) 		EtLi		61
75.50	(34.7) 		<i>t</i> -BuLi		25
75.51	(34.2) 		iPrLi		33
75.52	(34.2) 		<i>t</i> -BuLi		30
75.53	(34.2) 		EtLi		39
75.54	(34.2) 				38
75.55			EtLi		64
75.56			EtLi		46

75.57			EtLi		62
75.58			iPrLi		24
75.59			EtLi		70

Preparatívny príklad 75.75



5 Krok A

K roztoku aldehydu (2,5 g) v éteri (50 ml) sa pri 0 °C pridal po kvapkách EtMgBr (4,56 ml). Heterogénna zmes sa miešala 2 h pri 0 °C a potom sa vyliala do kadičky s nasýteným roztokom chloridu amónneho (25 ml), ľadom a CH₂Cl₂ (30 ml). Po miešaní tejto dvojfázovej zmesi 10 min. sa organická vrstva oddelila, premyla soľankou, sušila nad Na₂SO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla produkt (2,41 g, 95 %).

Krok B

K roztoku alkoholu z uvedeného kroku A (1 g) v toluéne pri teplote miestnosti sa pridal DPPA. Zmes sa ochladila na 0 °C a pridal sa DBU a nechala sa miešať 12 h pri teplote miestnosti. Vrstvy sa oddelili a organická vrstva sa premyla vodou, 1N HCl a sušila sa nad Na₂SO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. Čistilo sa preparatívnou platňovou chromatografiou (hexán/EtOAc 20/1), aby vznikol produkt (840 mg, 75 %).

Krok C

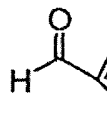
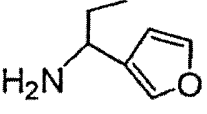
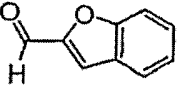
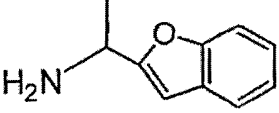
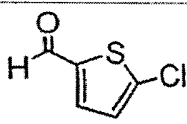
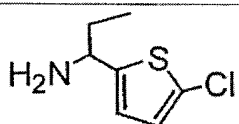
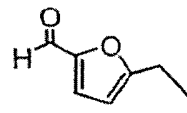
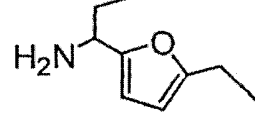
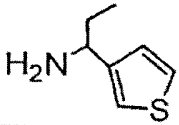
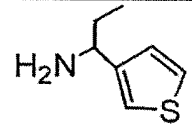
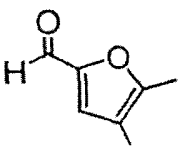
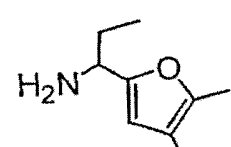
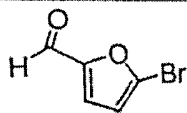
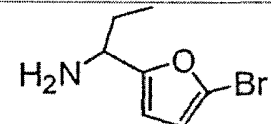
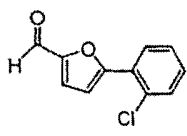
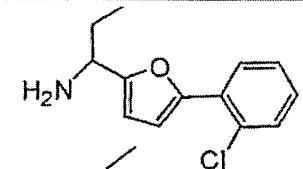
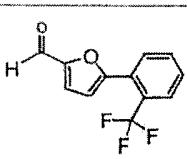
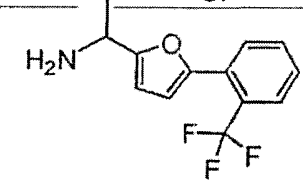
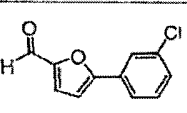
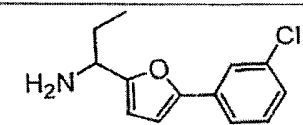
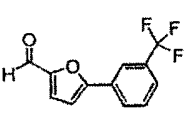
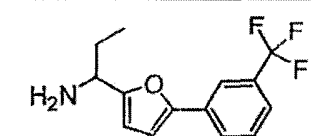
K roztoku azidu (730 mg) z uvedeného kroku B v THF (7 ml) sa pridal PPh₃ (1 g). Heterogénny roztok sa miešal 12 h, potom sa pridala voda (1, 5 ml). Zmes sa refluxovala cez noc, ochladila na teplotu miestnosti a skoncentrovala vo vákuu. K zvyšku sa pridali éter a 1N HCl. Vodná vrstva sa ochladila na 0 °C, alkalizovala NaOH granulami a extrahovala éterom. Éterová vrstva sa sušila nad MgSO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby vznikol produkt (405 mg, 62 %).

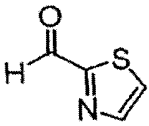
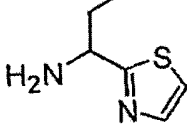
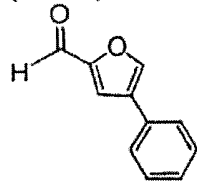
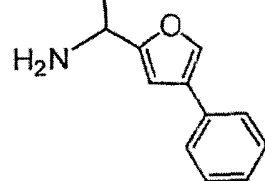
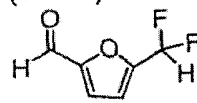
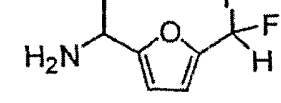
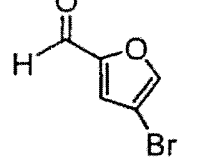
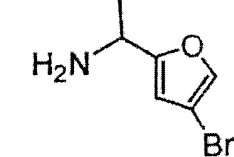
25 Krok D

K roztoku azidu v THF pri -10 °C sa po častiach pridal LiAlH₄. Heterogénny roztok sa miešal pri teplote miestnosti 1 h a potom sa refluxoval 4 h. Roztok sa ochladil na 0 °C a k reakčnej zmesi sa pridali voda, 2M NaOH a éter. Zmes sa prefiltrovala cez celitovú vrstvu. Na filtrát sa pôsobilo 3N HCl. Vodná vrstva sa ochladila na 0 °C, alkalizovala NaOH granulami a extrahovala éterom. Éterová vrstva sa sušila nad MgSO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby vznikol produkt.

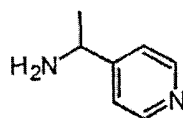
Preparatívne príklady 75.76 až 75.90

Postupom, podobným postupu z preparatívneho príkladu 75.75, a s použitím naznačeného postupu redukcie sa získali nasledujúce amíny.

Prep. příklad	Aldehyd	Krok redukce	Produkt	Výtěžok (%)
75.76		D		43
75.77		C		36
75.78		D		32
75.79		C		42
75.80		D		56
75.81		D		35
75.82		C		13
75.83		C		42
75.84		C		39
75.85		C		26
75.86		C		25

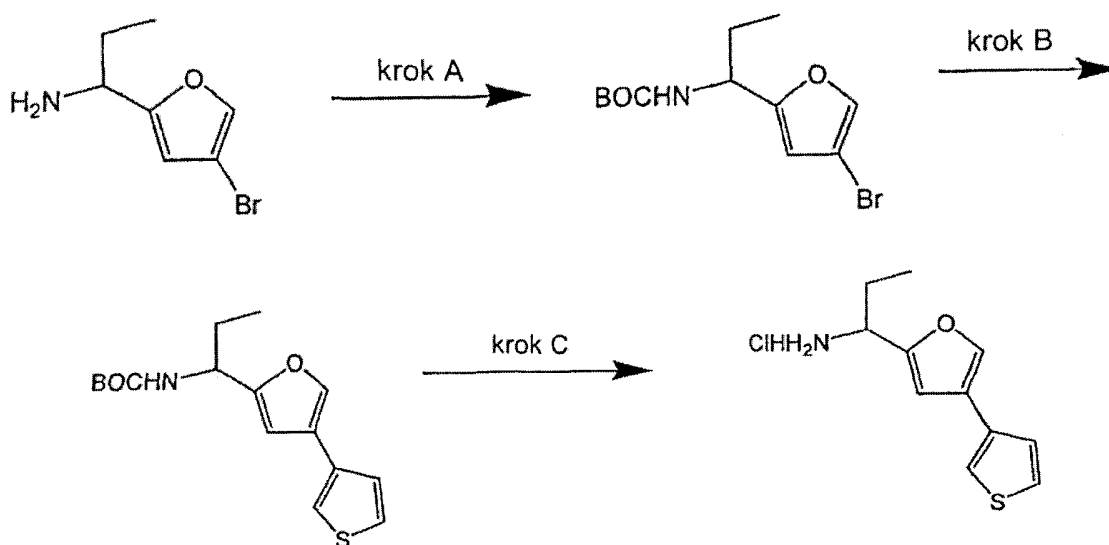
75.87		C		14
75.88	(34.14) 	C		49
75.89	(34.13) 	C		34
75.90		C		44

Preparatívny príklad 76



- 5 Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobov, predtým opísaných v J. Med. Chem. 39, 3319-3323, 1996.

Preparatívny príklad 76.1



10

Krok A

K roztoku aminu z preparatívneho príkladu 75.90 (2,22 g) v CH_2Cl_2 (50 ml) pri 0 °C sa pridal TEA (3,03 ml), po čom nasledoval BOC_2O (2,85 g). Heterogénna zmes sa nechala miešať pri teplote miestnosti cez noc. K

reakčnej zmesi sa pridala 10 % kyselina citrónová a vrstvy sa oddelili. Organická vrstva sa premyla nasýteným hydrogenuhličitanom sodným, soľankou a sušila sa nad Na_2SO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. Surový materiál sa čistil rýchlou stĺpcovou chromatografiou (Hex/EtOAc 10 : 1), aby poskytol 2,7 g oleja (81 %).

5

Krok B

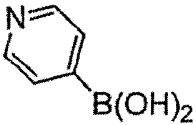
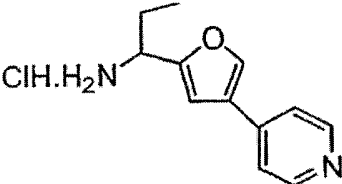
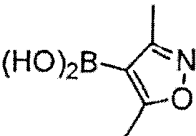
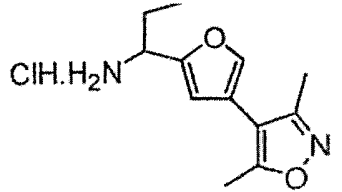
Podľa postupu z preparatívneho príkladu 13.4, krok A, ale s použitím produktu z uvedeného kroku A (450 mg) a kyseliny 3-tiofénborónovej (284 mg) sa pripravil produkt (325 mg, 71 %).

10 Krok C

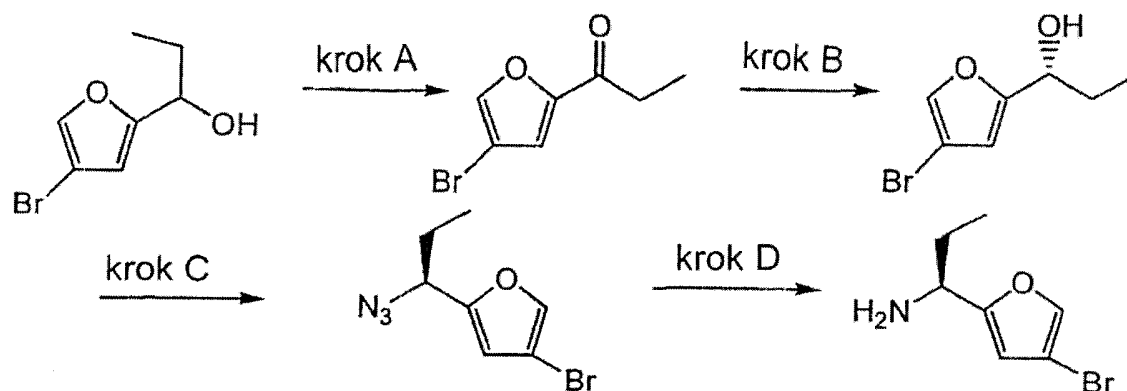
K produktu z kroku B (325 mg) sa pridala 4M HCl v dioxáne (1,31 ml) a nechala sa miešať 1 h. Reakčná zmes sa skoncentrovala vo vákuu a vložila sa do CH_2Cl_2 a opäť skoncentrovala vo vákuu. Tento postup sa opakoval 5-krát, aby vznikla polotuhá látka (89 %).

15 Preparatívne príklady 76.2 až 76.3

Podľa postupov, opísaných v preparatívnom príklade 76.1, ale s použitím komerčne dostupných borónových kyselín sa pripravili uvedené amíny.

Prep. príklad	Kyselina borónová	Produkt	Výťažok (%)
76.2			70
76.3			35

20 Preparatívny príklad 76.10



Krok A

25 Produkt z preparatívneho príkladu 75.75, krok A (2,5 g) sa nechal zreagovať cez preparatívny príklad 13.11, krok B, aby poskytol ketón (1,93 g, 78 %).

Krok B

- 5 K roztoku ketónu z uvedeného kroku A (500 mg) v THF (5 ml) pri 0 °C sa po kvapkách pridal *S*-2-metyl-CBS-oxazaborolidín (0,98 ml), po čom nasledoval $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1,48 ml). Zmes sa miešala pri 0 °C 2 h a nechala sa zahriať na teplotu miestnosti a miešať cez noc. Zmes sa ochladila na 0 °C a pôsobilo sa na ňu MeOH (10 ml). Po miešaní 20 min. sa reakčná zmes skoncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa rozpustil v CH_2Cl_2 a premyl 1M HCl, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vodou a soľankou, sušil nad Na_2SO_4 , prefiltroval a skoncentroval vo vákuu. Surový materiál sa čistil preparatívnou platňovou chromatografiou (Hex/EtOAc 4 : 1), aby poskytol 650 mg oleja (89 %).

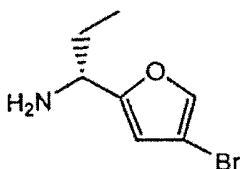
10 Krok C

Chirálny alkohol z uvedeného kroku B sa nechal zreagovať cez preparatívny príklad 75.75, krok B, aby poskytol azid.

Krok D

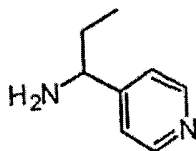
- 15 Azid z uvedeného kroku C sa nechal zreagovať cez preparatívny príklad 75.75, krok C, aby poskytol amínový produkt.

Preparatívny príklad 76.11



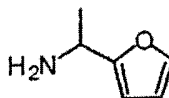
- 20 Požadovaná zlúčenina sa pripravila ako v preparatívnom príklade 76.10, ale s použitím *R*-2-metyl-CBS-oxazaborolidínu v kroku B.

Preparatívny príklad 77



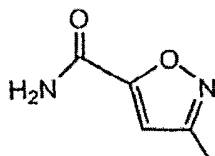
- 25 Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobov, predtým opísaných v J. Med. Chem. 39, 3319-3323, 1996.

Preparatívny príklad 78



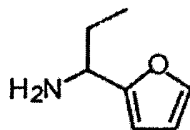
- 30 Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobov, predtým opísaných v Chem. Pharm. Bull. 39, 181-183, 1991.

Preparatívny príklad 78.1



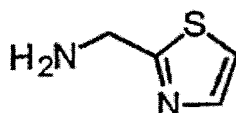
- 35 Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobov, predtým opísaných v J. Organometallic Chem. 567, 31-37, 1998.

Preparatívny príklad 79



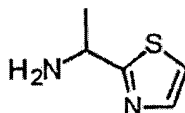
Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobov, predtým opísaných v Chem. Pharm. Bull. 39, 181-183, 1991.

Preparatívny príklad 80



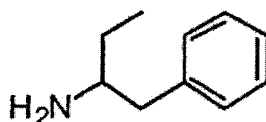
Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobov, predtým opísaných v a) Synthesis 1987, 998-1001, b) Synthesis 1996, 641-646 a c) J. Med. Chem. 34, 2176-2186, 1991.

Preparatívny príklad 81



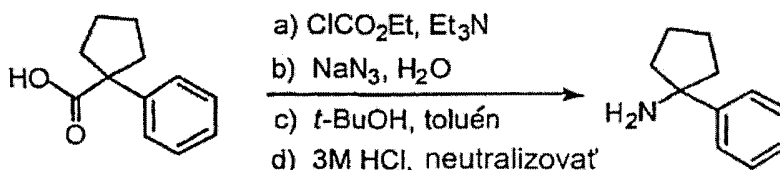
Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobov, predtým opísaných v a) Synthesis 1987, 998-1001, b) Synthesis 1996, 641-646 a c) J. Med. Chem. 34, 2176-2186, 1991.

Preparatívny príklad 82



Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobov, predtým opísaných v J. Med. Chem. 31, 2176-2186, 1988.

Preparatívny príklad 83



K roztoku karboxylovej kyseliny (1,5 g, 7,89 mmol) v H₂O/acetóne (1 : 10/ celkove 12 ml) pri 0 °C sa pridal Et₃N (1,43 ml, 10,3 mmol), potom nasledovalo pridanie etylchlórmravčanu (0,83 ml, 8,68 mmol). Výsledná zmes sa miešala 30 min., potom sa po kvapkách pridal roztok NaN₃ (0,77 g, 11,8 mmol) v H₂O (2 ml). Výsledná heterogénna zmes sa miešala 1 h pri 0 °C, potom sa pridali studená voda (5 ml) a Et₂O (10 ml). Vrstvy sa oddelili a vodná vrstva sa extrahovala Et₂O (2 x 10 ml). Organické vrstvy sa spojili, pridal sa toluén (20 ml) a organické vrstvy sa sušili (MgSO₄) a skoncentrovali pri zníženom tlaku na objem 20 ml. Pridal sa *t*-BuOH (5 ml) a zmes sa refluxovala 12 h. Zmes sa skoncentrovala pri zníženom tlaku a surový zvyšok sa vložil do 3M HCl (30 ml) a zahrievan sa k refluxu 12 h. Zmes sa ochladila na teplotu miestnosti a extrahovala Et₂O (3 x 15 ml). Vodná vrstva sa ochladila na 0 °C pridávali sa tuhé NaOH granuly, kým sa nedosiahlo pH ~ 12. Vodná vrstva sa extrahovala Et₂O (3 x 30 ml) a spojené organické vrstvy sa sušili (MgSO₄) a skoncentrovali pri zníženom tlaku, aby poskytli 0,78 g (61 % výťažok) oleja [MH⁺ 162]. Tento materiál sa použil bez ďalšieho čistenia.

Preparatívny príklad 84



Zodpovedajúci cyklopropylový analóg sa pripravil podľa postupu, opísaného v preparatívnom príklade 83.

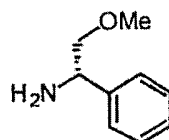
5

Preparatívny príklad 85



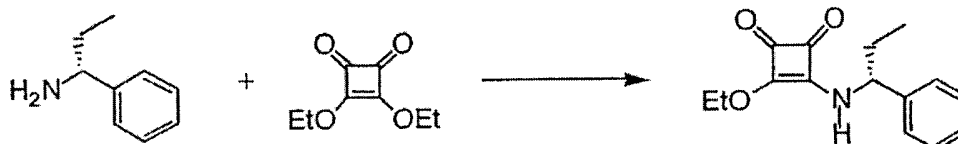
Zodpovedajúci cyklohexylový analóg sa pripravil podľa postupu, opísaného v preparatívnom príklade 83.

10 Preparatívny príklad 86



Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobov, predtým opísaných v J. Org. Chem. **43**, 892-898, 1978.

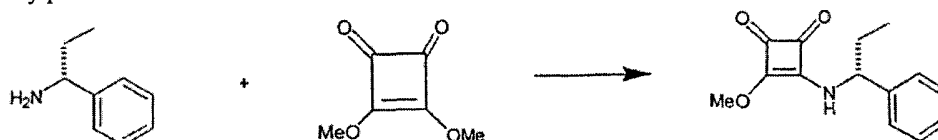
15 Preparatívny príklad 87



Zmes (*R*)-(+)-fenylpropanolamínu (8,2 g), 3,4-dietoxy-3-cyklobutén-1,2-diónu (10 g) a absolútneho EtOH (75 ml) sa miešala pri 0 až 25 °C 12 h. Filtrácia a skoncentrovanie filtrátu poskytli sirup, ktorý sa zmrazil v mrazničke, aby vznikla tuhá látka. Triturácia tejto tuhej látky s dietyléterom poskytli požadovaný produkt (10,5 g, 71 %, $MH^+ = 260$).

20

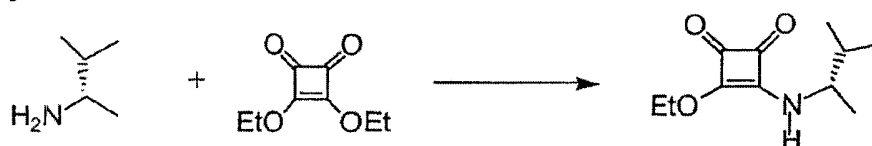
Preparatívny príklad 87.1



(*R*)-1-Fenylpropylamín (4,82 ml) a 3,4-dimetoxi-3-cyklobutén-1,2-dión (5,03 g) sa spojili v MeOH (40 ml) a miešali sa cez noc. Reakčná zmes sa skoncentrovala vo vákuu a čistila sa rýchlou stĺpcovou chromatografiou (MeOH/ CH_2Cl_2 , 1 : 40), aby poskytla 2,75 g produktu (31 %, $MH^+ = 246$).

25

Preparatívny príklad 88

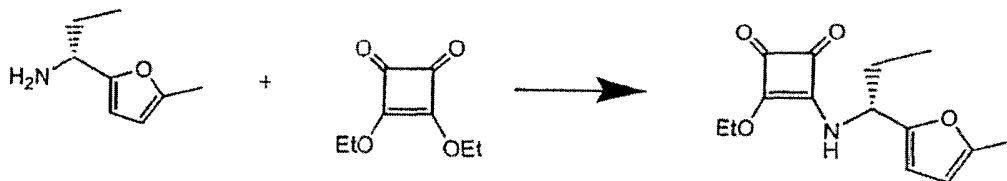


Zmes (*S*)-(+)-3-metyl-2-butyllamínu (3,0 g), 3,4-dietoxy-3-cyklobutén-1,2-diónu (5 g) a absolútneho EtOH (100 ml) sa miešala pri 0 až 25 °C 12 h. Filtrácia a skoncentrovanie filtrátu poskytli sirup, ktorý solidi-

30

fikoval pri zriedení Et₂O. Triturácia tejto tuhej látky s dietyléterom poskytli požadovaný produkt ako tuhú látku (4,4 g, 72 %, MH⁺ = 212).

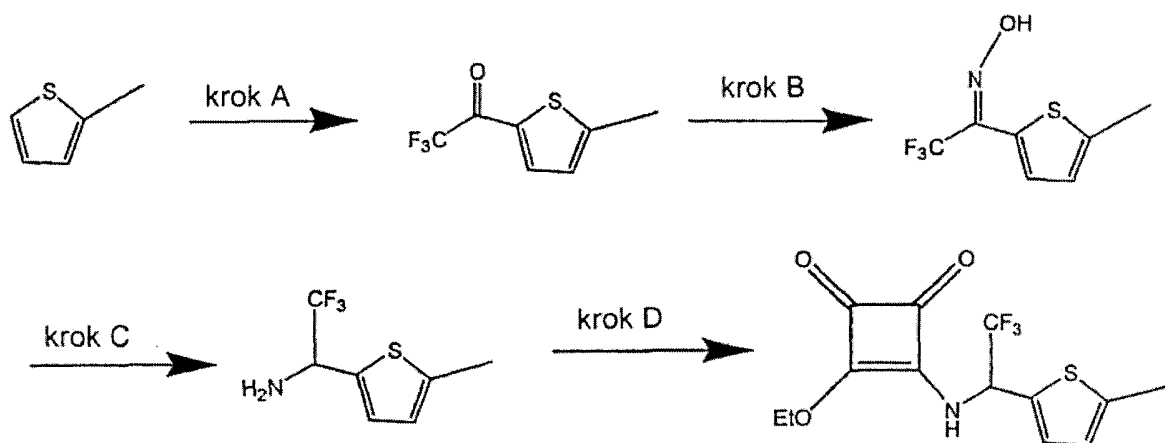
Preparatívny príklad 88.1



5

Zmes amínu z preparatívneho príkladu 75.1 (370 mg), 3,4-dietoxy-3-cyklo-butén-1,2-diónu (0,39 ml) a absolútneho EtOH (5 ml) sa miešala pri teplote miestnosti cez noc. Čistenie preparatívnou platňovou chromatografiou (3 % EtOH/CH₂Cl₂) poskytlo požadovaný produkt (263 mg, 37 %).

10 Preparatívny príklad 88.2



Krok A

2- Metyltiofén (3 g) sa rozpustil v THF a ochladil na -40 °C. Po kvapkách sa pridalo *N*-butyllítium (2,5M v hexáne, 12,24 ml) a nechalo sa miešať pri -40 °C 30 min. Pridal sa CuBr·(CH₃)₂S (6,29 g) a nechal sa zahriať na -25 °C, keď sa pridali trifluóracetanhydrid (4,32 ml). Reakčná zmes sa miešala pri -15 °C cez víkend. Reakčná zmes sa kvenčovala nasýteným roztokom chloridu amónneho a extrahovala EtOAc. Organická vrstva sa premyla soľankou, sušila nad MgSO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 4,59 g oleja (78 %).

20

Krok B

Produkt z kroku A (4,58 g), hydroxylamín hydrochlorid (3 g), acetát sodný (4,4 g), EtOH (75 ml) a H₂O (7,5 ml) sa spojili a zahrievali na 75 °C cez noc. Reakčná zmes sa skoncentrovala vo vákuu, vložila do 1N HCl, extrahovala éterom, sušila nad MgSO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 4,58 g produktu (93 %, MH⁺ = 210).

25

Krok C

Produkt z uvedeného kroku B (4,5 g) sa rozpustil v TFA (40 ml) a ochladil na 0 °C. Po častiach sa pridali Zn prášok (4,2 g) a reakčná zmes sa nechala zahriať na teplotu miestnosti a miešať cez noc. Reakčná zmes sa skoncentrovala vo vákuu, vložila do 1N NaOH, extrahovala éterom, sušila nad MgSO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby sa získalo 3,3 g produktu (80 %).

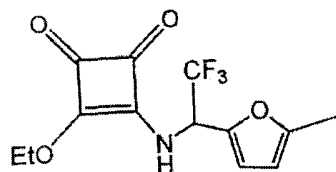
30

Krok D

Produkt z kroku C (526 mg), 3,4-dietoxy-3-cyklobutén-1,2-dión (0,4 ml) a absolútny EtOH (10 ml) sa miešali pri teplote miestnosti cez noc. Čistenie preparatívnou platňovou chromatografiou (10 % EtOAc/Hex) poskytlo 178 mg produktu (21 %, MH⁺ = 320).

35

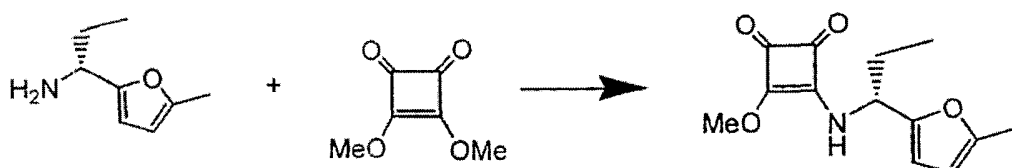
Preparatívny príklad 88.3



Postupom, podobným tomu, ktorý je opísaný v preparatívnom príklade 88.2, ale namiesto toho s použitím 2-metylfuránu, sa pripravil uvedený cyklo-buténdiónový medziprodukt.

5

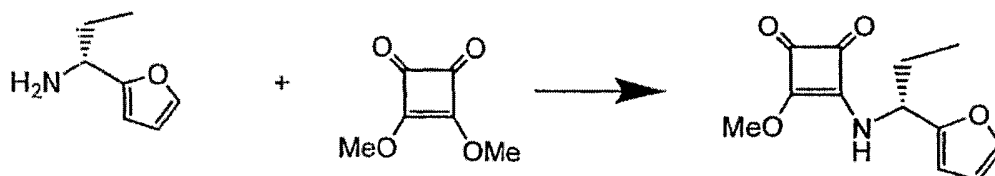
Preparatívny príklad 88.4



10

Amin z preparatívneho príkladu 75.1 (973 mg) a dimetoxyskvarát (870 mg) sa rozpustili v MeOH (20 ml) a miešali sa 3 dni. Reakčná zmes sa skoncentrovala vo vákuu a čistila rýchlou stĺpcovou chromatografiou (MeOH/CH₂Cl₂, 1 %), aby poskytla 325 mg produktu (19 %, MH⁺ = 249,8).

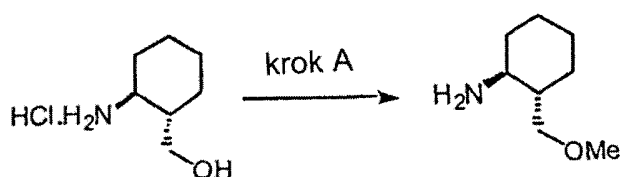
Preparatívny príklad 88.5



15

Amin z preparatívneho príkladu 75.9 (323 mg) a dimetoxyskvarát (426 mg) sa rozpustili v MeOH (10 ml) a miešali sa cez víkend. Reakčná zmes sa skoncentrovala vo vákuu a čistila rýchlou stĺpcovou chromatografiou (MeOH/CH₂Cl₂, 1 : 20), aby poskytla 407 mg produktu (57 %, MH⁺ = 235,8).

Preparatívny príklad 89

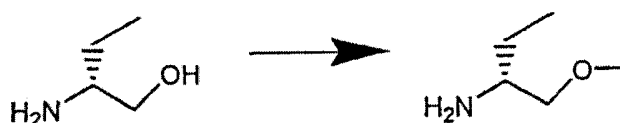


20

K roztoku KH (0,45 g, 11,3 mmol) v THF (15 ml) sa pri teplote miestnosti po častiach pridal amin hydrochlorid (0,85 g, 5,1 mmol), aby vznikla heterogénna reakčná zmes. Táto zmes sa nechala stáť cez noc (12 h) a po kvapkách sa pridal MeI (0,32 ml, 5,1 mmol). Zmes sa miešala 6 h, potom sa zmes opatrne vyliala do studenej soľanky (125 ml). Zmes sa extrahovala Et₂O (3 x 25 ml) a organické vrstvy sa spojili. Organická vrstva sa sušila (Na₂SO₄), prefiltrovala a skoncentrovala pri zníženom tlaku, aby vznikol surový produkt ako olej. Tento materiál sa preniesol v surovom stave do kondenzačného kroku bez ďalšieho čistenia alebo charakterizácie.

25

Preparatívny príklad 89.1

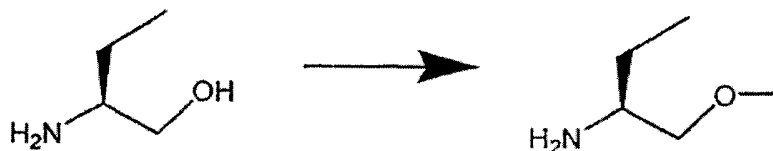


30

K roztoku KH (1,1 g) v THF (20 ml) sa pri teplote miestnosti po kvapkách pridal (*R*)-2-amino-1-butanol (48 ml), aby vznikla heterogénna zmes. Táto zmes sa nechala stáť cez noc (18 h) a potom sa po kvapkách

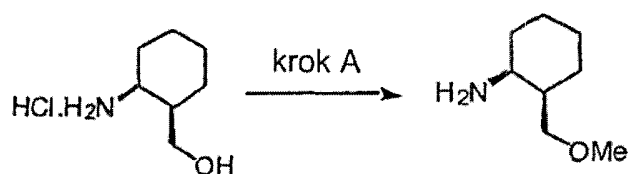
pridal MeI (1,59 ml). Zmes sa miešala 4 h, po ktorých sa pridala soľanka. Extrahovalo sa éterom, sušilo K_2CO_3 , prefiltrovalo a skoncentrovalo vo vákuu, aby vzniklo 1,75 g oleja.

Preparatívny príklad 89.2



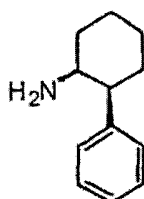
K roztoku KH (1,1 g) v THF (20 ml) sa pri teplote miestnosti po kvapkách pridala (*S*)-2-amino-1-butanol (48 ml), aby vznikla heterogénna zmes. Táto zmes sa nechala stáť cez noc (18 h) a potom sa po kvapkách pridala MeI (1,59 ml). Zmes sa miešala 4 h, po ktorých sa pridala soľanka. Extrahovalo sa éterom, sušilo K_2CO_3 , prefiltrovalo a skoncentrovalo vo vákuu, aby vzniklo 1,75 g oleja.

Preparatívny príklad 90



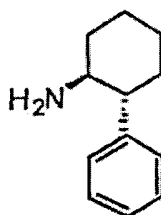
Zodpovedajúci *cis*-analog sa pripravil analogickým spôsobom s využitím postupu, opísaného v preparatívnom príklade 89. Tento materiál sa tiež použil bez ďalšieho čistenia.

Preparatívny príklad 91



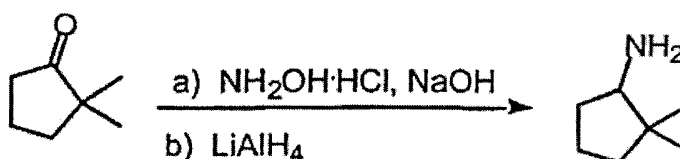
Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobov, predtým opísaných v J. Org. Chem. 52, 4437-4444, 1987.

Preparatívny príklad 92



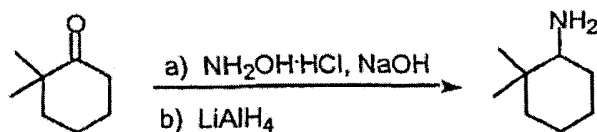
Požadovaná zlúčenina sa pripravila podľa spôsobov, predtým opísaných v Bull. Chem. Soc. Jpn. 35, 11-16, 1962.

Preparatívny príklad 93



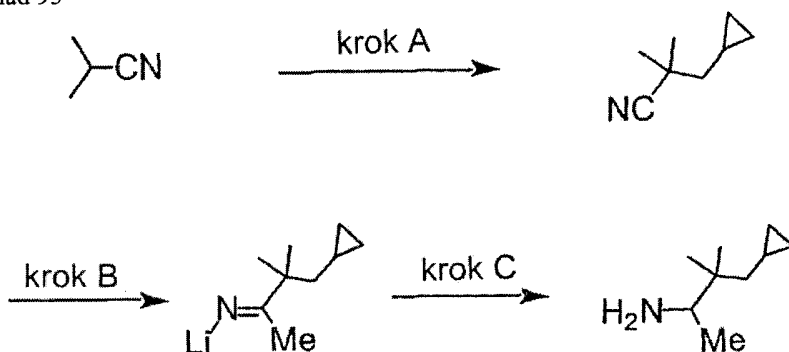
Požadovaný amín sa pripravil zo zodpovedajúceho ketónu podľa štandardných spôsobov, predtým opísaných v a) Synthesis 1987, 998-1001, b) Synthesis 1996, 641-646 a c) J. Med. Chem. 34, 2176-2186, 1991.

Preparatívny príklad 94



Požadovaný amín sa pripravil zo zodpovedajúceho ketónu podľa štandardných spôsobov, predtým opísaných v a) *Synthesis* 1987, 998-1001, b) *Synthesis* 1996, 641-646 a c) *J. Med. Chem.* **34**, 2176-2186, 1991.

Preparatívny príklad 95



Krok A

Hexametyldisilylazid lítý (34 ml, 1M v THF) sa po kvapkách pridal do THF (20 ml) roztoku izobutyronitrilu (2,8 ml) pri teplote -78 °C. Po 40 min. sa pridal cyklo-propylmetylbromid (5 g) a zmes sa zahriala a miešala pri teplote 25 °C cez noc. Po ochladení na 0 °C sa pridala 1M HCl (vod.) a zmes sa extrahovala dietyléterom, sušila nad bezvodým Na₂SO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu pri 0 °C, aby poskytla požadovaný produkt (4,5 g).

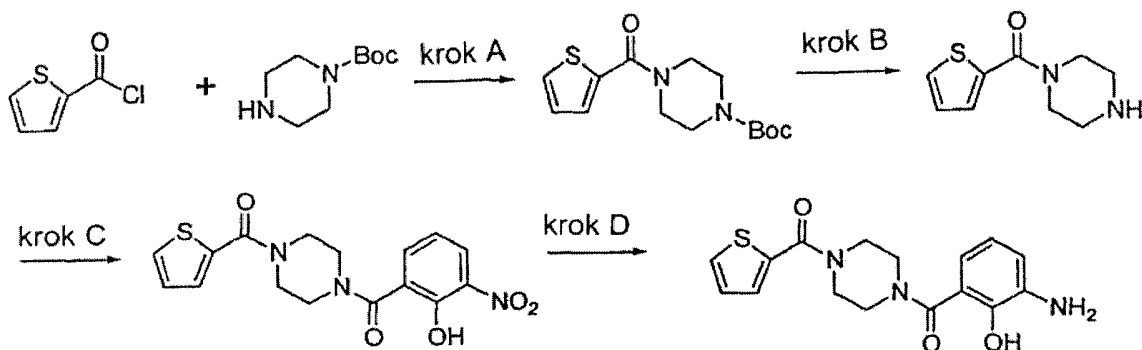
Krok B

K produktu z uvedeného kroku A (1,5 g) v Et₂O (bezvodý) sa pri 0 °C pridalo metyllítium (17 ml, 1,4M v Et₂O). Zmes sa miešala pri 0 až 25 °C cez noc, potom sa zriedila 3M HCl (vod.), extrahovala CH₂Cl₂, sušila nad bezvodým Na₂SO₄, prefiltrovala, skoncentrovala vo vákuu pri 0 °C a použila priamo v kroku C.

Krok C

Produkt z uvedeného kroku B sa pridal k suspenzii NaBH_4 (1,4 g) v izopropanole (50 ml) pri 0 °C, potom sa zmes miešala pri refluxe 8 h a pri teplote miestnosti 48 h. Pridala sa voda a zmes sa miešala 30 min., potom sa extrahovala dietyléterom, sušila nad bezvodým Na_2SO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa zriedil CH_2Cl_2 a extrahoval sa 3M HCl. Organická fáza sa odstránila a vodná fáza sa alkalizovala NaOH (vod.) a extrahovala CH_2Cl_2 . Sušenie nad bezvodým Na_2SO_4 , filtrácia a skoncentrovanie vo vákuu poskytli požadovaný zlúčeninu (0,5 g).

Preparatívny príklad 96



Krok A

2-Tiofénkarbonylchlorid (2,0 ml, 18,7 mmol) sa rozpustil v 100 ml dichlór-metánu. Po pridaní diizopropyletylamínu (4,1 ml, 23,4 mmol) a Boc-piperazínu (3,66 g, 19,7 mmol) sa zmes miešala 4 h pri teplote miestnosti. Výsledná zmes sa dala do vody (500 ml) a okysliť sa 3N HCl na pH ~ 1. Extrakcia dichlórmetánom (2 x 100 ml) a sušenie nad síranom sodným viedli k dostatočne čistému produktu, ktorý sa použil v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) 1,60 (s, 9H), 3,29 (dd, 4H), 3,69 (dd, 4H), 7,23 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

Krok B

Surový materiál z kroku A sa rozpustil v kyseline trifluóroctovej/ dichlór-metáne (75 ml, 4/1). Po miešaní 2 h sa reakčná zmes vložila do 1N hydroxidu sodného (400 ml). Extrakcia dichlórmetánom (2 x 100 ml) a sušenie nad síranom sodným viedli k dostatočne čistému produktu, ktorý sa použil v kroku C bez ďalšieho čistenia. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) 2,81 (dd, 4H), 3,63 (dd, 4H), 7,21 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,82 (d, 1H).

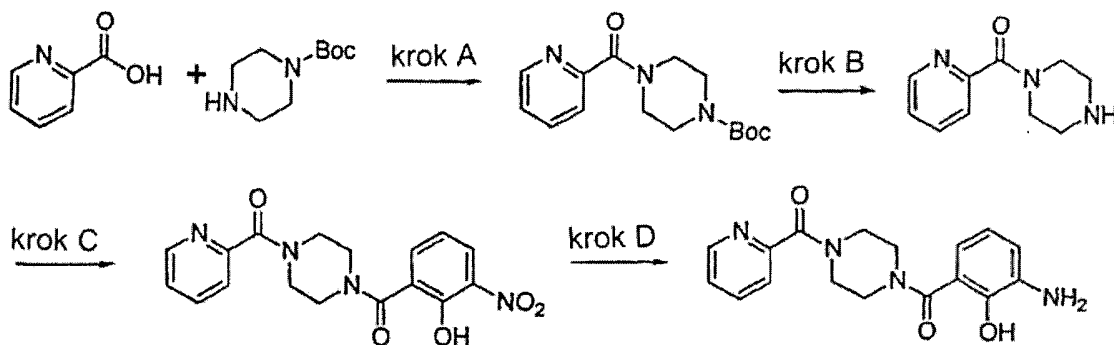
Krok C

Surový materiál (3,50 g, 17,8 mmol) z kroku B sa rozpustil v dichlórmetáne (100 ml). Po pridaní diizopropyletylamínu (18,7 ml, 107 mmol), kyseliny 3-nitro-salicylovej (3,3 g, 18,0 mmol) a PyBrOP (10,4 g, 22,3 mmol) sa výsledná zmes miešala cez noc pri teplote miestnosti predtým, než sa vložila do 1N hydroxidu sodného (200 ml). Extrakcia dichlórmetánom (2 x 200 ml) odstránila všetky PyBrOP vedľajšie produkty. Vodná fáza sa okysliť 3N HCl a následne extrahovala dichlór-metánom (3 x 100 ml). Spojené organické fázy kyselinovej extrakcie sa sušili nad síranom sodným, skoncentrovali a nakoniec čistili stĺpcovou chromatografiou (dichlórmetán/metanol = 10/1), aby poskytli požadovaný produkt (2,31 g, 34 % cez 3 kroky). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) 3,30 až 3,90 (m, 8H), 7,10 až 8,20 (m, dvojité signály v dôsledku E/Z izomérov, 6H), 10,82 (s, 1H).

Krok D

Nitrozlučenina (2,3 g, 6,4 mmol) z kroku C sa rozpustila v metanole (50 ml) a miešala s 10 % Pd/C pod vodíkovou atmosférou cez noc. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez celit a starostlivo premyla metanolom. Nakoniec sa filtrát skoncentroval vo vákuu a čistil stĺpcovou chromatografiou (dichlórmetán/metanol = 10/1), aby poskytol požadovaný produkt (1,78 g, 84 %). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) 3,30 až 3,90 (m, 8H), 7,22 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 10,85 (bs, 1H).

Preparatívny príklad 97



Krok A

Kyselina pikolínová (3,0 g, 24,3 mmol) sa suspendovala v SOCl₂ (15 ml). Po pridaní dimetylformamidu (5 kvapiek) sa reakčná zmes miešala 4 hodiny. Odparenie rozpúšťadla poskytlo zodpovedajúci chlorid kyseliny ako HCl-soľ. Bez ďalšieho čistenia sa táto tuhá látka suspendovala v 120 ml dichlórmetánu. Po pridaní diizopropyletylamínu (12,7 ml, 73 mmol) a Boc-piperazínu (4,8 g, 25,5 mmol) sa reakčná zmes miešala cez noc pri teplote miestnosti. Výsledná zmes sa dala do vody (500 ml) a extrahovala dichlórmetánom (2 x 100 ml). Sušenie nad síranom sodným viedlo k dostatočne čistému produktu, ktorý sa použil v kroku B bez ďalšieho čistenia. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) 1,63 (s, 9H), 3,21 (dd, 4H), 3,61 (dd, 4H), 7,57 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H).

Krok B

Surový materiál z kroku A sa rozpustil v kyseline trifluóroctovej/ dichlór-metáne (75 ml, 4/1). Po miešaní 2 dni sa reakčná zmes vložila do 1N hydroxidu sodného (400 ml). Extrakcia dichlórmetánom (2 x 100 ml) a

sušenie nad síranom sodným viedli k dostatočne čistému produktu, ktorý sa použil v kroku C bez ďalšieho čistenia. ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) 2,77 (dd, 2H), 2,83 (dd, 1H), 3,38 (dd, 2H), 3,64 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H).

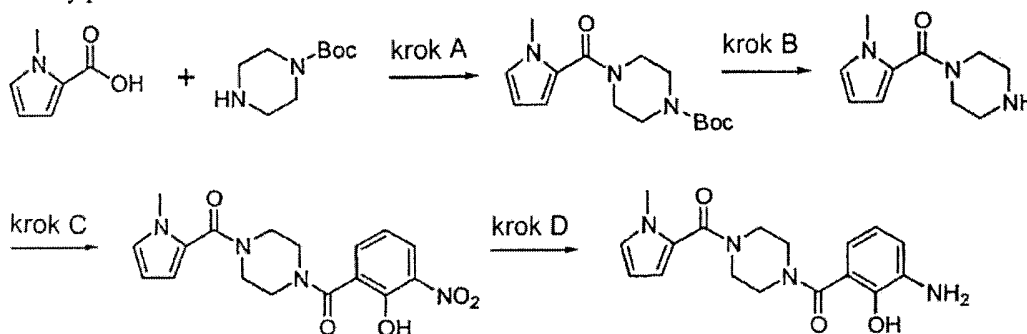
5 Krok C

Surový materiál (1,35 g, 7,06 mmol) z kroku B sa rozpustil v dichlórmetáne (50 ml). Po pridaní diizopropyletylamínu (3,7 ml, 21,2 mmol), kyseliny 3-nitro-salicylovej (1,36 g, 7,41 mmol) a PyBrOP (3,62 g, 7,77 mmol) sa výsledná zmes miešala cez noc pri teplote miestnosti predtým, než sa vložila do 1N hydroxidu sodného (300 ml). Extrakcia dichlórmetánom (2 x 200 ml) odstránila všetky PyBrOP produkty. Vodná fáza sa okyslila 3N HCl. Nastavenie pH nasýteným roztokom uhličitanu sodného na takmer neutrálne vyzrážalo požadovanú zlúčeninu z roztoku. Vodná fáza sa následne extrahovala dichlórmetánom (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy z neutrálnej extrakcie sa sušili nad síranom sodným, skoncentrovali a nakoniec čistili stĺpcovou chromatografiou (dichlórmetán/metanol = 20/1), aby poskytli požadovaný produkt (1,35 g, 16 % cez 3 kroky). ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) 3,30 až 3,95 (m, 8H), 7,22 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 8,03 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 10,82 (s, 1H).

Krok D

Nitrozlúčenina (1,35 g, 3,79 mmol) z kroku C sa rozpustila v metanole (60 ml) a miešala s 10 % Pd/C pod vodíkovou atmosférou cez noc. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez celit a starostlivo premyla metanolom. Nakoniec sa filtrát skoncentroval vo vákuu a čistil stĺpcovou chromatografiou (dichlórmetán/metanol = 20/1), aby poskytol požadovaný produkt (1,10 g, 89 %). ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) 3,50 až 3,85 (m, 8H), 6,47 (dd, 1H), 6,74 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H).

Preparatívny príklad 98



25

Krok A

Kyselina 1-metyl-2-pyrrolkarboxylová (2,5 g, 20,0 mmol) sa rozpustila v dichlórmetáne (50 ml). Po pridaní PyBrOP (16,3 g, 35,0 mmol), diizopropyl-etylamínu (14,0 ml, 73,0 mmol) a Boc-piperazínu (5,5 g, 30,0 mmol) sa reakčná zmes miešala cez noc pri teplote miestnosti predtým, než sa vložila do 1N hydroxidu sodného (200 ml). Extrakcia dichlórmetánom (2 x 200 ml) odstránila všetky PyBrOP vedľajšie produkty. Vodná fáza sa okyslila 3N HCl. Nastavenie pH nasýteným roztokom uhličitanu sodného na takmer neutrálne vyzrážalo požadovanú zlúčeninu. Vodná fáza sa následne extrahovala dichlórmetánom (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy z neutrálnej extrakcie sa sušili nad síranom sodným. Odstránenie rozpúšťadla viedlo k dostatočne čistému produktu, ktorý sa použil v kroku B bez ďalšieho čistenia. ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) 1,59 (s, 9H), 3,21 (dd, 4H), 3,61 (dd, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,01 (d, 1H).

Krok B

Surový materiál z kroku A sa rozpustil v kyseline trifluóroctovej/ dichlór-metáne (75 ml, 4/1). Po miešaní 3 h sa reakčná zmes vložila do 1N hydroxidu sodného (400 ml). Extrakcia dichlórmetánom (3 x 100 ml) a sušenie nad síranom sodným viedli k dostatočne čistému produktu, ktorý sa použil v kroku C bez ďalšieho čistenia. ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) 2,79 (dd, 4H), 3,62 (dd, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,96 (d, 1H).

45 Krok C

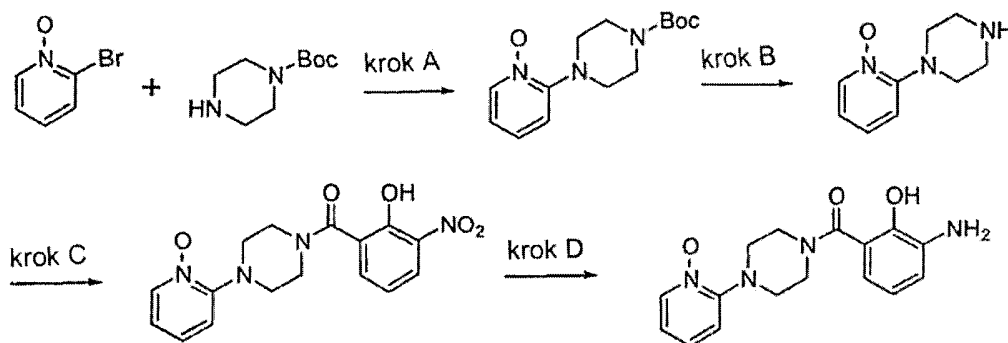
Surový materiál (3,15 g, 16,3 mmol) z kroku B sa rozpustil v dichlórmetáne (100 ml). Po pridaní diizopropyletylamínu (8,5 ml, 49,0 mmol), kyseliny 3-nitro-salicylovej (3,13 g, 17,1 mmol) a PyBrOP (9,11 g, 19,6 mmol) sa výsledná zmes miešala cez noc pri teplote miestnosti predtým, než sa vložila do 1N hydroxidu sodného (400 ml). Extrakcia dichlórmetánom (2 x 100 ml) odstránila všetky PyBrOP produkty. Vodná fáza sa potom

opatrne okysliť 3N HCl, kým sa farba roztoku nezmenila z oranžovej na žltú a požadovaná zlúčenina sa nevyzrážala z roztoku. Vodná fáza sa následne extrahovala dichlórmetánom (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy z kyslej extrakcie sa sušili nad síranom sodným a skoncentrovali vo vákuu, aby poskytli požadovaný produkt. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) 3,35 až 3,85 (m, 8H), 3,79 (s, 3H), 6,13 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 10,83 (s, 2H).

Krok D

Surová nitrozlučenina z kroku C sa suspendovala v metanole (60 ml) a miešala s 10 % Pd/C pod vodíkovou atmosférou cez noc. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez celit a starostlivo premyla metanolom. Filtrát sa skoncentroval vo vákuu a čistil stĺpcovou chromatografiou (dichlórmetán/metanol = 10/1), aby poskytol požadovaný produkt (2,61 g, 40 % pre 4 kroky). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) 3,45 až 4,80 (m, 8H), 3,79 (s, 3H), 6,17 (dd, 1H), 6,45 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 7,01 (d, 1H).

Preparatívny príklad 99



Krok A

Hydrochlorid 2-brómpyridín-N-oxidu (1,13 g, 5,37 mmol) a Boc-piperazín (1,50 g, 8,06 mmol) sa zahrievali na 80 °C v pyridíne (10 ml) cez noc. Reakčná zmes sa dala do vody (300 ml) a potom extrahovala dichlórmetánom (2 x 100 ml). Spojené organické fázy sa sušili nad síranom sodným, skoncentrovali a nakoniec čistili stĺpcovou chromatografiou (dichlórmetán/metanol = 10/1), aby poskytli požadovaný produkt (500 mg, 33 %). ¹H NMR (300 MHz, d-CDCl₃) 1,60 (s, 9H), 3,46 (dd, 4H), 3,78 (dd, 4H), 6,99 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H).

Krok B

Čistený produkt (500 mg, 1,79 mmol) sa miešal 30 min. v 4N HCl/dioxáne (15 ml). Odparenie rozpúšťadla poskytlo surový amín (465 mg) ako zloženú HCl-soľ, ktorá sa použila v kroku C bez ďalšieho čistenia. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) 3,38 (m, 4H), 4,81 (m, 4H), 7,34 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H).

Krok C

Surový materiál (370 mg, 1,48 mmol) z kroku B sa suspendoval v dichlórmetáne (20 ml). Po pridaní diizopropyletylamínu (2,6 ml, 14,8 mmol), kyseliny 3-nitrosalicylovej (406 mg, 2,22 mmol) a PyBrOP (1,21 g, 2,59 mmol) sa zmes miešala cez noc pri teplote miestnosti predtým, než sa vložila do 1N hydroxidu sodného (50 ml). Extrakcia dichlórmetánom (2 x 50 ml) odstránila všetky PyBrOP produkty. Vodná fáza sa potom opatrne okysliť (pH ~ 4 až 5) 3N HCl a extrahovala dichlórmetánom (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy z kyslej extrakcie sa sušili nad síranom sodným, skoncentrovali vo vákuu a čistili stĺpcovou chromatografiou (dichlórmetán/metanol = 10/1), aby poskytli požadovaný produkt (330 mg, 65 %).

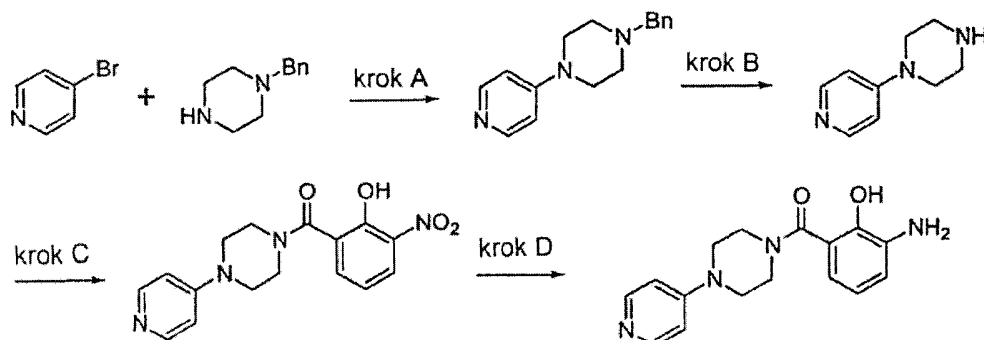
LCMS vypočítané: 334,1, zistené: (M + 1)⁺ 345,1.

Krok D

Hydrogensiričitan sodný (1,05 g) sa rozpustil vo vode (3,0 ml), aby vytvoril 1,5N roztok. Po pridaní dioxánu (3,0 ml) nasledovalo vstreknutie koncentrovaného hydroxidu amónneho (0,66 ml, čo poskytuje 1,0N koncentráciu). Po pridaní nitrozlučeniny (100 mg, 0,29 mmol) sa reakčná zmes miešala 0,5 h. Následne sa rozpúšťadlo odstránilo a zvyšok sa suspendoval v dichlórmetáne/metanole (10/1). Filtrácia cez celit odstránila väčšinu solí. Konečné čistenie stĺpcovou chromatografiou (dichlórmetán/metanol = 5/1) poskytlo požadovaný produkt (68 mg, 75 %).

LCMS vypočítané: 314,14, zistené: (M + 1)⁺ 315,1.

Preparatívny príklad 100



Krok A

- 5 Hydrochlorid 4-brómpyridínu (3,0 g, 15,4 mmol) sa rozpustil vo vode (15 ml). Po pridaní *N*-benzylpiperazínu (14,8 ml, 85,0 mmol) a 500 mg síranu meďnatého sa reakčná zmes zahrieva cez noc na 140 °C. Výsledný produkt sa extrahoval éterom (5 x 75 ml), sušil nad síranom sodným a skoncentroval. Konečné čistenie stĺpcovou chromatografiou (dichlórmetán/metanol/NH₄OH = 10/1/0,1) poskytlo požadovaný produkt (2,16 g, 55 %). ¹H NMR (300 MHz, d₆-CDCl₃) 2,68 (dd, 4H), 3,45 (dd, 4H), 6,76 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 8,38 (d, 2H).

Krok B

- 15 Benzylamín (2,16 g, 8,54 mmol) z kroku A, mravčan amónny (2,71 g, 43,0 mmol) a Pd(C) (10 %, 1,0 g) sa suspendovali v metanole (50 ml) a refluxovali 3 h. Paládium sa odfiltrovalo a filtrát sa skoncentroval. Dosťatočne čistý produkt sa použil v kroku C bez ďalšieho čistenia. ¹H NMR (300 MHz, d-CDCl₃) 2,48 (bs, 1H), 3,13 (dd, 4H), 3,41 (dd, 4H), 7,78 (d, 2H), 8,38 (d, 2H).

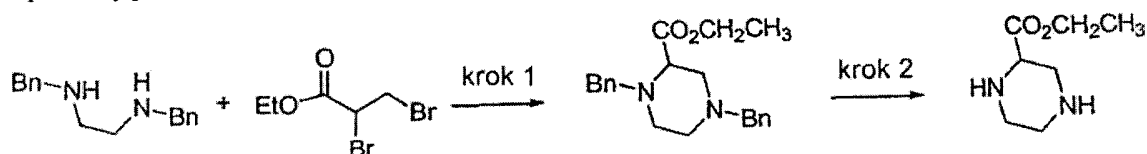
Krok C

- 20 Surový materiál (1,15 g, 7,06 mmol) z kroku B sa rozpustil v dichlórmetáne (50 ml). Po pridaní diizopropyletylamínu (4,7 ml, 42,4 mmol), kyseliny 3-nitro-salicylovej (1,94 g, 10,6 mmol) a PyBrOP (5,78 g, 12,3 mmol) sa výsledná zmes miešala cez noc pri teplote miestnosti predtým, než sa vložila do 1N hydroxidu sodného (300 ml). Extrakcia dichlórmetánom (2 x 100 ml) odstránila všetky PyBrOP produkty. Vodná fáza sa opatrne okyslila na pH ~ 5 až 6 pomocou 3N HCl a extrahovala dichlórmetánom (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy z neutrálnej extrakcie sa sušili nad síranom sodným, skoncentrovali a nakoniec čistili stĺpcovou chromatografiou (dichlórmetán/metanol/NH₄OH = 10/1/0,1), aby poskytli požadovaný produkt (850 mg, 37 % pre 2 kroky).

Krok D

- 30 Nitrozlučenina (850 mg, 2,59 mmol) z kroku C sa rozpustila v metanole (40 ml) a miešala s 10 % Pd/C pod vodíkovou atmosférou cez noc. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez celit a starostlivo premyla metanolom. Nakoniec sa filtrát skoncentroval vo vákuu a čistil stĺpcovou chromatografiou (dichlórmetán/metanol/NH₄OH = 10/1/0,1), aby poskytol požadovaný produkt (650 mg, 84 %). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) 3,40 až 3,75 (bm, 8H), 6,49 (dd, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 8,28 (d, 2H).

35 Preparatívny príklad 101



Krok 1

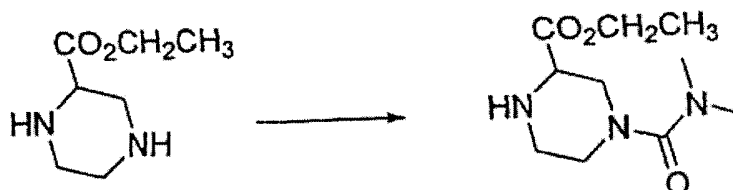
- 40 *N,N'*-Dibenzyletán-1,2-diamín (20 ml, 0,0813 mol), trietylamín (22,66 ml, 0,1626 mol) a benzén (100 ml) sa spojili v banke s okrúhlym dnom. Po kvapkách sa pridal roztok etylesteru kyseliny 2,3-dibrómpropiónovej (11,82 ml, 0,0813 mol) v benzéne (50 ml). Roztok sa refluxoval cez noc a sledoval TLC (20 % etylacetát/hexán). Reakčná zmes sa ochladila na teplotu miestnosti, potom sa prefiltrovala a premyla benzénom. Filtrát sa skoncentroval, potom čistil stĺpcovou chromatografiou (15 % etylacetát/hexán). Produkt sa izoloval ako olej (25,42 g, 0,0752 mol, 92 %). MS: vypočítané: 338,20, zistené: 339,2.

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

Krok 2

- 5 V nádobe Parrovej trepačky sa spojili ester (25,43 g, 0,075 mol) a metanol (125 ml). Nádoba sa preplácha argónom a pridal sa paládiový katalyzátor (5 % na uhlíku, 2,5 g). Systém sa pretrepával pod vodíkovou atmosférou cez noc. TLC (20 % etylacetát/hexán) ukázala, že reakcia bola skončená. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez vrstvu celitu a premyla sa metanolom. Filtrát sa skoncentroval a produkt sa izoloval ako tuhá látka (11,7 g, 0,074 mol, 98 %).
- 10 MS: vypočítané: 158,11, zistené: 159,2. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1,27 (t, 3H), 2,70 (m, 4H), 2,96 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 4,18 (m, 2H).

Preparatívny príklad 102



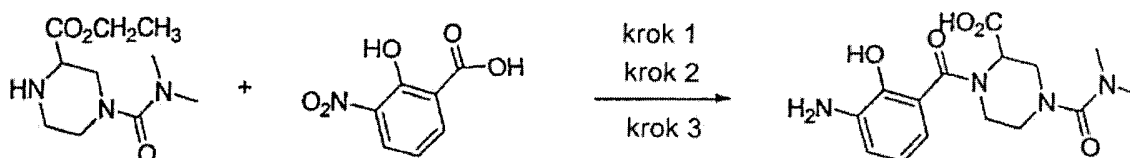
- 15 Etyl ester kyseliny piperazín-2-karboxylovej (3,11 g, 0,0197 mol), diizopropyl-etylamin (5,15 ml, 0,0296 mol) a metylénchlorid (200 ml) sa spojili v banke s okrúhlym dnom. Počas miešania pri teplote miestnosti sa po kvapkách pridal roztok *N,N*-dimetylkarbamoylchloridu (1,81 ml, 0,0197 mol) v metylénchloride (20 ml). Reakčná zmes sa miešala jednu hodinu. Po tejto dobe sa reakčná zmes skoncentrovala a preniesla do ďalšieho kroku bez ďalšieho čistenia (99 % výťažok).
- 20 MS: vypočítané: 229,14, zistené: 230,1. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1,30 (t, 3H), 2,85 (s, 6H), 3,10 (m, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,21 (q, 2H).

Preparatívne príklady 103 a 104

- 25 Podľa postupu, opísaného v príklade 102, sa produkty, uvedené v tabuľke ďalej, pripravili s použitím uvedeného komerčne dostupného chloridu a etylesteru kyseliny piperazín-2-karboxylovej z preparatívneho príkladu 101.

Príklad	Chlorid	Produkt	1. Výťažok (%) 2. (M+1) ⁺
103			1. 99 2. 237,1
104			1. 62 2. 253,1

Preparatívny príklad 105



Krok 1

Kyselina 3-nitrosalicylová (3,61 g, 0,0197 mol), DCC (2,03 g, 0,0099 mol) a etylacetát (130 ml) sa spojili v banke s okrúhlym dnom a miešali sa 15 min. Pridal sa etylester kyseliny dimetylkarbamoyl-piperazín-2-karboxylovej (4,51 g, 0,0197 mol) a reakčná zmes sa miešala 72 hodín. Reakčná zmes sa skoncentrovala a potom rozpustila v dichlórmetáne. Organická fáza sa jedenkrát premyla 0,1N roztokom hydroxidu sodného. Vodná fáza sa jedenkrát vyextrahovala späť dichlórmetánom. Vodná fáza sa okyslila a premyla trikrát etylacetátom. Vodná fáza sa skoncentrovala a čistila stĺpcovou chromatografiou (5 % metanol/DCM).

MS: vypočítané: 394,15, zistené: 395,0.

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

Krok 2

Etylester kyseliny 4-dimetylkarbamoyl-1-(2-hydroxy-3-nitrobenzoyl)-piperazín-2-karboxylovej (0,80 g, 0,002 mol) a metanol (50 ml) sa spojili v banke s okrúhlym dnom. Systém sa prepláchol argónom. K roztoku sa pridalo 5 % paládium na uhlíku (~100 mg). Banka sa prepláchlá vodíkom a miešala sa cez noc. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez vrstvu celitu a premyla sa metanolom. Materiál sa skoncentroval, potom sa čistil stĺpcovou chromatografiou (6 % metanol/DCM). Izoloval sa produkt (0,74 g, 0,002 mol, 100 %).

MS: vypočítané: 364,17, zistené: 365,1.

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

Krok 3

Etylester kyseliny 1-(3-amino-2-hydroxybenzoyl)-4-dimetylkarbamoyl-piperazín-2-karboxylovej (0,74 g, 0,002 mol) sa suspendoval v roztoku dioxánu (10 ml) a vody (10 ml). Pridal sa hydroxid lítny (0,26 g, 0,0061 mol) a zmes sa miešala dve hodiny. Roztok sa okyslil na pH = 6 pomocou 3N HCl, potom sa extrahoval butanolom. Extrakty sa spojili, sušili nad síranom sodným a skoncentrovali.

MS: vypočítané: 336,14, zistené: 337,1.

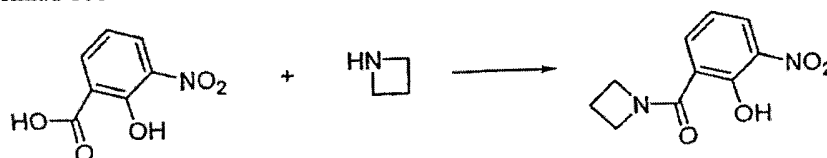
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 2,86 (m, 7H), 3,23 (m, 3H), 3,54 (m, 3H), 6,92 (m, 2H), 7,23 (m, 1H).

Preparatívne príklady 106 a 107

Podľa postupu, opísaného pre príklad 105, sa produkty, uvedené v tabuľke ďalej, pripravili s použitím amínu z uvedeného preparatívneho príkladu a kyseliny 3-nitrosalicylovej.

Príklad	Anilín	Produkt	1. Výťažok (%) 2. (M+1) ⁺ 3. Poznámka
106	103		1. 91 2. Nepozorované 3. V kroku 2 použitý Raineyho nikl
107	104		1. 24 2. 360,0 3. Pre krok 1 použitý PyBrop/DIEA v DCM

Preparatívny príklad 108

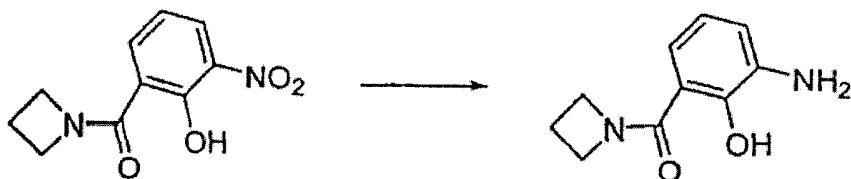


Krok A

Kyselina 3-nitrosalicylová (1,0 g, 5,5 mmol) sa rozpustila v etylacetáte (20 ml). Pridal sa 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (0,568 g, 2,8 mmol) a zmes sa miešala približne 10 minút a ochladila na 0 °C. Počas tejto doby sa vytvorila zrazenina. Pridal sa azetidín (0,39 ml, 5,8 mmol) a reakčná zmes sa miešala cez noc a nechala sa zahriať na teplotu miestnosti. Po tejto dobe sa reakčná zmes ochladila na 0 °C a prefiltrovala. Pozbieraná tuhá látka sa premyla ochladeným etylacetátom. Filtrát sa skoncentroval a čistil stĺpcovou chromatografiou (80 % EtOAc/Hex), aby poskytol produkt (476 mg, 39,0 %).

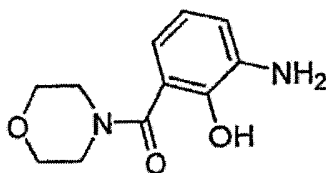
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,40 (m, 2H), 4,38 (m, 4H), 6,97 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 12,88 (m, 1H) ppm.

Krok B



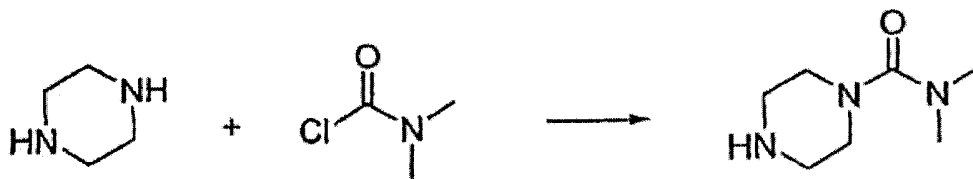
Nitrozlúčenina (0,48 g, 2,1 mmol) z kroku A preparatívneho príkladu 32 sa rozpustila v metanole (25 ml) a miešala s 10 % Pd/C pod vodíkovou atmosférou cez noc. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez celit, filtrát sa skoncentroval vo vákuu, aby poskytol produkt (344 mg, 90 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,52 (m, 2H), 4,57 (bs, 4H), 6,75 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 12,71 (bs, 1H) ppm.

Preparatívny príklad 109



V podstate rovnakým spôsobom, ako je opísané v preparatívnom príklade 108, sa získal morfolinoamínový produkt.

Preparatívny príklad 110

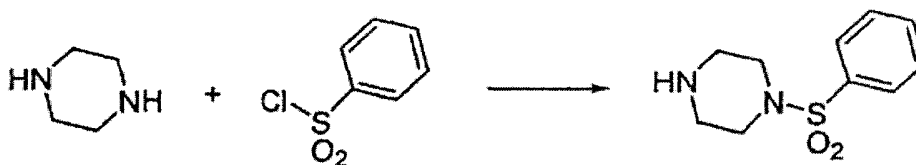


Piperazín (4,9 g, 0,057 mol) sa rozpustil v dichlórmetáne (100 ml). K roztoku sa pri teplote miestnosti po kvapkách pridal *N,N*-dimetylkarbamoylchlorid (1,0 ml, 0,011 mol). Reakčná zmes sa miešala jednu hodinu. Po tejto dobe sa pridal 1N hydroxid draselný (200 ml). Vrstvy sa oddelili a vodná vrstva sa extrahovala trikrát dichlórmetánom. Organické frakcie sa spojili a sušili nad síranom sodným. Filtrácia a skoncentrovanie poskytli produkt bez ďalšieho čistenia ako olej (1,16 g, 13 %).

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

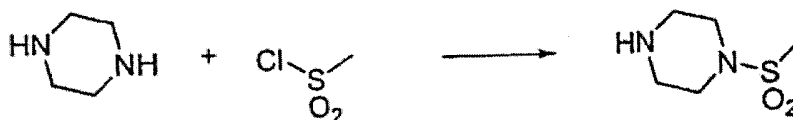
MS: vypočítané: 157,12, zistené: 158,1.

Preparatívny príklad 111



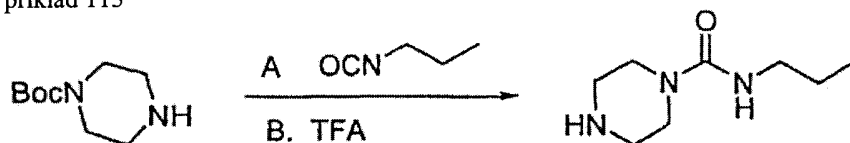
- Piperazín (4,9 g, 0,057 mol) sa rozpustil v 1N HCl (100 ml). K roztoku sa pri teplote miestnosti po kvapkách pridal roztok fenylsulfonylchloridu (1,45 ml, 0,011 mol) v acetonitrile (25 ml). Reakčná zmes sa miešala 30 minút. Po tejto dobe sa reakčná zmes extrahovala dvakrát etylacetátom. Roztok sa potom alkalizoval 1N hydroxidom draselným a extrahoval trikrát dichlórmetánom. Dichlórmetánové frakcie sa spojili a sušili nad síranom horečnatým. Filtrácia a skoncentrovanie poskytli produkt bez ďalšieho čistenia ako tuhú látku (1,22 g, 9,4 %).
- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 2,94 (m, 8H), 7,56 (m, 3H), 7,76 (m, 2H).
- MS: vypočítané: 226,08, zistené: 227,1.

10 Preparatívny príklad 112



- Piperazín (4,9 g, 0,057 mol) sa rozpustil v dichlórmetáne (100 ml). K roztoku sa pri teplote miestnosti po kvapkách pridal metánsulfonylchlorid (0,85 ml, 0,011 mol). Reakčná zmes sa miešala 30 minút. Po tejto dobe sa pridal 1N hydroxid draselný (200 ml). Vrstvy sa oddelili a vodná vrstva sa extrahovala trikrát dichlórmetánom. Organické frakcie sa spojili a sušili nad síranom sodným. Filtrácia a skoncentrovanie poskytli produkt bez ďalšieho čistenia ako tuhú látku (1,07 g, 11 %).
- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 1,75 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,97 (m, 4H), 3,20 (m, 4H).
- MS: vypočítané: 164,06, zistené: 165,1.

20 Preparatívny príklad 113



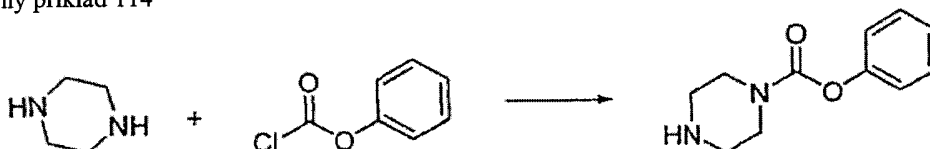
Krok A

- Boc-piperazín (3,0 g, 0,0161 mol) sa rozpustil v dichlórmetáne (100 ml). K roztoku sa pri teplote miestnosti pridal propylizokyanatan (1,51 ml, 0,0161 mol). Reakčná zmes sa miešala cez noc. Po tejto dobe sa reakčná zmes zriedila 1N roztokom hydroxidu draselného (200 ml) a extrahovala šesťkrát dichlórmetánom. Organické frakcie sa spojili a sušili nad síranom horečnatým. Filtrácia a skoncentrovanie poskytli produkt ako tuhú látku.

30 Krok B

- Produkt z vyššie uvedeného kroku A sa rozpustil v 30 % roztoku kyseliny trifluóroctovej/dichlórmetánu a miešal sa cez noc. Po tejto dobe sa k reakčnej zmesi pridal 1N roztok hydroxidu draselného (200 ml). Vodná vrstva sa extrahovala celkovo šesťkrát dichlórmetánom. Organické frakcie sa spojili a sušili nad síranom sodným. Filtrácia a skoncentrovanie poskytli produkt (1,37 g, 50 %).
- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 0,92 (t, 3H), 1,52 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 3,01 (s, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 4,61 (bs, 1H).
- MS: vypočítané: 171,14, zistené: 172,0.

Preparatívny príklad 114



- Piperazín (4,9 g, 0,0569 mol) sa rozpustil v 1N HCl (70 ml). K roztoku sa pri teplote miestnosti po kvapkách pridal roztok fenylchlórformánu (1,43 ml, 0,0114 mol) v acetonitrile (25 ml). Reakčná zmes sa miešala 30 minút. Po tejto dobe sa reakčná zmes extrahovala dvakrát etylacetátom. Roztok sa potom alkalizoval 1N hydroxidom draselným a extrahoval trikrát dichlórmetánom. Dichlórmetánové frakcie sa spojili a sušili nad síranom horečnatým. Filtrácia a skoncentrovanie poskytli produkt bez ďalšieho čistenia ako tuhú látku (2,12 g, 18 %).

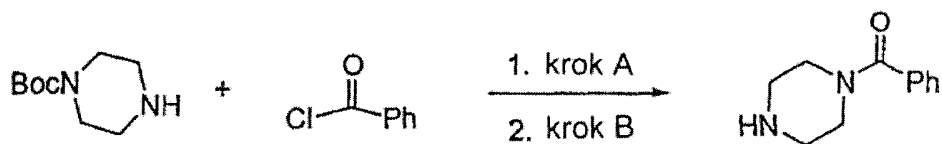
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 1,78 (s, 1H), 2,91 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 7,11 (2H), 7,19 (m, 1H), 7,36 (m, 2H).
MS: vypočítané: 206,24, zistené: 207,1.

Preparatívne príklady 115 až 117

5 Podľa postupu, opísaného pre príklad 112, sa produkty, uvedené v tabuľke ďalej, pripravili s použitím uvedeného komerčne dostupného chlórmyravanu a piperazínu.

Príklad	Chlórmyravan	Produkt	1. Výťažok (%) 2. (M+1) ⁺
115			1. 54 2. 144,9
116			1. 17 2. 173,0
117			1. 69 2. 173,0

Preparatívny príklad 118



Krok A

15 Boc-piperazín (3,01 g, 0,0161 mol) sa rozpustil v dichlórmetáne (100 ml) spolu s diizopropyletylamínom (5,61 ml, 0,0322 mol). K roztoku sa pri teplote miestnosti pridal po kvapkách benzoylchlorid (1,87 ml, 0,0161 mol). Reakčná zmes sa miešala niekoľko hodín. Po tejto dobe sa reakčná zmes skoncentrovala a produkt sa čistil stĺpcovou chromatografiou (10 % MeOH/DCM). Boc-chránený produkt sa izoloval ako tuhá látka (5,21 g).

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

MS: vypočítané: 290,16, zistené: 290,8.

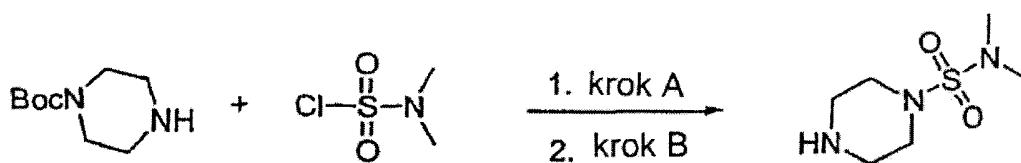
20 Krok B

25 Produkt z uvedeného kroku A sa rozpustil v 50 % roztoku kyseliny trifluóroctovej/dichlórmetánu a miešal sa cez noc. Po tejto dobe sa reakčná zmes zriedila 1N roztokom hydroxidu draselného (200 ml) a organická vrstva sa oddelila. Vodná vrstva sa potom extrahovala šesťkrát dichlórmetánom. Organické frakcie sa spojili a sušili nad síranom horečnatým. Filtrácia a skoncentrovanie poskytli produkt (2,93 g).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 1,92 (s, 1H), 2,87 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 7,39 (s, 5H).

MS: vypočítané: 190,11, zistené: 191,1.

Preparatívny príklad 119



Krok A

Boc-piperazín (3,0 g, 0,0161 mol) sa rozpustil v dichlórmetáne (100 ml) spolu s diizopropyletylamínom (3,1 ml, 0,0177 mol). K roztoku sa pri teplote miestnosti pridal po kvapkách *N,N*-dimetylsulfamoylchlorid (1,73 ml, 0,0161 mol). Reakčná zmes sa miešala niekoľko hodín. Po tejto dobe sa reakčná zmes zriedila vo-

dou (100 ml). Vrstvy sa oddelili a vodná vrstva sa extrahovala šesťkrát dichlórmetánom. Organické frakcie

sa spojili a sušili nad síranom horečnatým. Filtrácia a skoncentrovanie poskytli produkt bez ďalšieho čistenia

ako tuhú látku (4,53 g).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 1,47 (s, 9H), 2,84 (s, 6H), 3,21 (m, 4H), 3,48 (m, 4H).

MS: vypočítané: 293,14, zistené: 294,1 (M-Boc)⁺.

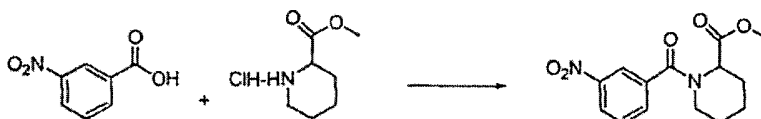
Krok B

Produkt z uvedeného kroku A sa rozpustil v 30 % roztoku kyseliny trifluóroctovej/dichlórmetánu a miešal sa cez noc. Po tejto dobe sa reakčná zmes zriedila vodou a 1N roztok hydroxidu draselného sa použil na to, aby vodná vrstva bola mierne alkalická. Vodná vrstva sa extrahovala celkove sedemkrát dichlórmetánom. Organické frakcie sa spojili a sušili nad síranom sodným. Filtrácia a skoncentrovanie poskytli produkt (2,96 g).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 2,03 (s, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,92 (m, 4H), 3,23 (m, 4H).

MS: vypočítané: 193,09, zistené: 194,1.

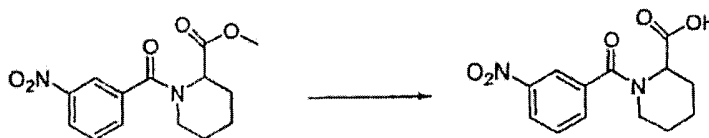
Preparatívny príklad 120



Krok A

V podstate tým istým spôsobom, aký je opísaný v preparatívnom príklade 105, kroku 1, sa s použitím kyseliny 3-nitrobenzoovej namiesto kyseliny 3-nitrosalicylovej pripravil metylesterový produkt.

Krok B



Metylester (1,79 g, 6,1 mmol) z uvedeného kroku A sa rozpustil v dioxáne/vode (20 ml/15 ml) pri teplote miestnosti. K roztoku sa pridal hydroxid lítny (0,258 g, 6,2 mmol). Po niekoľkých hodinách sa pridalo viac hydroxidu lítneho (0,128 g, 3,0 mmol) a reakčná zmes sa miešala ďalšiu hodinu. Po tejto dobe sa reakčná zmes skoncentrovala a potom dala do vody. Roztok sa extrahoval dvakrát éterom. Vodná fáza sa potom okyslila a extrahovala trikrát etylacetátom. Organické frakcie sa potom sušili nad síranom sodným, prefiltrovali a skoncentrovali. Produkt sa izoloval stĺpcovou chromatografiou (95 % EtOAc/Hex, 0,05 % HOAc), aby poskytol produkt (1,66 g, 98 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1,49 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,32 (m, 2H), 10,04 (bs, 1Hppm).

Krok C



Táto nitrozlučenina sa rozpustila v nadbytku metanolu (20 ml) a pokryla sa vrstvou argónu. Pridalo sa 5 % paládium na uhlíku (katalytické) a k banke sa pripojil balón s vodíkom. Atmosféra systému sa vyčistila pod vákuom a nahradila sa vodíkom. Tento krok sa opakoval celkove trikrát. Reakčná zmes sa potom miešala pod vodíkom cez noc. Po tejto dobe sa balón odstránil a roztok sa prefiltroval cez celit, po čom nasledovalo niekoľko prepláchnutí metanolom. Filtrát sa skoncentroval a vysušil na vákuovej linke, aby poskytol požadovaný anilínový produkt (1,33 g, 90 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1,40 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 6,12 (bs, 2H), 6,75 (m, 2H), 7,12 (m, 1H) ppm.
Hmotnostné spektrum: vypočítané: 248, zistené: 249,1 ($\text{M}+1$)⁺

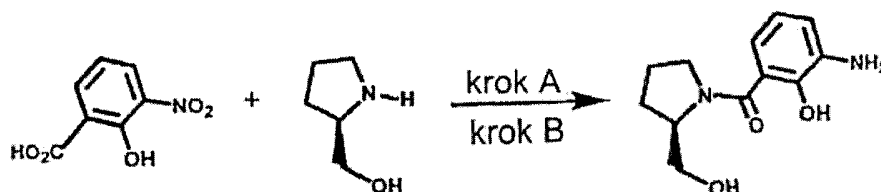
5 Preparatívne príklady 121 až 123

Podľa postupu, opísaného v preparatívnom príklade 120, ale s použitím uvedených komerčne dostupných aminov a kyseliny benzoovej sa získali medziprodukty, uvedené v tabuľke ďalej.

Príklad	Karboxylová kyselina	Amin	Produkt	1. Výťažok (%) 2. ($\text{M}+1$) ⁺ 3. Poznámka
121				1. 21 2. 251,0
122				1. 21 2. 265,0 3. Preskočený krok B
123				1. 15 2. 264,0 3. Preskočený krok B

10

Preparatívny príklad 124



Krok A

15 Kyselina 3-nitrosalicylová (500 mg, 2,7 mmol), 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (DCC) (563 mg) a etylacetát (10 ml) sa spojili a miešali 10 min. Pridal sa (*R*)-(-)-2-pyrrolidínmetanol (0,27 ml) a výsledná suspenzia sa miešala pri teplote miestnosti cez noc. Tuhá látka sa odfiltrovala a filtrát sa buď skoncentroval a priamo čistil, alebo sa premyl 1N NaOH. Vodná fáza sa okyslila a extrahovala EtOAc. Výsledná organická fáza sa sušila nad bezvodým MgSO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. Čistenie zvyšku preparatívnou platňovou chromatografiou (silikagél, 5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, nasýtený AcOH) poskytlo požadovanú zlúčeninu (338 mg, 46 %, $\text{MH}^+ = 267$).

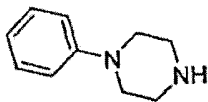
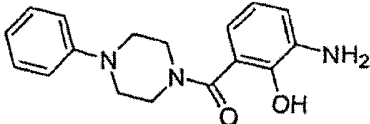
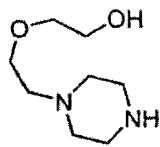
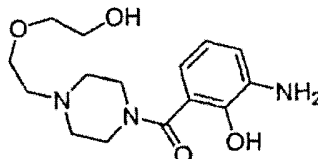
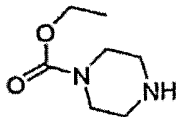
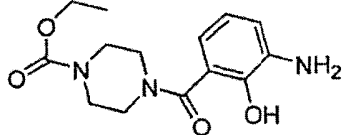
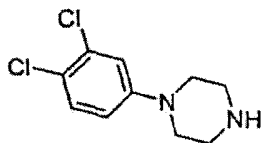
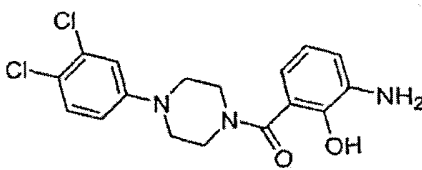
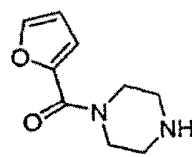
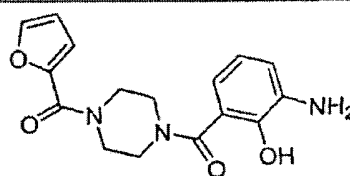
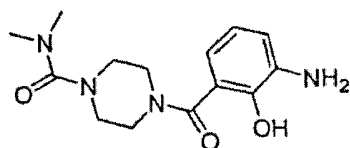
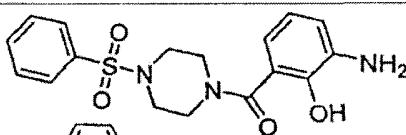
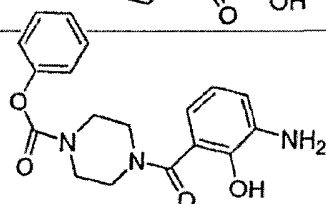
20

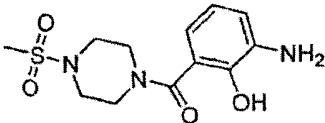
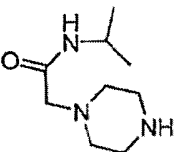
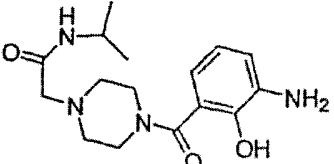
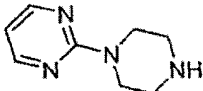
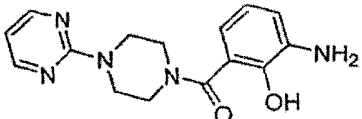
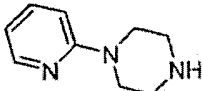
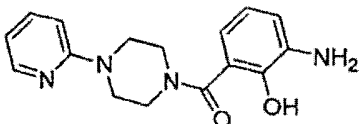
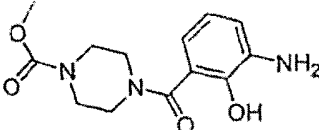
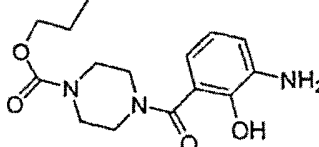
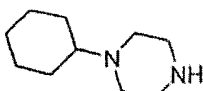
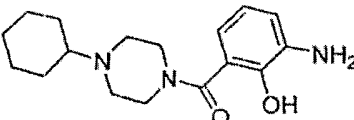
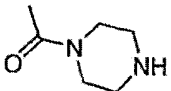
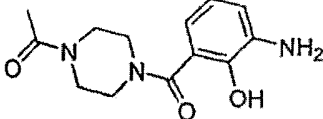
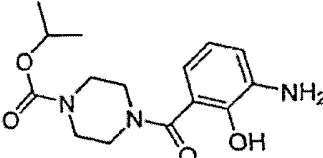
Krok B

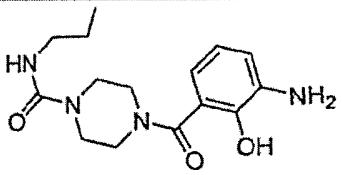
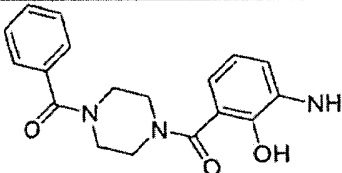
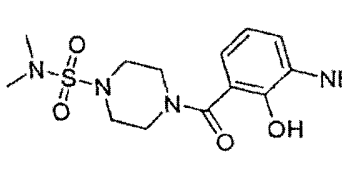
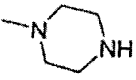
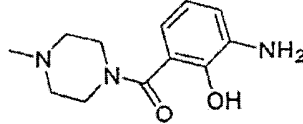
25 Produkt z uvedeného kroku A sa miešal s 10 % Pd/C pod vodíkovou atmosférou cez noc. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez celit, filtrát sa skoncentroval vo vákuu a výsledný zvyšok sa čistil stĺpcovou chromatografiou (silikagél, 4 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, nasýtený NH_4OH), aby poskytol produkt (129 mg, 43 %, $\text{MH}^+ = 237$).

Preparatívne príklady 125 až 145

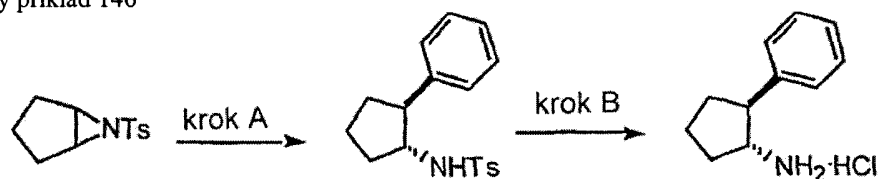
Podľa postupu, opísaného pre preparatívny príklad 124, ale s použitím uvedeného komerčne dostupného amínu alebo amínu z preparatívneho príkladu a kyseliny 3-nitrosalicylovej sa získali produkty, uvedené v tabuľke ďalej.

Príklad	Amín komerčne dostupný/ z prepar. príkladu	Produkt	1. Výťažok (%) 2. (M+1) ⁺
125			1. 37 2. 298,1
126			1. 31 2. 310,1
127			1. 68 2. 294,1
128			1. 54 2. 365,9
129			1. 45 2. 316,1
130	110		1. 59 2. 293,1
131	111		1. 32 2. 362,0
132	114		1. 36 2. 342,0

133	112		1. 65 2. 300,0
134			1. 48 2. 321,1
135			1. 50 2. 300,1
136			1. 56 2. 299,2
137	115		1. 79 2. 280,1
138	116		1. 64 2. 307,1
139			1. 73 2. 304,2
140			1. 34 2. 254,0
141	117		1. 40 2. 307,1

142	113		1. 91 2. 307,1
143	118		1. 9,0 2. 326,0
144	119		1. 42 2. 329,0
145			1. 6,5 2. 236,1

Preparatívny príklad 146



Krok A

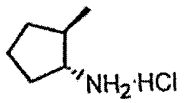
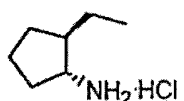
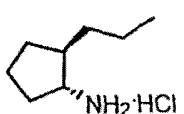
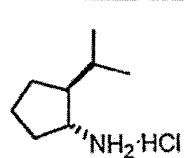
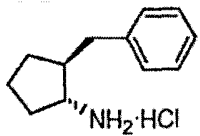
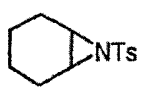
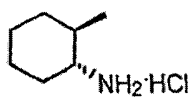
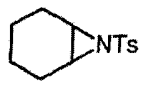
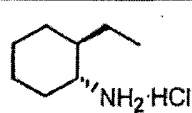
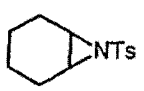
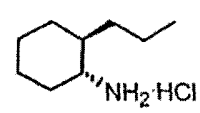
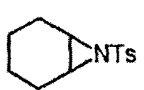
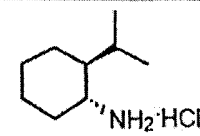
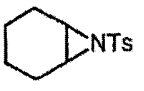
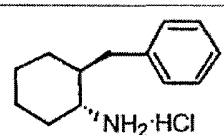
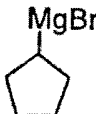
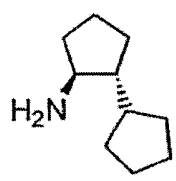
- 5 K roztoku tosylaziridínu (J. Am. Chem. Soc. 120, 6844-6845, 1998) (0,5 g, 2,1 mmol) a Cu(aca)₂ (55 mg, 0,21 mmol) v THF (5 ml) pri 0 °C sa pridal PhMgBr (3,5 ml, 3,0M v THF), zriedený THF (8 ml), po kvapkách v priebehu 20 min. Výsledný roztok sa nechal postupne zahriať na teplotu miestnosti a miešal sa 12 h. Pridal sa nasýtený vodný roztok NH₄Cl (5 ml) a zmes sa extrahovala Et₂O (3 x 15 ml). Organické vrstvy sa spojili, premyli soľankou (1 x 10 ml), sušili (MgSO₄) a skoncentrovali pri zníženom tlaku. Surový zvyšok sa čistil preparatívnou TLC, eluované hexánom/EtOAc (4 : 1), aby poskytol 0,57 g (86 % výťažok) tuhej látky. Čistený tosylamín sa vzal priamo do nasledujúceho kroku.

Krok B

- 15 K roztoku tosylamínu (0,55 g, 1,75 mmol) v NH₃ (20 ml) pri -78 °C sa pridal sodík (0,40 g, 17,4 mmol). Výsledný roztok sa miešal pri -78 °C 2 h, potom sa na zmes pôsobilo tuhým NH₄Cl a nechala sa zahriať na teplotu miestnosti. Akonáhle NH₃ vyvrel, zmes sa rozdelila medzi vodu (10 ml) a CH₂Cl₂ (10 ml). Vrstvy sa rozdelili a vodná vrstva sa extrahovala CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Organické vrstvy sa spojili, sušili (Na₂SO₄) a skoncentrovali pri zníženom tlaku na objem ~20 ml. Pridala sa 4N HCl v dioxáne (5 ml) a zmes sa miešala 5 min. Zmes sa skoncentrovala pri zníženom tlaku a výsledný surový zvyšok sa rekryštalizoval z EtOH/Et₂O, aby poskytol 0,30 g (87 % výťažok) tuhej látky.

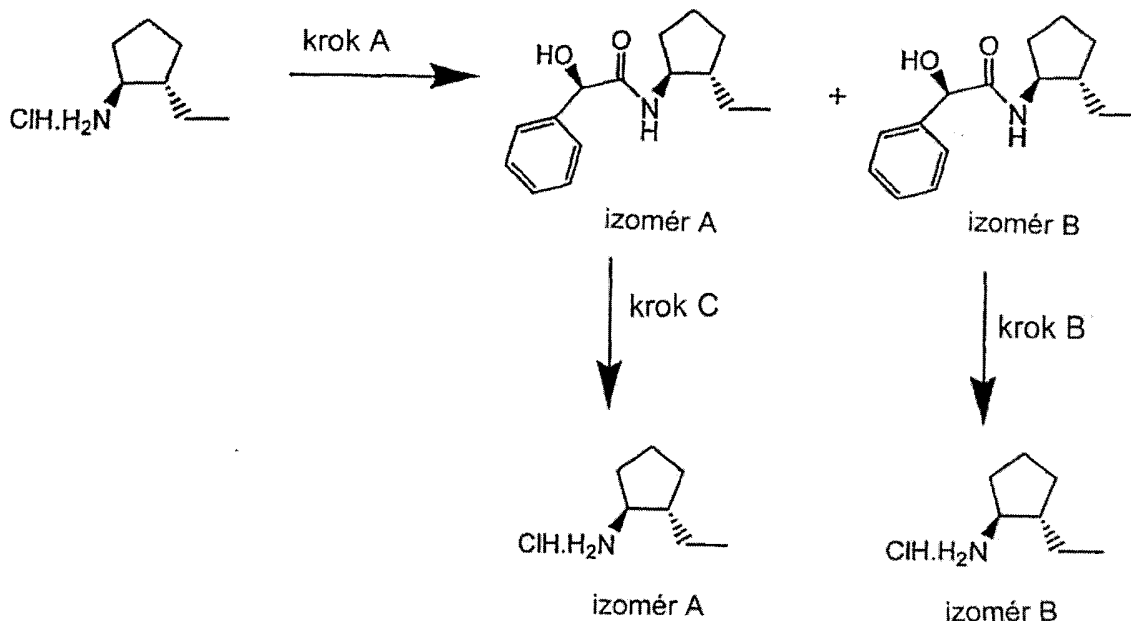
Preparatívne príklady 147 až 156.10

- 25 Podľa postupu, opísaného v preparatívnom príklade 146, ale s použitím potrebných tosylaziridínov a Grignardových činidiel, uvedených v tabuľke ďalej, sa získali nasledujúce racemické amín hydrochloridové produkty.

Preparatívny príklad	Tosylaziridín	Grignardovo činidlo	Amín hydrochlorid	Výťažok (%)
147		MeMgBr		19
148		EtMgBr		56
149		<i>n</i> -PrMgBr		70
150		<i>i</i> -PrMgCl		41
151		BnMgCl		61
152		MeMgBr		61
153		EtMgBr		66
154		<i>n</i> -PrMgBr		80
155		<i>i</i> -PrMgBr		27
156		BnMgCl		79
156.1				52

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

Preparatívny príklad 156.11



Krok A

5 K roztoku amínu (118 mg) z preparatívneho príkladu 148 v CH_2Cl_2 (10 ml) sa pridal trietylamín (120 μl), kyselina *R*-mandľová (164 mg), DCC (213 mg) a DMAP (8,8 mg) a nechal sa miešať 40 h. Zmes sa zriedila CH_2Cl_2 a premyla nasýteným chloridom amónnym, sušila nad Na_2SO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. Surový materiál sa čistil preparatívnou platňovou chromatografiou (Hex/EtOAc 4 : 1), aby poskytol oba izoméry (A, 86 mg, 45 %) (B, 90 mg, 48 %).

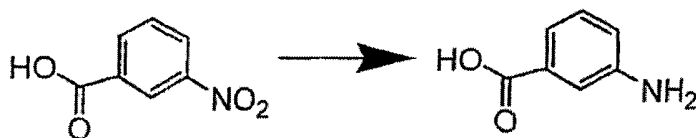
Krok B

10 K uvedenému izoméru B (90 mg) v dioxáne (5 ml) sa pridala 6M H_2SO_4 (5 ml). Reakčná zmes sa zahrievala na 80 °C cez víkend. Pridal sa 2M NaOH na alkalizovanie a extrahovalo sa éterom. Éterová vrstva sa premyla soľankou, sušila nad Na_2SO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu. Zvyšok sa miešal v 4N HCl v dioxáne 30 min., skoncentroval sa vo vákuu a rekryštalizoval z EtOH/éteru, aby poskytol 55 mg produktu (98 %).

Krok C

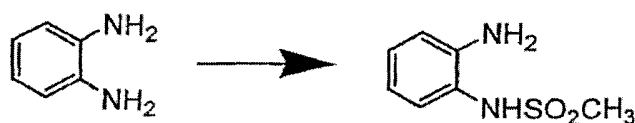
20 Izomér A (86 mg) sa nechal zreagovať podľa postupu, opísaného v uvedenom kroku B, aby poskytol aminovú soľ.

Preparatívny príklad 156.12



25 Uvedená nitrozlučenina sa redukovala podľa preparatívneho príkladu 2, krok B.

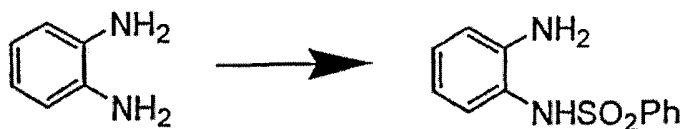
Preparatívny príklad 156.13



K roztoku 1,2-fenyléndiamínu (1,5 g) v CH_2Cl_2 (30 ml) pri 0 °C sa pridala TEA (2,91 ml), po čom nasledovalo pridanie MeSO_2Cl (1,07 ml) po kvapkách. Zmes sa nechala zahriať na teplotu miestnosti a miešať cez

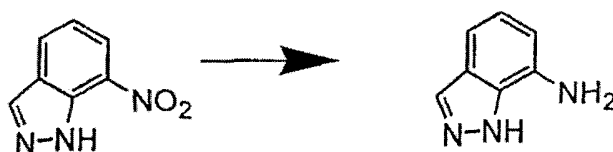
noc. Pridala sa 1M HCl a vrstvy sa oddelili. Vodná vrstva sa nastavila na pH = 11 pomocou tuhého NaOH, extrahovala sa CH₂Cl₂. Alkalizovaná vodná vrstva sa potom neutralizovala s použitím 3N HCl a extrahovala sa CH₂Cl₂, sušila nad Na₂SO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 1,8 g produktu (71 %).

5 Preparatívny príklad 156.14



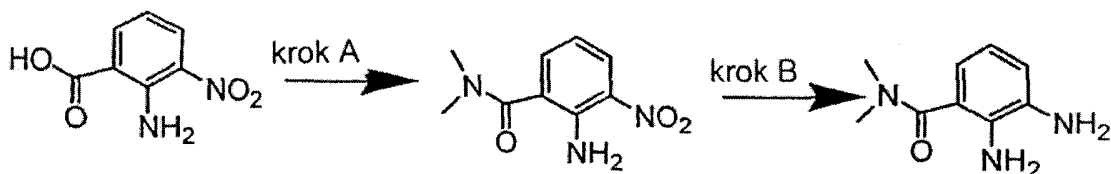
Uvedená zlúčenina sa pripravila s použitím postupu, opísaného v preparatívnom príklade 156.13, ale s použitím PhSO₂Cl.

10 Preparatívny príklad 156.15



Táto nitrozlúčenina sa redukovala postupom, podobným postupu z preparatívneho príkladu 2, krok B.

Preparatívny príklad 156.16



15

Krok A

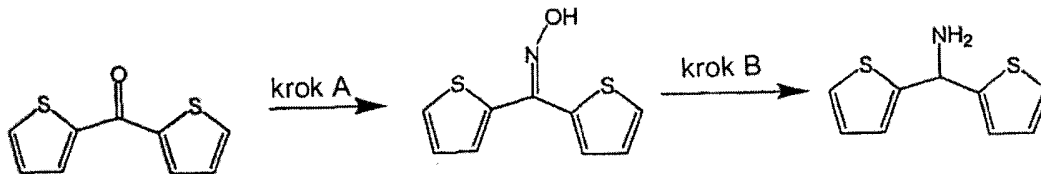
Uvedená známa kyselina (410 mg) (J. Med. Chem. **34**, 4654, 1996) sa nechala zreagovať podľa postupu, opísaného v preparatívnom príklade 2, krok A, aby poskytla 380 mg oleja (80 %).

20

Krok B

Uvedený amid (200 mg) sa nechal zreagovať podľa postupu, opísaného v preparatívnom príklade 2, krok B, aby poskytol 170 mg oleja (100 %).

25 Preparatívny príklad 156.17



Krok A

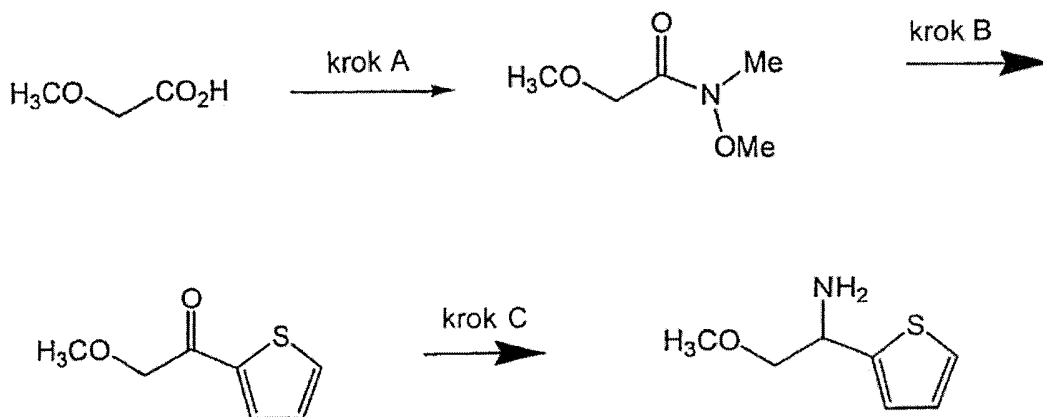
K roztoku ketónu (500 mg) v EtOH/vode (3 : 1, 4 ml) pri teplote miestnosti sa pridal hydroxylamín hydrochlorid (214 mg), po čom nasledoval NaOH, aby vznikla heterogénna zmes. Reakcia nebola dokončená, takže sa pridal ďalší ekvivalent hydroxylamínu hydrochloridu a refluxovalo sa cez noc. Reakčná zmes sa ochladila na 0 °C a pôsobilo sa na ňu 3N HCl a extrahovala sa CH₂Cl₂, premyla soľankou, sušila nad Na₂SO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 500 mg produktu (92 %).

35 Krok B

K roztoku oxímu (300 mg) v THF (5 ml) pri 0 °C sa po častiach pridal LiAlH₄ (266 mg). Heterogénny roztok sa miešal pri teplote miestnosti 14 h a potom sa refluxoval 8 h. Roztok sa ochladil na 0 °C a k reakčnej

zmesi sa pridali voda, 2M NaOH, voda a éter. Zmes sa prefiltrovala cez vrstvu celitu. Na filtrát sa pôsobilo 3N HCl. Vodná vrstva sa ochladila na 0 °C, alkalizovala sa NaOH granulami a extrahovala sa éterom. Éterová vrstva sa sušila nad MgSO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla produkt (143 mg, 69 %).

Preparatívny príklad 156.18



Krok A

Na kyselinu metoxyoctovú (14 ml) v CH₂Cl₂ (120 ml) a chladenú v kúpeli s ľadovou vodou sa pôsobilo DMF (0,9 ml) a oxalylchloridom (21 ml). Po miešaní pri teplote miestnosti cez noc sa zmes skoncentrovala vo vákuu a opätovne sa rozpustila v CH₂Cl₂ (120 ml). Pridal sa *N*-metyl-*N*-metoxylamín (20 g) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti cez noc. Filtrácia a skoncentrovanie vo vákuu poskytli požadovaný amid (21 g, 89 %).

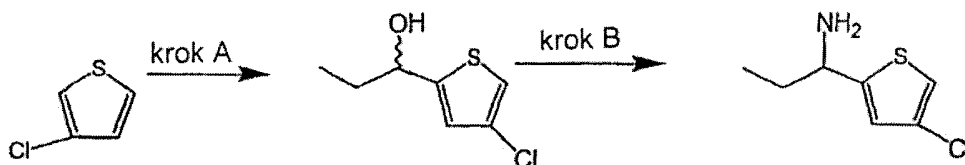
Krok B

K roztoku uvedeného amidu (260 mg) v THF (5 ml) pri -78 °C sa pridali roztok 2-tienyllítia (1M v THF, 2,15 ml). Roztok sa miešal 2 h pri -78 °C a zahrievan sa na -20 °C ďalšie 2 h. Reakčná zmes sa kvenčovala nasýteným roztokom chloridu amónneho a extrahovala CH₂Cl₂, premyla soľankou, sušila nad Na₂SO₄, prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 250 mg produktu (82 %).

Krok C

Uvedený ketón (250 mg) sa nechal zreagovať postupom, opísaným v preparatívnom príklade 156.17, kroky A a B, aby poskytol 176 mg amínu (79 %).

Preparatívny príklad 156.19



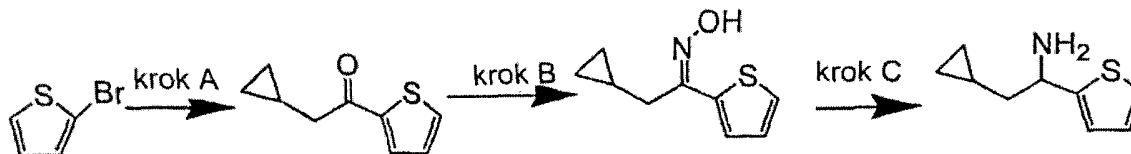
Krok A

K roztoku 3-chlórtiofénu (1,16 ml) v éteri (20 ml) pri -10 °C sa pridalo *n*-BuLi (2,5M v hexáne, 5 ml). Po miešaní roztoku pri -10 °C počas 20 min. sa po kvapkách pridala propionaldehyd (0,82 ml) v éteri (20 ml) a nechal sa pomaly zahriať na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa kvenčovala nasýteným roztokom chloridu amónneho a extrahovala CH₂Cl₂, premyla soľankou, sušila nad Na₂SO₄, prefiltrovala a skoncentrovala, aby poskytla 1,37 g produktu (62 %).

Krok B

Alkohol z uvedeného kroku A sa nechal zreagovať postupmi, opísanými v preparatívnom príklade 75.75, kroky B a C, aby poskytol amín.

Preparatívny príklad 156.20



Krok A

- 5 K roztoku kovového horčíka (360 mg) v THF (15 ml) pri 0 °C sa pridal 2-brómtiofén (1,45 ml) v THF (10 ml) po kvapkách v priebehu 20 min. Roztok sa zahrieva na teplotu miestnosti 3 h, opätovne sa ochladil na 0 °C, potom sa pridal roztok cyklopropylacetonitrilu (1 g) v éteri (30 ml) po kvapkách cez injekčnú striekačku a nechal sa zahriať na teplotu miestnosti a miešal sa cez noc. Pridala sa 3N HCl a premyla sa CH_2Cl_2 .
 10 Vodná vrstva sa alkalizovala NaOH granulami a extrahovala éterom, sušila nad Na_2SO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 625 mg produktu (68 %).

Krok B

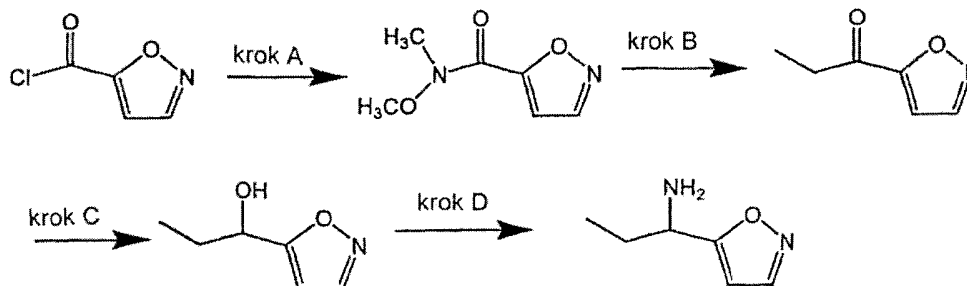
Tento ketón sa nechal zreagovať podľa postupu, opísaného v preparatívnom príklade 156.17, krok A, aby vznikol oxím.

15

Krok C

Uvedený oxím sa nechal zreagovať podľa postupu, opísaného v preparatívnom príklade 156.17, krok B, aby vznikol amín.

20 Preparatívny príklad 156.21



Krok A

- 25 K roztoku $\text{CH}_3\text{ONHCH}_3\cdot\text{HCl}$ (780 mg) a chloridu kyseliny (1 g) v CH_2Cl_2 pri 0 °C sa pridal suchý pyridín (1,35 ml), aby vznikla heterogénna zmes. Tento roztok sa zahrieva na teplotu miestnosti a miešal sa cez noc. K reakčnej zmesi sa pridal 1M HCl a organická vrstva sa oddelila, premyla soľankou, sušila nad Na_2SO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 1 g produktu (85 %).

Krok B

- 30 K roztoku EtLi (614 μl) v éteri (5 ml) pri -78 °C sa po kvapkách pridalo *t*-BuLi (1,7M v pentáne, 9 ml). Zmes sa zahrieva na teplotu miestnosti 1 h, ochladila sa na -78 °C, keď sa pridal amid (1 g) z kroku A v THF (4 ml) a nechala sa zahrievať na 0 °C 2 h. K reakčnej zmesi sa pridal 1M HCl a zmes sa extrahovala CH_2Cl_2 , premyla soľankou, sušila nad Na_2SO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla 500 mg produktu (63 %).

35

Krok C

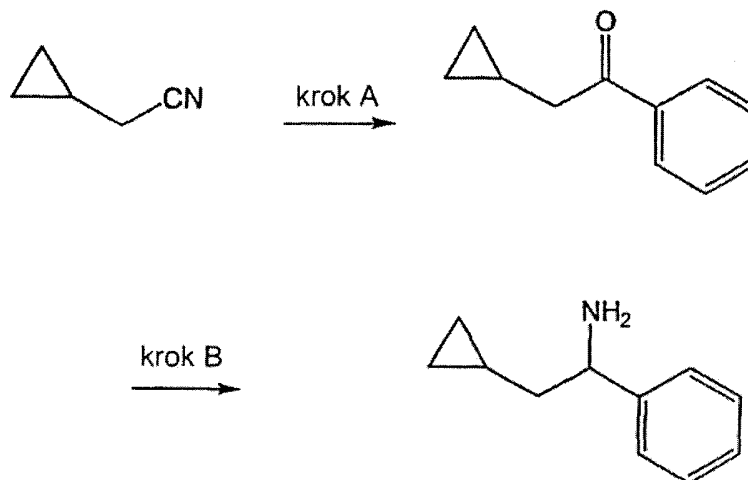
- K roztoku ketónu (800 mg) v THF/vode (10 : 1, 20 ml) pri 0 °C sa po častiach pridal bórhydrid sodný (363 mg). Roztok sa miešal 2 h pri 0 °C. Zmes sa skoncentrovala vo vákuu, zvyšok sa rozpustil v CH_2Cl_2 , premyl 1N NaOH a soľankou, sušil nad Na_2SO_4 , prefiltroval a skoncentroval vo vákuu, aby poskytol 560 mg produktu (69 %).

40

Krok D

Uvedený alkohol sa nechal zreagovať podľa postupov, opísaných v preparatívnom príklade 75.75. kroky B a C, aby poskytol amín (176 mg, 59 %).

Preparatívny príklad 156.22



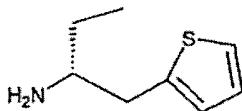
Krok A

- 5 Na cyklopropylacetonitril (12 mmol) v Et_2O (50 ml) pri 0°C sa pôsobilo PhMgBr (14 mmol) a zmes sa miešala 2 h pri 0°C , potom pri teplote miestnosti cez noc. Pridala sa kyselina chlorovodíková (3M) a po miešaní ďalších 12 hodín sa zmes extrahovala CH_2Cl_2 , premyla soľankou, sušila nad Na_2SO_4 , prefiltrovala a skoncentrovala vo vákuu, aby poskytla požadovaný ketón (1,34 g, 70 %).

Krok B

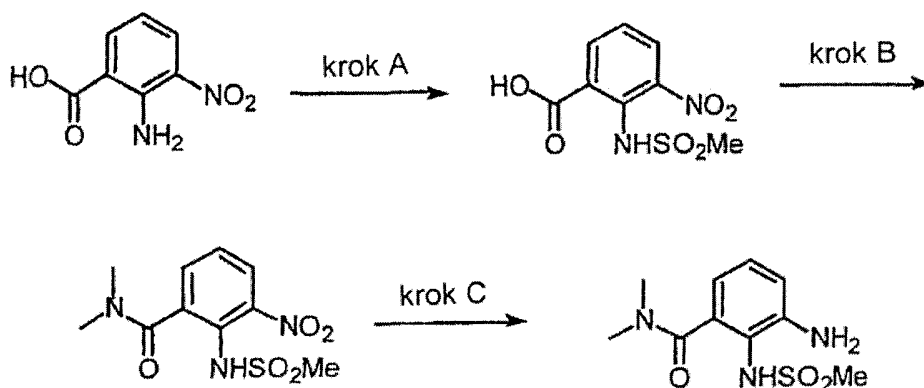
10 Amín sa pripravil podľa postupov, opísaných v preparatívnom príklade 156.20, kroky B a C.

Preparatívny príklad 156.23



- 15 Uvedený amín sa pripravil s použitím postupov, opísaných vo WO patentovej publikácii 98/11064.

Preparatívny príklad 157



Krok A

20 Produkt sa dá pripraviť tak, že sa vezme známa karboxylová kyselina (J. Med. Chem. 39, 4654-4666, 1996) a podrobí sa podmienkam, opísaným v preparatívnom príklade 112.

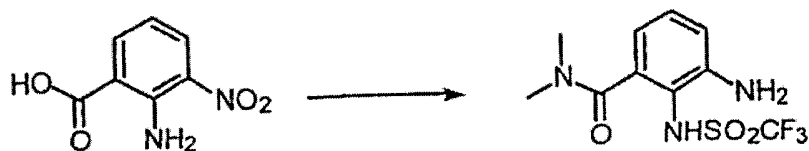
Krok B

- 25 Produkt sa dá pripraviť postupom, podobným tomu, ktorý sa použil v preparatívnom príklade 2, krok A s výnimkou toho, že sa použije dimetylamin a zlúčenina z uvedeného kroku A.

Krok C

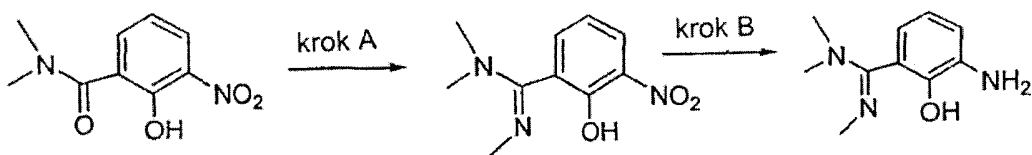
Produkt sa dá pripraviť postupom, podobným tomu, ktorý sa použil v preparatívnom príklade 2, krok B s výnimkou toho, že sa použije zlúčenina z uvedeného kroku B.

5 Preparatívny príklad 158



Produkt sa dá pripraviť postupom, podobným tomu, ktorý sa použil v preparatívnom príklade 157, kroky A až C s výnimkou toho, že sa v uvedenom kroku A použije trifluórmetylsulfonylchlorid.

10 Preparatívny príklad 500.1



Krok A

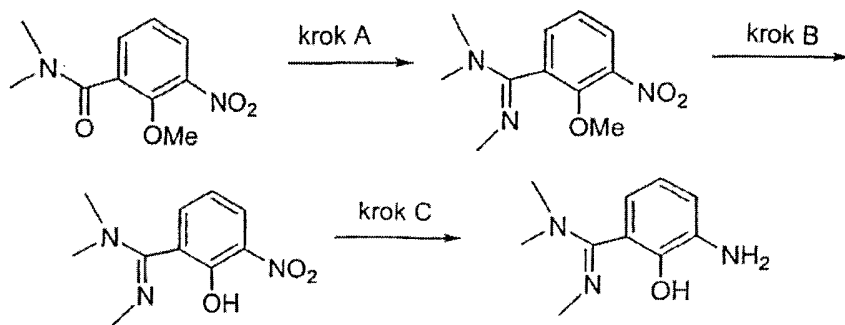
Použitím nitroamidu z preparatívneho príkladu 13.3, krok A, sa dá pripraviť amidínová štruktúra postupom, podobným tomu, ktorý je uvedený v Tetrahedron Lett. 41(11), 1677-1680, 2000.

Krok B

Použitím produktu z kroku A a postupu, opísaného v preparatívnom príklade 2, krok B, sa dá získať požadovaný amín-amidín.

20

Alternatívny preparatívny príklad 500.2



Krok A

Pôsobením POCl_3 a následne MeNH_2 na nitroamid z preparatívneho príkladu 13.3, krok B, sa postupmi, ktoré sú známe v doterajšom stave techniky, získa požadovaná zlúčenina.

Krok B

Spracovaním produktu z kroku A podľa postupov, opísaných v preparatívnom príklade 13.3, krok E, sa dá získať požadovaná zlúčenina.

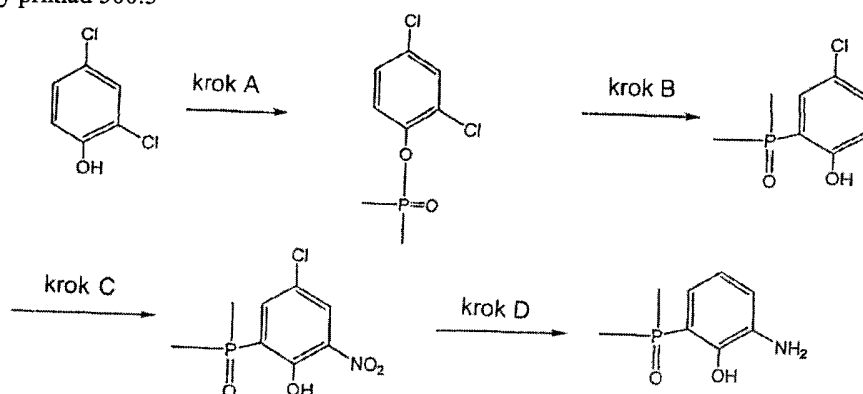
30

Krok C

S použitím produktu z kroku B a postupu, opísaného v preparatívnom príklade 2, krok B, sa získa požadovaná zlúčenina.

35

Preparatívny príklad 500.3



Krok A

- 5 Postupom, podobným tomu, ktorý je opísaný v Ž. Obšč. Chim. 27, 754-757, 1957, ale s použitím 2,4-di-chlórphenolu a dimetylfosfinchloridu sa získa požadovaná zlúčenina.

Krok B

- 10 Postupom, podobným tomu, ktorý je opísaný v J. Organomet. Chem. 317, 11-22, 1986, sa získa požadovaná zlúčenina.

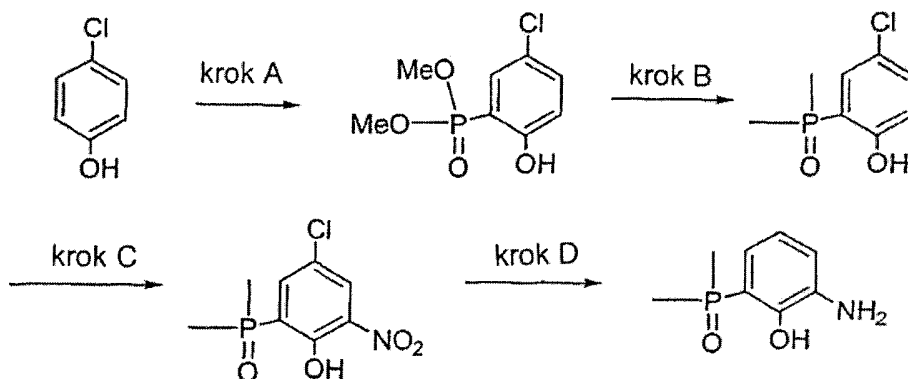
Krok C

- 15 Postupom, podobným tomu, ktorý je opísaný v J. Amer. Chem. Soc. 77, 6221, 1955, sa získa požadovaná zlúčenina.

Krok D

- Postupom, podobným tomu, ktorý je opísaný v J. Med. Chem. 27, 654-659, 1984, sa získa požadovaná zlúčenina.

20 Alternatívny preparatívny príklad 500.4



Krok A

- 25 Postupom, podobným tomu, ktorý je opísaný vo Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem., EN, 61, 12, 119-129, 1991, ale s použitím 4-chlórphenolu sa získa požadovaná zlúčenina.

Krok B

- 30 Použitím postupu, podobného tomu, ktorý je opísaný vo Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem., EN, 61, 12, 119-129, 1991, ale s použitím MeMgBr sa dá pripraviť požadovaná zlúčenina.

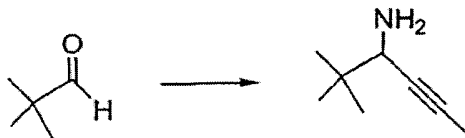
Krok C

- Postupom, podobným tomu, ktorý je opísaný v J. Amer. Chem. Soc. 77, 6221, 1955, sa získa požadovaná zlúčenina.

Krok D

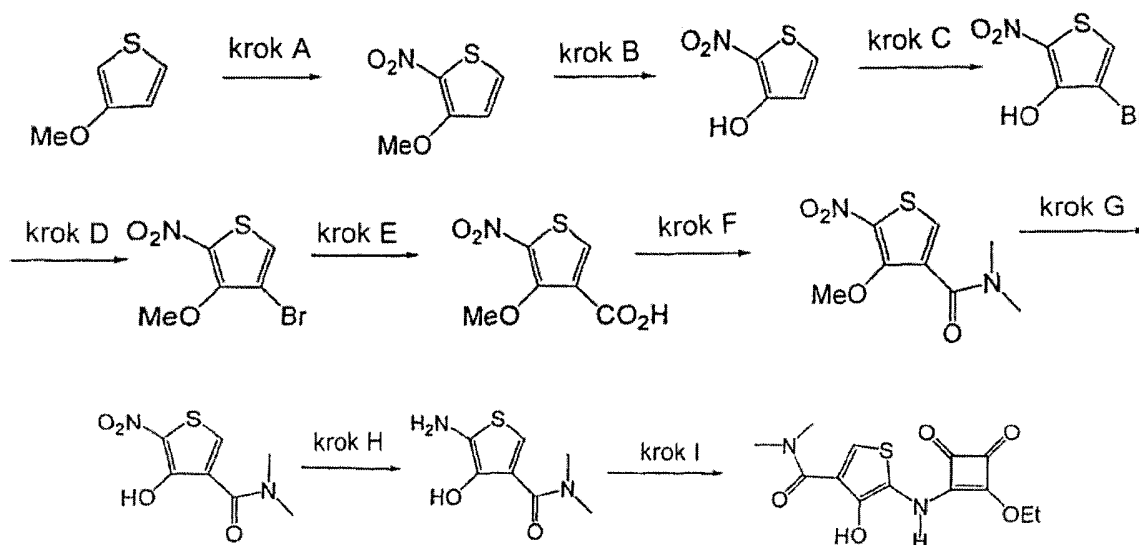
Postupom, podobným tomu, ktorý je opísaný v J. Med. Chem. 27, 654-659, 1984, sa získa požadovaná zlúčenina.

5 Preparatívny príklad 500.5



Použitím postupu, podobného tomu, ktorý je opísaný v J. Org. Chem. 63, 2824-2828, 1998, ale s použitím CH_3CCMgBr sa dá pripraviť požadovaná zlúčenina.

10 Preparatívny príklad 500.6



Krok A

15 S použitím postupu, opísaného v preparatívnom príklade 13.1, krok B, sa s použitím 3-metoxytiofenu dá získať požadovaná zlúčenina.

Krok B

20 S použitím produktu z kroku A a postupu, opísaného v preparatívnom príklade 13.19, krok E, sa dá získať požadovaná zlúčenina.

Krok C

25 S použitím produktu z kroku B a postupu, opísaného v preparatívnom príklade 13.20, krok A, sa dá získať požadovaná zlúčenina.

Krok D

S použitím produktu z kroku C a postupu, opísaného v preparatívnom príklade 13.3, krok B, sa dá získať požadovaná zlúčenina.

30 Krok E

Pôsobením $n\text{-BuLi}$ pri $-78\text{ }^\circ\text{C}$ v THF na produkt z kroku D a kvenčovaním výsledného aniónu pomocou CO_2 podľa postupu zo štandardnej literatúry sa dá získať požadovaná zlúčenina po premiešaní s vodným roztokom kyseliny.

35 Krok F

S použitím produktu z kroku E a postupu, opísaného v preparatívnom príklade 13.19, krok C, sa dá získať požadovaná zlúčenina.

Krok G

S použitím produktu z kroku F a postupu, opísaného v preparatívnom príklade 13.19, krok E, sa dá získať požadovaná zlúčenina.

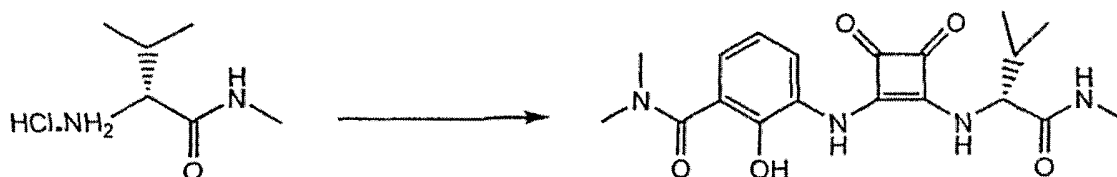
Krok H

- 5 S použitím produktu z kroku G a postupu, opísaného v preparatívnom príklade 2, krok B, sa dá získať požadovaná zlúčenina.

Krok I

- 10 S použitím produktu z kroku H a postupu, opísaného v preparatívnom príklade 19, sa dá pripraviť požadovaná zlúčenina.

Príklad 200



- 15 K roztoku HCl soli produktu (83 mg, 0,50 mmol) z preparatívneho príkladu 24 v EtOH (3 ml) pri teplote miestnosti sa pridal Et_3N (55 μl , 0,50 mmol) a zmes sa miešala 10 min. Potom sa pridal cyklobuténdión (100 mg, 0,33 mmol) z preparatívneho príkladu 19 v EtOH v jedinej dávke a zmes sa miešala 12 h pri teplote miestnosti. Zmes sa skoncentrovala pri zníženom tlaku a čistila sa preparatívnou TLC (4 x 1000 μM platne) s eluovaním pomocou $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (25 : 1), aby sa získalo 116 mg (91 % výťažok) požadovaného produktu ako tuhej látky (MH^+ 389,1, t. t. 241 až 243 $^{\circ}\text{C}$).

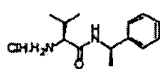
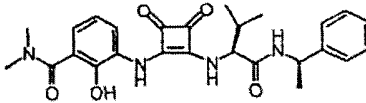
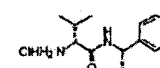
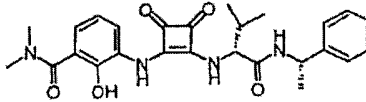
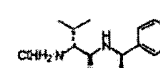
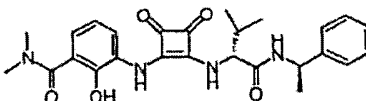
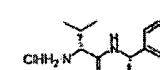
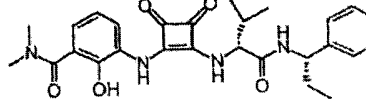
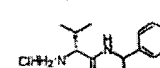
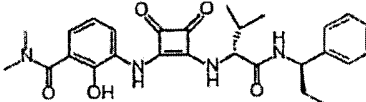
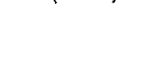
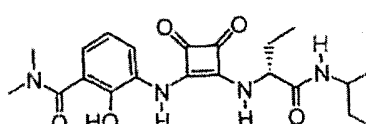
20

Príklady 201 až 209

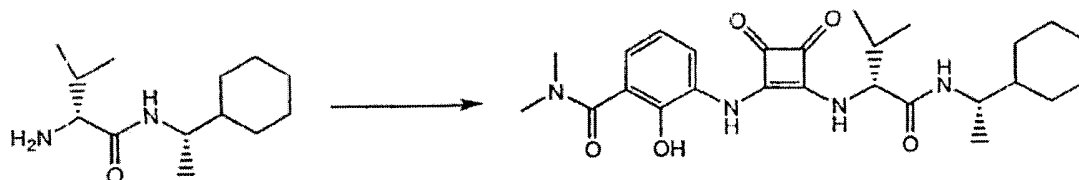
Podľa postupu, opísaného v preparatívnom príklade 200, ale s použitím príslušných amín hydrochloridov z preparatívnych príkladov 25 až 33, ako je uvedené, a cyklobuténdiónového medziproduktu z preparatívneho príkladu 19 sa získali cyklobuténdiónové produkty, ktoré sú uvedené v tabuľke ďalej.

Príklad	(Preparatívny príklad) Amín	Produkt	1. Výťažok (%) 2. MH^+ 3. t. t. $^{\circ}\text{C}$
201	(25) 		1. 89 2. 375,1 3. 255,5 až 257,3
202	(26) 		1. 92 2. 465,1 3. 149,0 až 152,3
203	(27) 		1. 68 2. 451,1 3. 282 až 284
204	(28) 		1. 74 2. 493,1 3. 141

25

205	(29) 		1. 48 2. 479,1 3. 142
206	(30) 		1. 41 2. 479,1 3. 142
207	(31) 		1. 59 2. 479,1 3. 141
208	(32) 		1. 34 2. 493,1 3. 140
209	(33) 		1. 40 2. 493,1 3. 142
209.1	(33.1) 		1. 59 2. 143 až 145

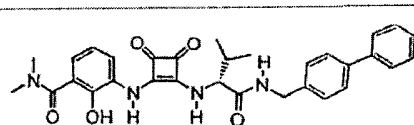
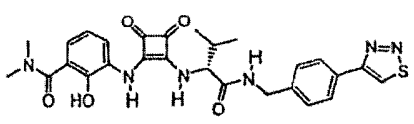
Príklad 209.2

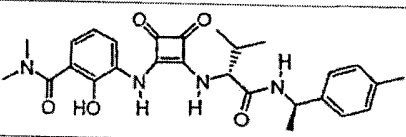
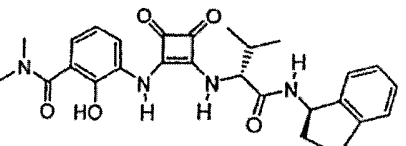
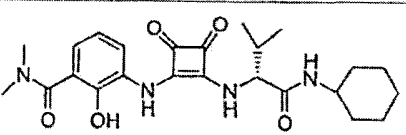
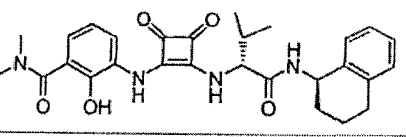
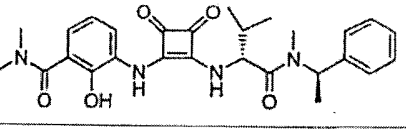
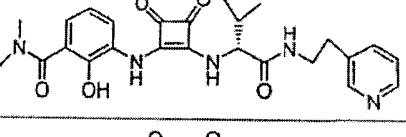
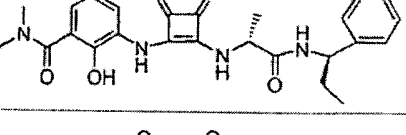
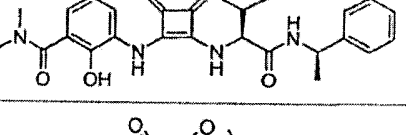
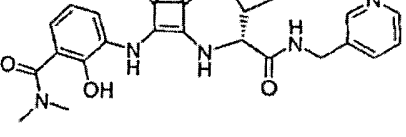
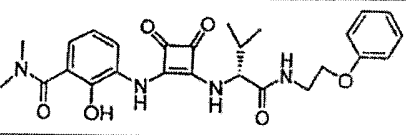
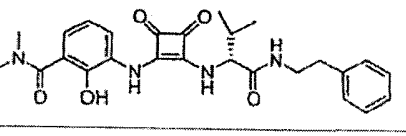
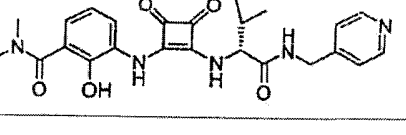


- 5 Surový aminový produkt z preparatívneho príkladu 33.2 a cyklobuténdiónová zložka z preparatívneho príkladu 19.1 (36 mg) sa rozpustili v MeOH/DIEA (2,5 ml/5/1) a ožiarili sa mikrovlnami (50 W, 1h). Reakčná zmes sa skoncentrovala vo vákuu a čistila sa Gilsonovou semipreparatívnou HPLC, aby poskytla konečný produkt (68 %, $MH^+ = 485,2$).

10 Príklady 209.3 až 209.50

Podľa postupu, opísaného v príklade 209.2, ale s použitím pripraveného amínu s preparatívneho príkladu, vyznačeného v tabuľke ďalej, sa získali nasledujúce cyklobuténdiónové produkty.

Príklad	(Preparatívny príklad) Amin	Produkt	1. Výťažok (%) 2. MH^+
209.3	(33.3)		1. 50 2. 541,2
209.4	(33.4)		1. 32 2. 549,1

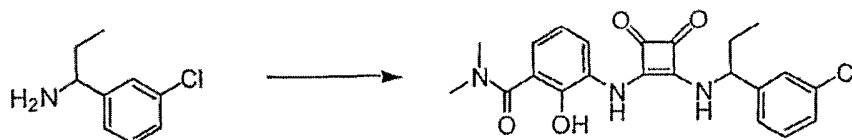
209.5	(33.5)		1. 65 2. 493,1
209.6	(33.6)		1. 64 2. 491,1
209.10	(33.7)		1. 90 2. 457,2
209.11	(33.8)		1. 35 2. 505,0
209.12	(33.9)		1. 70 2. 493,1
209.13	(33.10)		1. 75 2. 480,2
209.14	(33.11)		1. 74 2. 465,1
209.15	(33.12)		1. 62 2. 479,1
209.16	(33.13)		1. 31 2. 466,2
209.17	(33.14)		1. 79 2. 495,2
209.18	(33.15)		1. 99 2. 479,2
209.19	(33.16)		1. 47 2. 466,2

209.20	(33.17)		1. 72 2. 479,1
209.21	(33.18)		1. 92 2. 493,1
209.22	(33.19)		1. 47 2. 499,1
209.23	(33.20)		1. 7 2. 490,0
209.24	(33.21)		1. 15 2. 533,1
209.25	(33.22)		1. 88 2. 451,1
209.26	(33.23)		1. 26 2. 523,0
209.27	(33.24)		1. 54 2. 433,1
209.28	(33.25)		1. 59 2. 466,2
209.29	(33.26)		1. 66 2. 560,2
209.30	(33.27)		1. 98 2. 495,1
209.31	(33.28)		1. 99 2. 471,2

209.32	(33.29)		1. 99 2. 471,2
209.33	(33.30)		1. 18 2. 524,2
209.34	(33.31)		1. 78 2. 479,2
209.35	(33.32)		1. 71 2. 459,2
209.36	(33.33)		1. 5 2. 491,0
209.37	(33.34)		1. 27 2. 501,1
209.38	(33.35)		1. 26 2. 533,1
209.39	(33.36)		1. 48 2. 451,1
209.40	(33.37)		1. 99 2. 455,1
209.41	(33.38)		1. 88 2. 527,1
209.42	(33.39)		1. 74 2. 485,2

209.43	(33.40)		1. 20 2. 492,5
209.44	(33.41)		1. 68 2. 541,1
209.45	(33.42)		1. 13 2. 508,9
209.46	(33.43)		1. 86 2. 479,1
209.47	(33.44)		1. 34 2. 507,0
209.48	(33.45)		1. 56 2. 429,1
209.49	(33.46)		1. 18 2. 495,0
209.50	(33.47)		1. 22 2. 501,0

Príklad 210



5

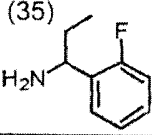
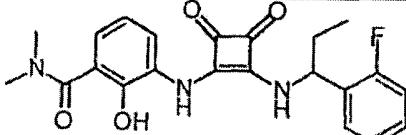
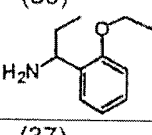
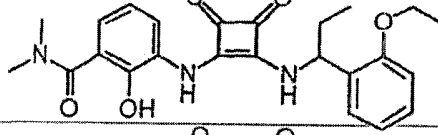
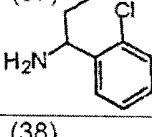
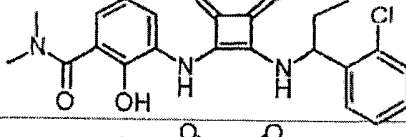
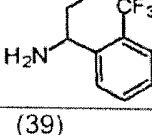
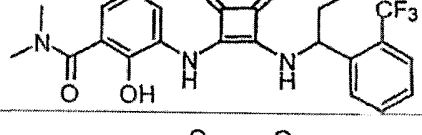
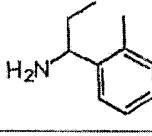
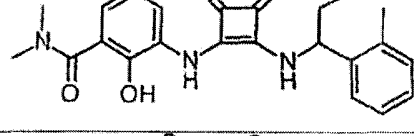
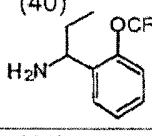
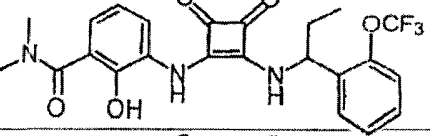
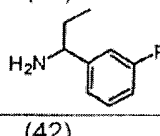
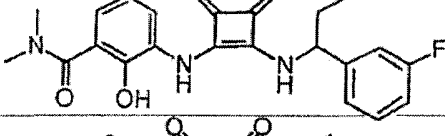
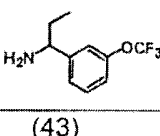
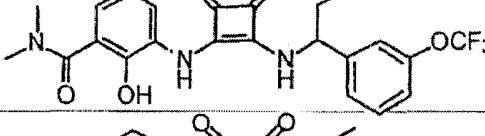
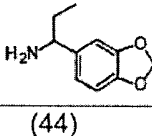
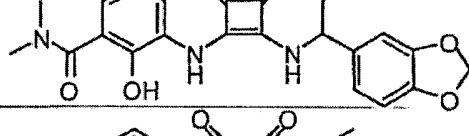
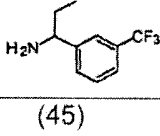
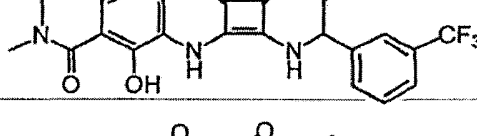
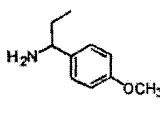
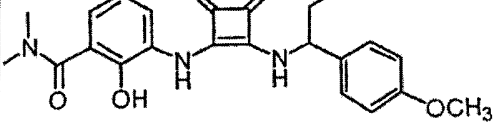
K roztoku amínu (0,17 g, 1 mmol) z preparatívneho príkladu 34 v EtOH (3 ml) pri teplote miestnosti sa pridal cyklobuténdión z preparatívneho príkladu 19 (100 mg, 0,33 mmol) v jednej dávke. Výsledná zmes sa miešala 5 h (kým TLC analýza neukázala, že reakcia je úplná) a skoncentrovala sa pri zníženom tlaku. Surový zvyšok sa opätovne rozpustil v CH_2Cl_2 (15 ml) a premyl sa postupne 10 % KH_2PO_4 (2 x 15 ml) a soľankou (1 x 15 ml). Organická vrstva sa sušila (Na_2SO_4) a skoncentrovala pri zníženom tlaku, aby poskytla surový adukt. Surový produkt sa čistil preparatívnou TLC (4 x 1000 μM platne) s eluovaním pomocou $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20 : 1), aby poskytol 83 mg (59 % výťažok) požadovaného produktu ako tuhej látky.

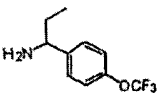
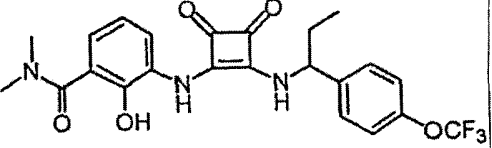
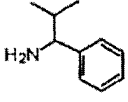
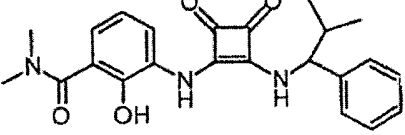
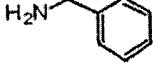
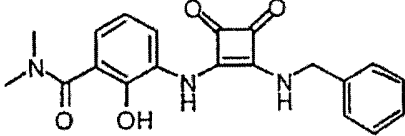
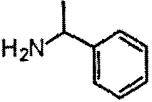
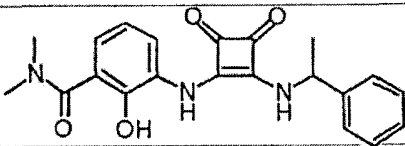
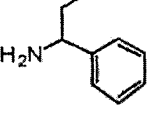
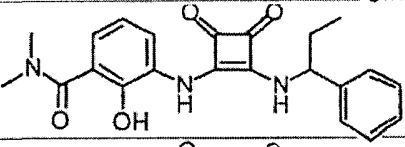
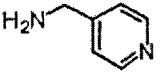
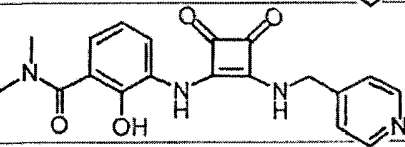
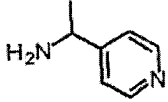
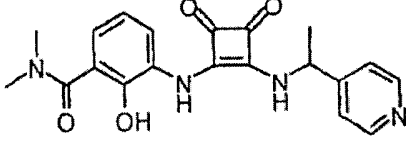
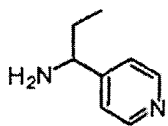
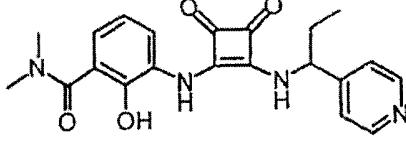
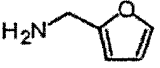
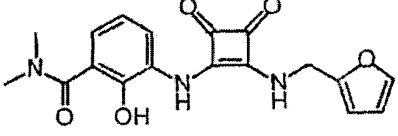
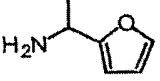
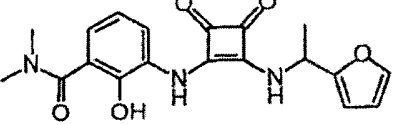
10

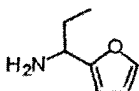
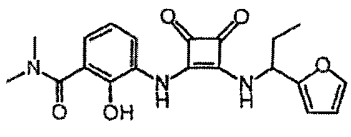
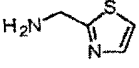
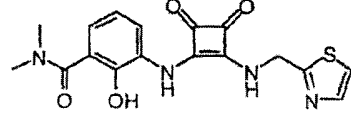
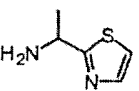
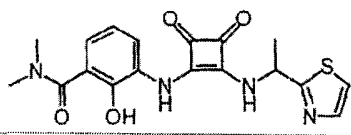
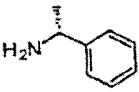
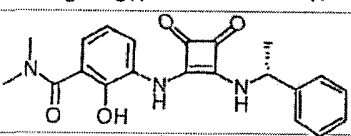
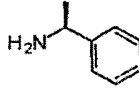
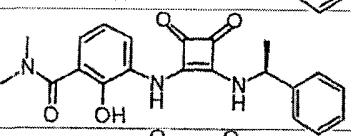
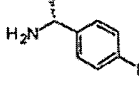
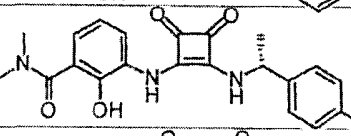
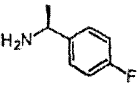
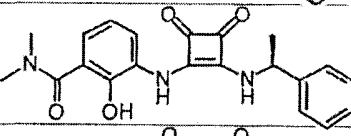
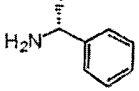
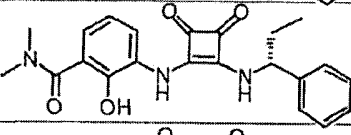
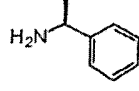
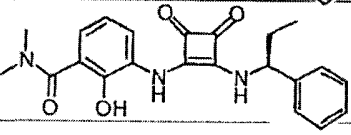
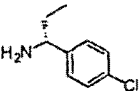
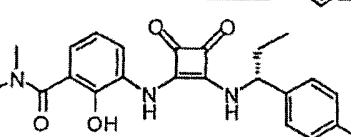
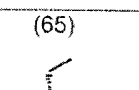
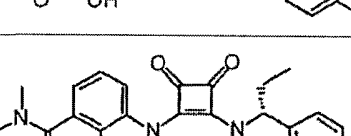
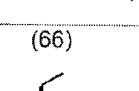
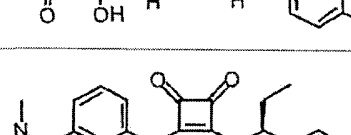
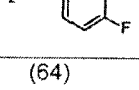
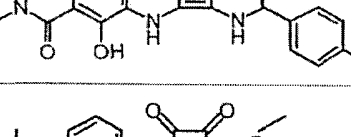
Príklady 211 až 260

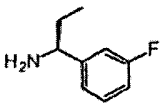
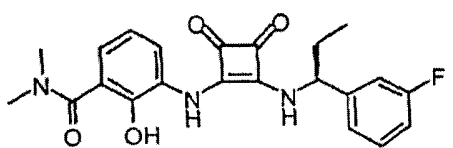
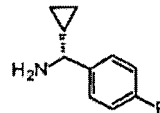
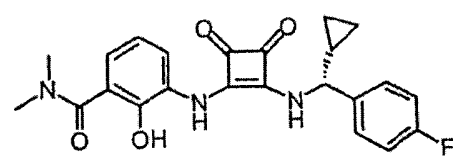
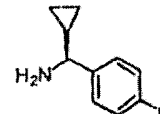
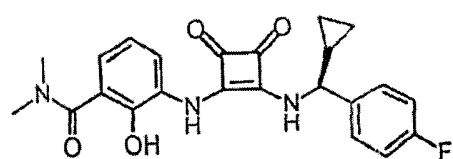
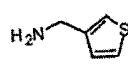
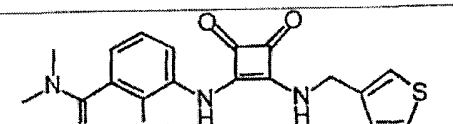
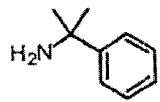
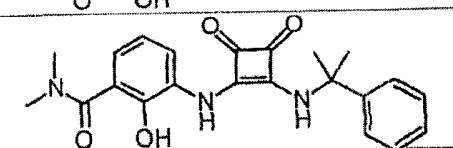
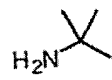
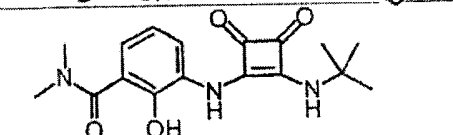
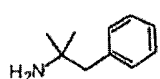
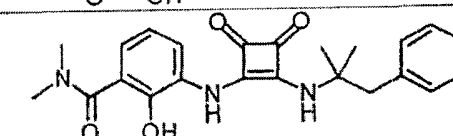
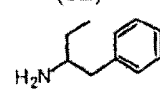
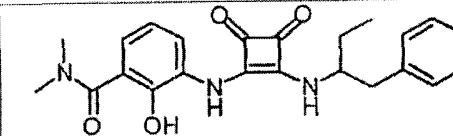
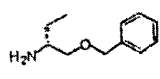
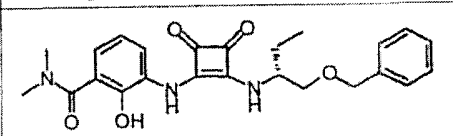
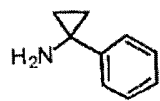
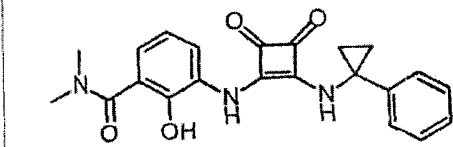
Podľa postupu, opísaného v príklade 210, ale s použitím komerčne dostupného amínu alebo pripraveného amínu z preparatívneho príkladu, vyznačeného v tabuľke ďalej, sa získali nasledujúce cyklobuténdiónové produkty.

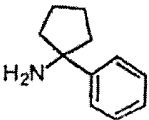
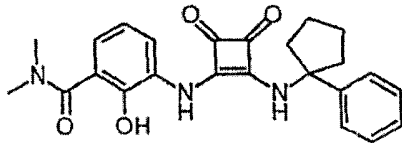
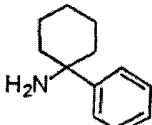
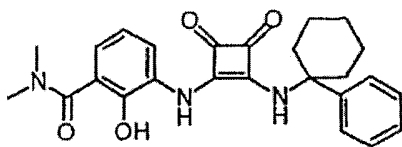
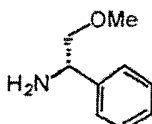
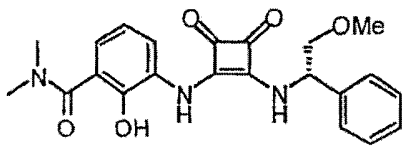
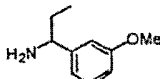
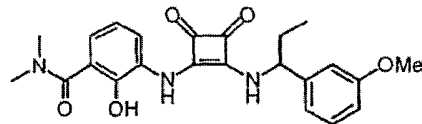
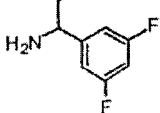
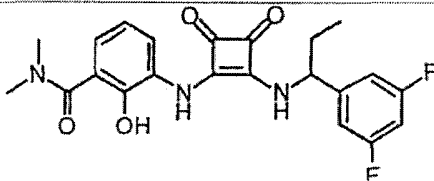
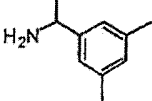
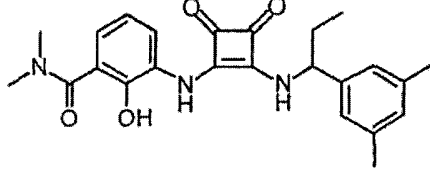
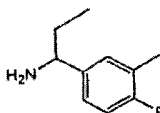
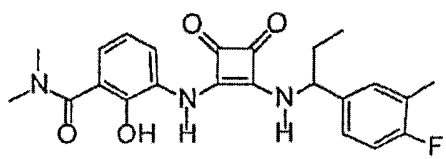
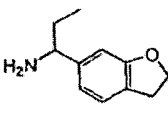
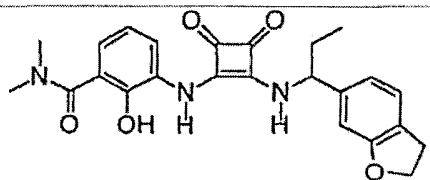
15

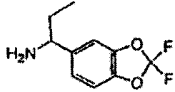
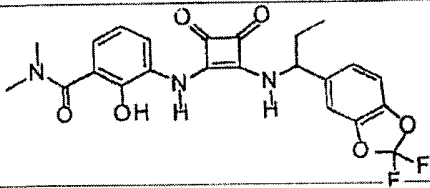
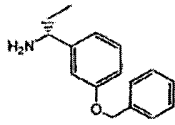
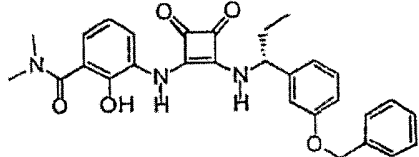
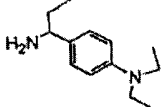
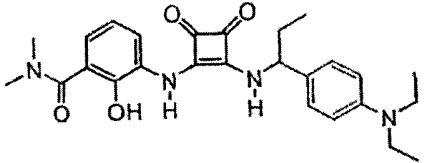
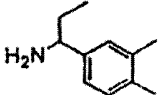
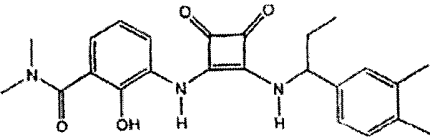
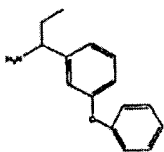
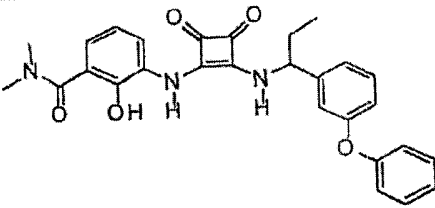
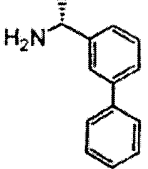
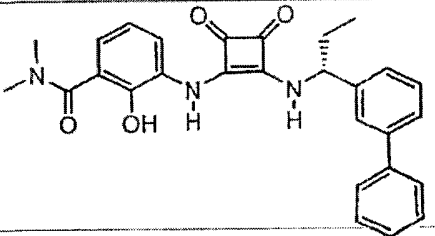
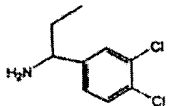
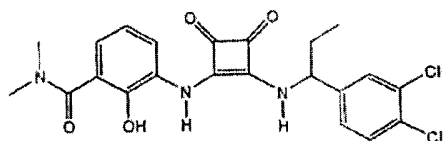
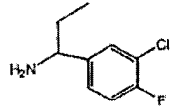
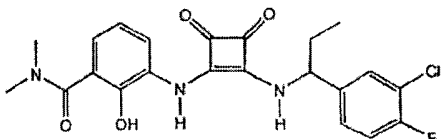
Příklad	(Preparativny příklad) Amin	Produkt	1. Výťažok (%) 2. MH ⁺ 3. t. t. °C
211	(35) 		1. 75 2. 412,1 3. 126
212	(36) 		1. 42 2. 438,1 3. 106
213	(37) 		1. 73 2. 428,1 3. 139
214	(38) 		1. 40 2. 462,1 3. 160
215	(39) 		1. 52 2. 408,1 3. 126
216	(40) 		1. 32 2. 478,1 3. 176
217	(41) 		1. 50 2. 412,1 3. 126
218	(42) 		1. 55 2. 478,1 3. 110
219	(43) 		1. 67 2. 438,1 3. 122
220	(44) 		1. 73 2. 462,1 3. 118
221	(45) 		1. 67 2. 424,1 3. 100

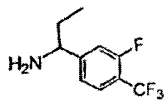
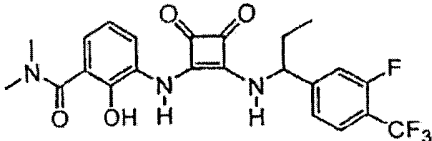
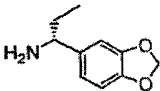
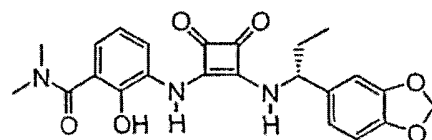
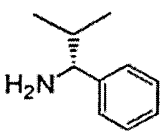
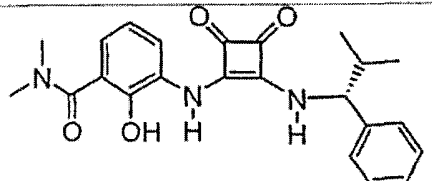
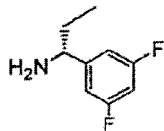
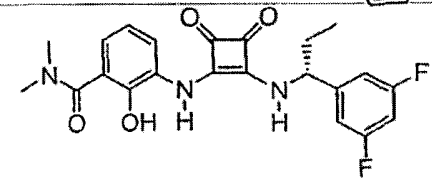
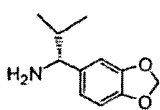
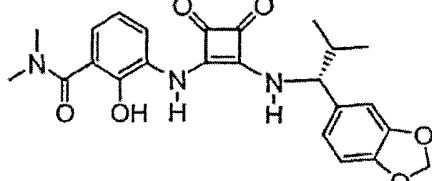
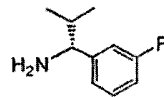
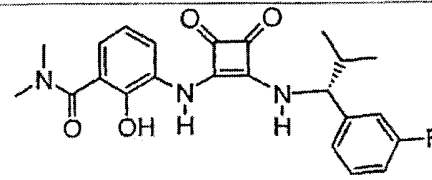
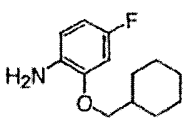
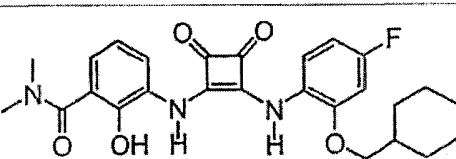
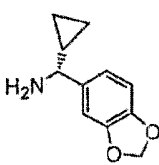
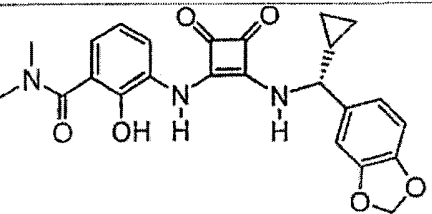
222	(46) 		1. 61 2. 478,1 3. 114
223	(47) 		1. 50 2. 408,1 3. 157 až 159
224			1. 75 2. 366,1 3. 110 až 112
225			1. 81 2. 380,1 3. 118 až 120
226			1. 69 2. 394,1 3. 123 až 125
227			1. 80 2. 367,1 3. 122 až 125
228	(76) 		1. 72 2. 381,1 3. 133 až 135
229	(77) 		1. 81 2. 395,1 3. 141 až 143
230			1. 75 2. 356,1 3. 103 až 104
231	(78) 		1. 24 2. 370,1 3. 101

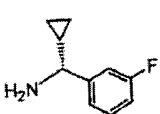
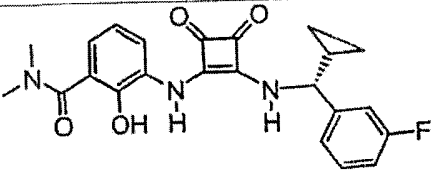
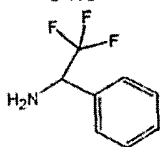
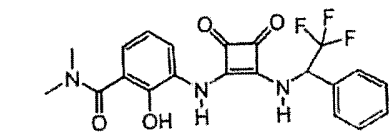
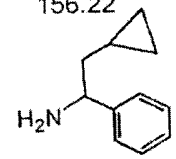
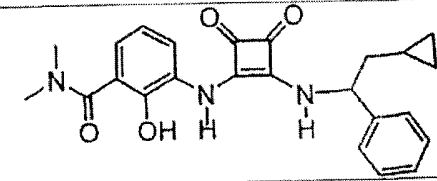
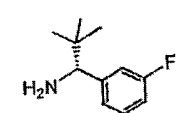
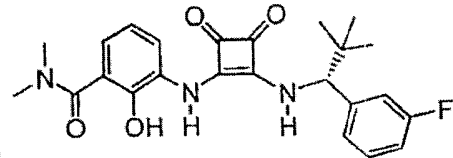
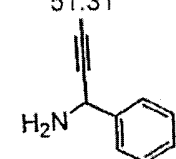
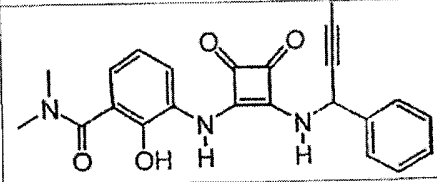
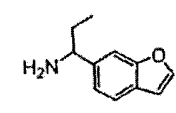
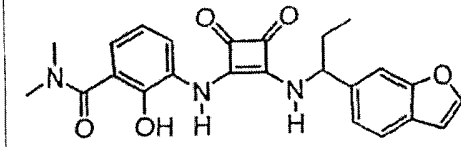
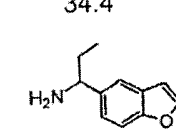
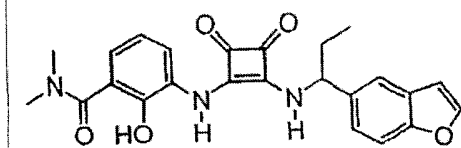
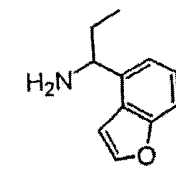
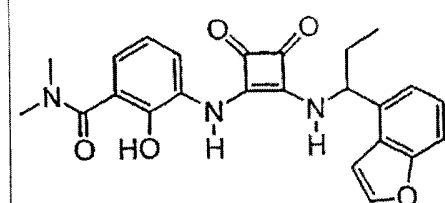
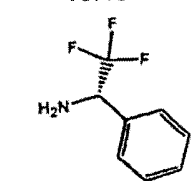
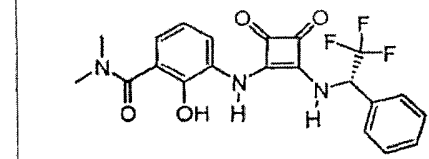
232	(79)			1. 16 2. 384,1 3. 70
233	(80)			1. 72 2. 373,4 3. 104 až 106
234	(81)			1. 34 2. 387,1 3. 99
235				1. 48 2. 380,1 3. 118 až 120
236				1. 72 2. 380,1 3. 119 až 120
237				1. 72 2. 398,1 3. 121 až 123
238				1. 44 2. 398,1 3. 121 až 123
239				1. 60 2. 394,1 3. 123 až 124
240				1. 52 2. 394,1 3. 122 až 124
241				1. 34 2. 428,4 3. 157 až 159
242	(65)			1. 70 2. 412,1 3. 109 až 112
243	(66)			1. 69 2. 412,1 3. 110 až 112
244	(64)			1. 89 2. 412,1 3. 126

245	(69) 		1. 81 2. 412,1 3. 126
246	(67) 		1. 65 2. 424,1 3. 121 až 124
247	(68) 		1. 73 2. 424,1 3. 122 až 124
248			1. 29 2. 372,1 3. 219 až 221
249			1. 66 2. 394,1 3. 132 až 135
250			1. 72 2. 332
251			1. 74 2. 408,1 3. 121 až 123
252	(82) 		1. 76 2. 408,1 3. 102 až 104
253			1. 72 2. 438,1 3. 75 až 77
254	(84) 		1. 80 2. 392,1 3. 98 až 101

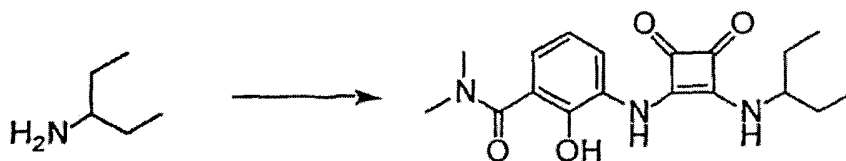
255	(83) 		1. 72 2. 420,1 3. 200 až 205
256	(85) 		1. 75 2. 434,1 3. 138 až 140
257	(86) 		1. 67 2. 410,1 3. 116 až 118
258	(48) 		1. 76 2. 424,1 3. 108 až 110
259	(49) 		1. 72 2. 430,1 3. 125
260	(50) 		1. 78 2. 422,1 3. 127
260.1	51.5 		1. 74 2. 426,1 3. 114 DEC
260.2	51.2 		1. 85 2. 436,1 3. 143 DEC

260.3	51.3 		1. 56 2. 474,1 3. 121 až 123
260.4	75.22 		1. 71 2. 500,1 3. 97 (DEC)
260.6	51.25 		1. 61 2. 465 3. 102 až 107
260.7	51.18 		1. 78 2. 422,1 3. 114 DEC
260.8	51.4 		1. 35 2. 486,1 3. 103 až 105
260.9	75.24 		1. 79 2. 470 3. 110 až 115
260.10	51.19 		1. 62 2. 462,1 3. 110 DEC
260.11	51.20 		1. 61 2. 446,1 3. 118 DEC

260.12	51.8 		1. 58 2. 480,1 3. 111 DEC
260.13	75.27 		1. 87 2. 438,1 3. 122
260.14	75.28 		1. 74 2. 408,1 3. 128 až 130
260.15	75.29 		1. 78 2. 430,1 3. 117 DEC
260.16	75.30 		1. 81 2. 452,1 3. 139
260.17	75.31 		1. 85 2. 426,1 3. 126
260.18	34.11 		1. 50 2. 482,1 3. 114 až 116
260.19	75.32 		1. 64 2. 450,1 3. 129

260.20	75.33 		1. 72 2. 424,1 3. 116
260.21	34.3 		1. 35 2. 434,1 3. 124
260.22	156.22 		1. 58 2. 420,1 3. 107 až 109
260.23	75.34 		1. 69 2. 440,1 3. 169
260.24	51.31 		1. 15 2. 404,1 3. 103 až 105
260.25	34.5 		1. 92 2. 434,1 3. 129
260.26	34.4 		1. 77 2. 434,1 3. 133
260.27	34.5 		1. 73 2. 434,1 3. 138
260.28	13.18 		1. 37 2. 434,1 3. 133

Príklad 261

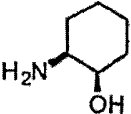
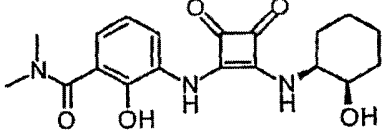
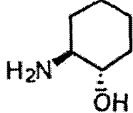
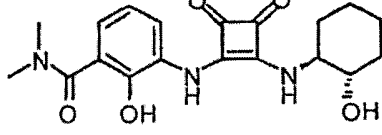
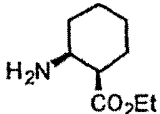
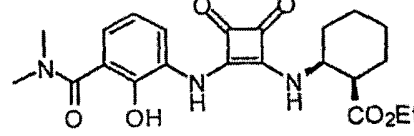
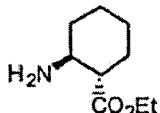
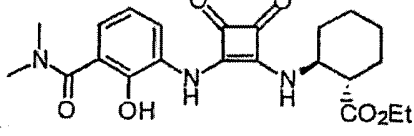
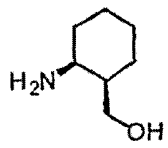
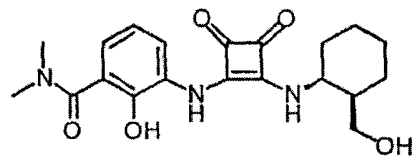
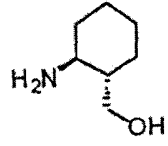
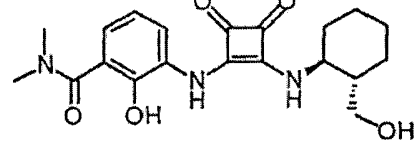
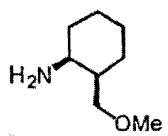
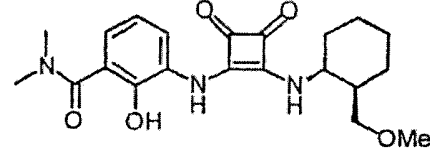
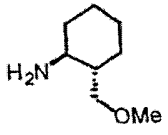
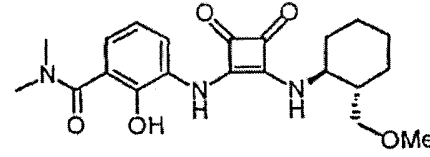


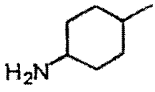
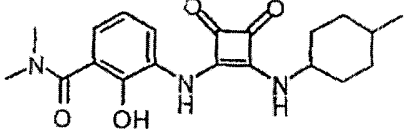
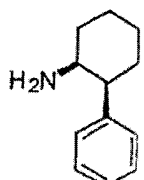
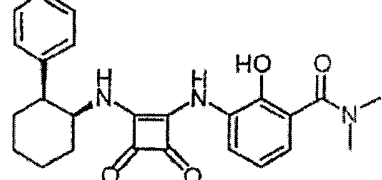
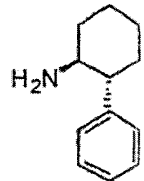
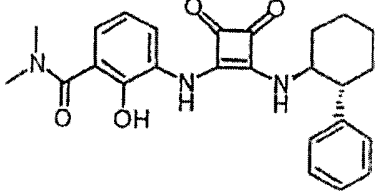
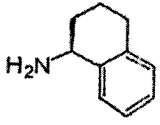
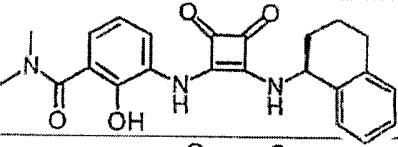
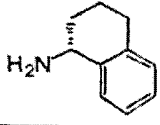
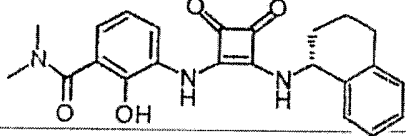
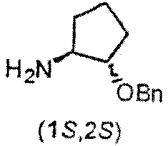
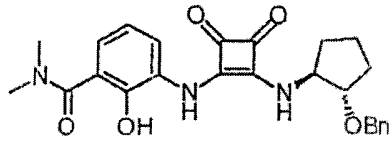
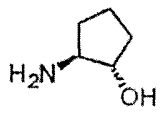
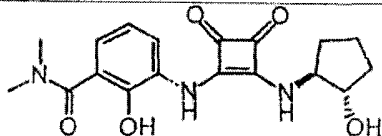
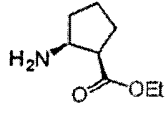
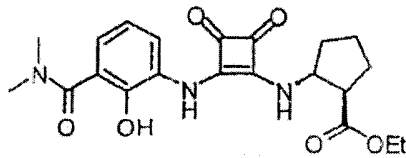
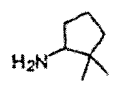
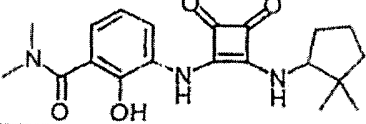
K roztoku aminu (77 μ l, 0,66 mmol) v EtOH (3 ml) pri teplote miestnosti sa pridal produkt z preparatívneho príkladu 19 (100 mg, 0,33 mmol) v jednej dávke. Výsledná zmes sa miešala 5 h (kým TLC analýza neukázala, že reakcia je úplná) a potom sa skoncentrovala pri zníženom tlaku. Surový zvyšok sa opätovne rozpustil v CH₂Cl₂ (15 ml) a premyl sa postupne 10 % KH₂PO₄ (2 x 15 ml) a soľankou (1 x 15 ml). Organická vrstva sa sušila (Na₂SO₄) a skoncentrovala pri zníženom tlaku, aby poskytla surový adukt. Surový produkt sa čistil preparatívnou TLC (4 x 1000 μ M platne) s eluovaním pomocou CH₂Cl₂/MeOH (20 : 1), aby poskytol 82 mg (72 % výtťažok) požadovaného produktu ako tuhej látky. (t. t. 126,0 až 128,0 °C, MH⁺ 346)

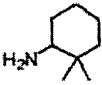
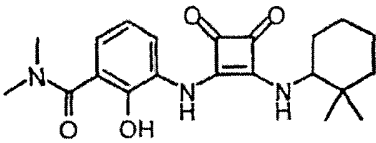
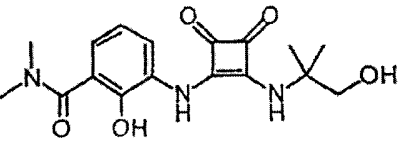
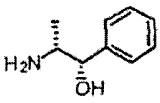
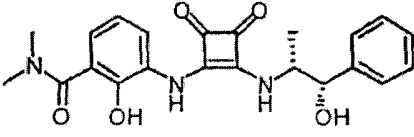
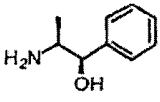
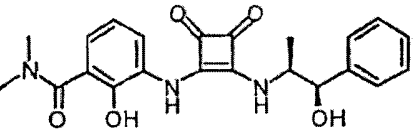
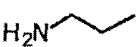
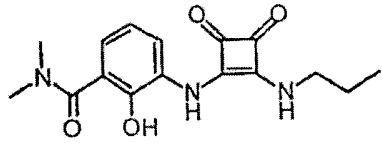
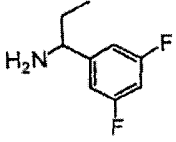
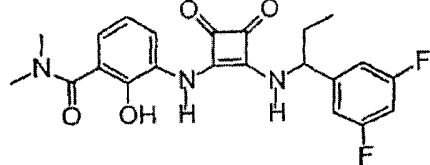
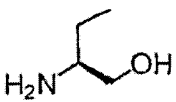
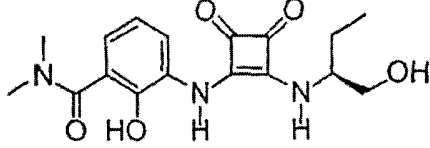
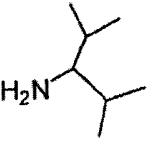
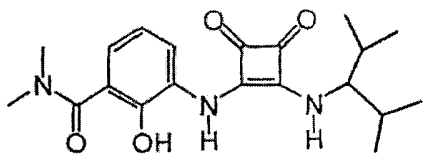
Príklady 262 až 360.108

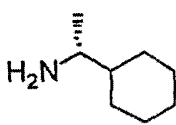
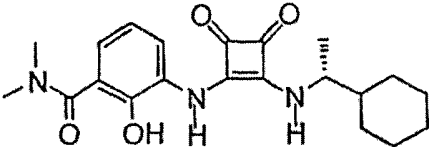
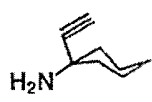
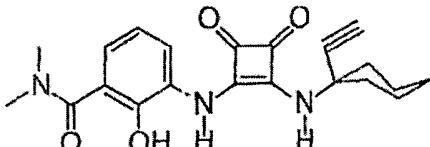
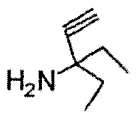
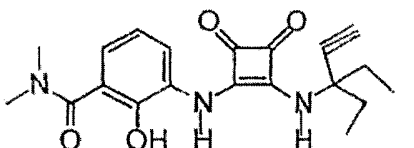
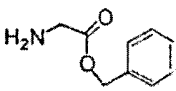
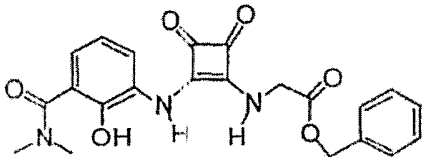
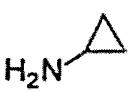
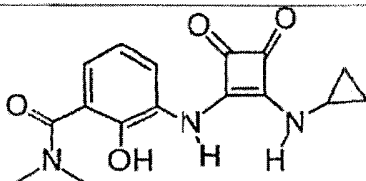
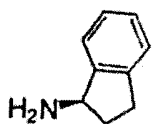
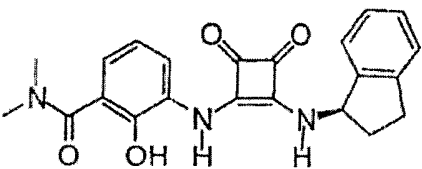
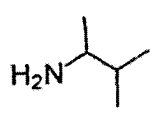
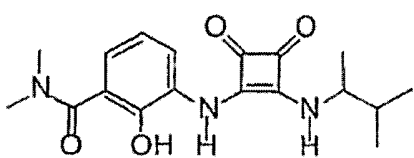
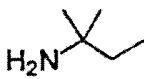
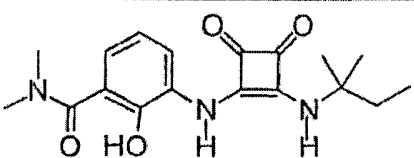
Podľa postupu, opísaného v príklade 261, ale s použitím komerčne dostupného aminu alebo pripraveného aminu z preparatívneho príkladu, vyznačeného v tabuľke ďalej, sa získali nasledujúce cyklobutendiónové produkty.

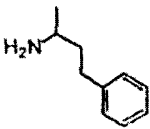
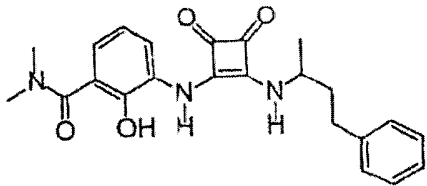
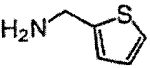
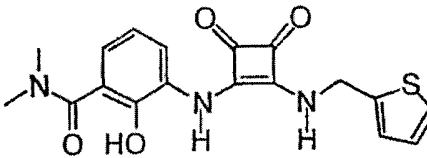
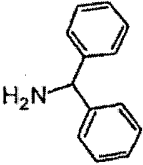
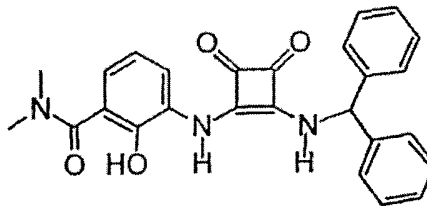
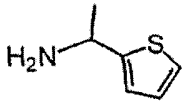
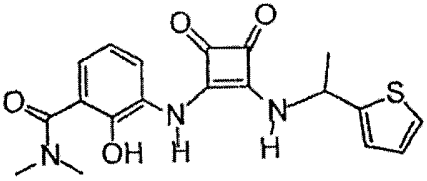
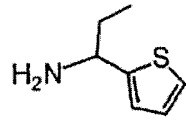
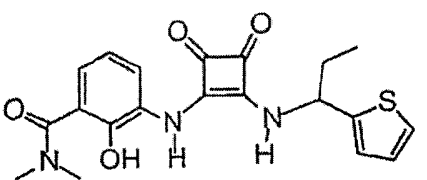
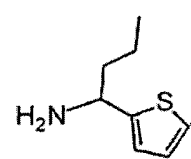
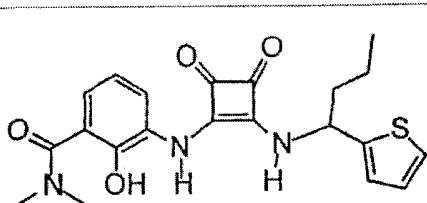
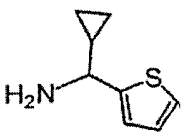
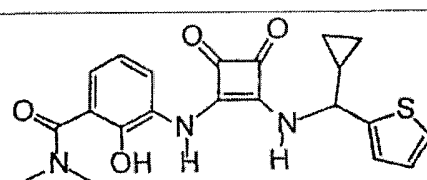
Príklad	(Preparatívny príklad) Amin	Produkt	1. Výtťažok (%) 2. MH ⁺ 3. t. t. °C
262			1. 74 2. 330,1 3. 112 až 115
263			1. 64 2. 344,1 3. 120 až 122
264			1. 72 2. 358,4 3. 129 až 132
265			1. 76 2. 372,1 3. 141 až 143
266			1. 57 2. 372,1 3. 102
267			1. 65 2. 386,1 3. 146
268			1. 65 2. 164,1 3. 110 až 112
269			1. 85 2. 464,1 3. 111 až 113

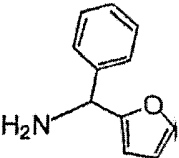
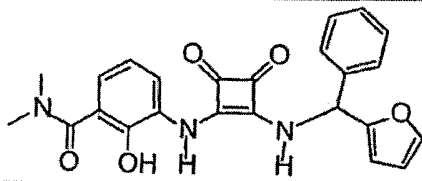
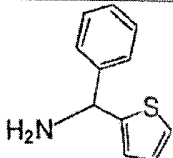
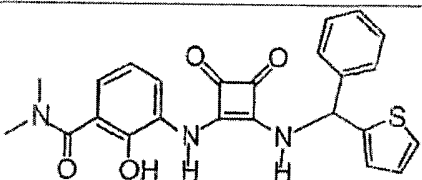
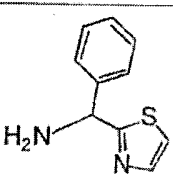
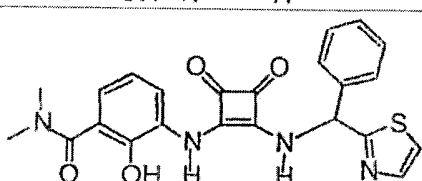
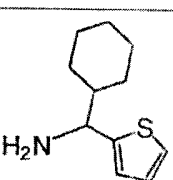
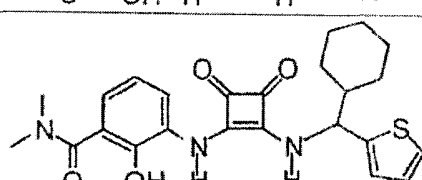
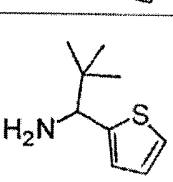
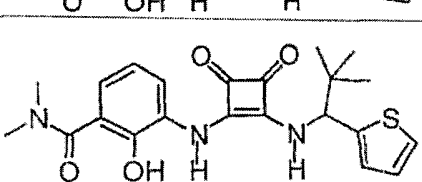
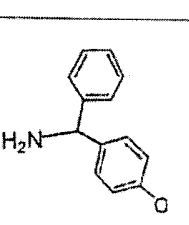
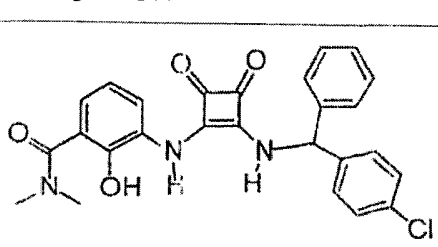
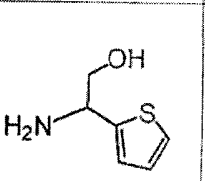
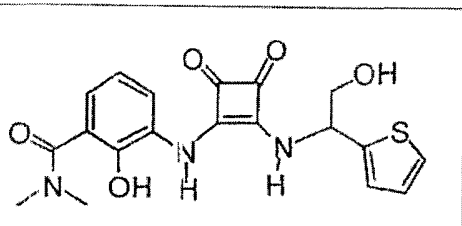
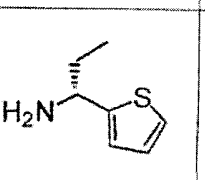
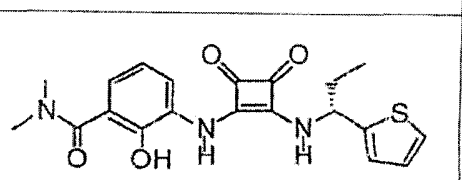
270			1. 49 2. 374,1 3. 146
271			1. 69 2. 374,1 3. 158 až 162
272			1. 54 2. 430,1 3. 108
273			1. 65 2. 430,1 3. 110
274			1. 53 2. 388,1 3. 136
275			1. 30 2. 388,1 3. 114
276	(89) 		1. 53 2. 402,1 3. 126
277	(90) 		1. 68 2. 402,1 3. 116

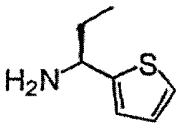
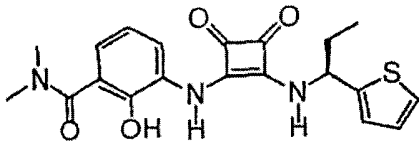
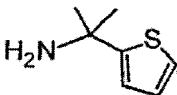
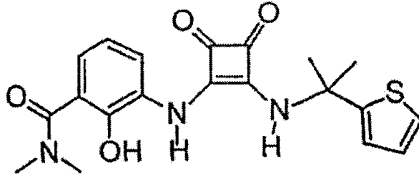
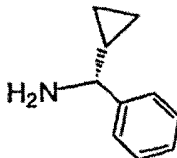
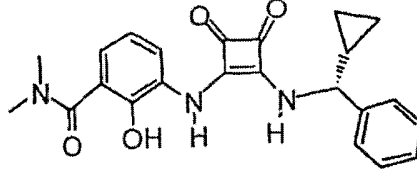
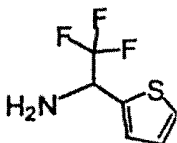
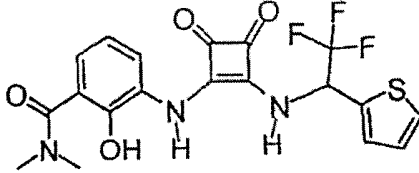
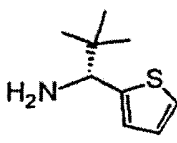
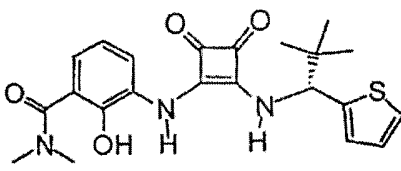
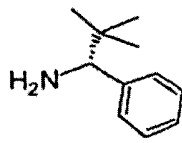
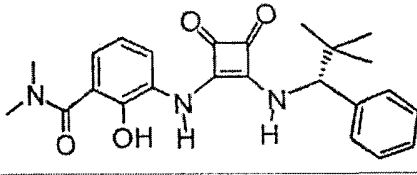
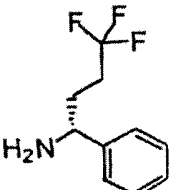
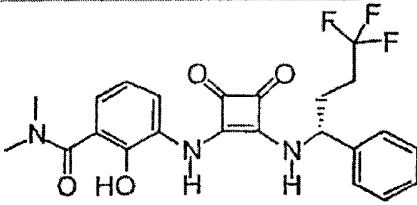
278			1. 64 2. 372,1 3. 106
279	(91) 		1. 69 2. 434,1 3. 141 až 143
280	(92) 		1. 51 2. 434,1 3. 148 až 150
281			1. 71 2. 406,1 3. 146 až 148
282			1. 66 2. 406,1 3. 141 až 144
283	 (1S,2S)		1. 70 2. 450,1 3. 97 až 99
284			1. 25 2. 360,1 3. 139
285			1. 78 2. 416,1 3. 94
286	(93) 		1. 49 2. 372,1 3. 139

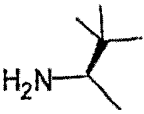
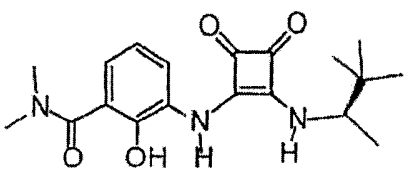
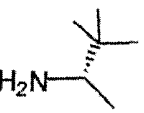
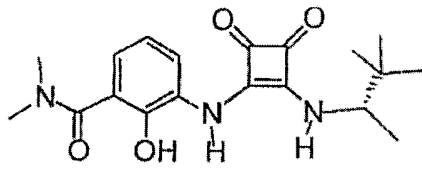
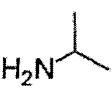
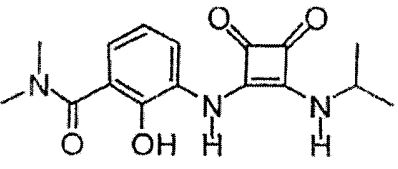
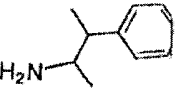
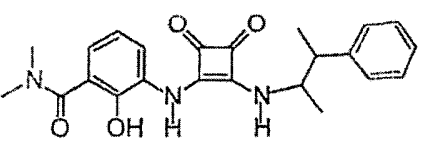
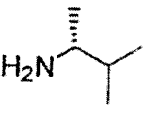
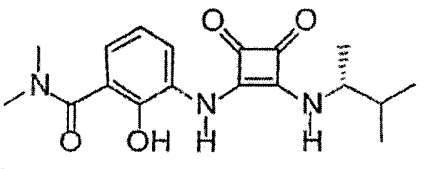
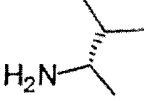
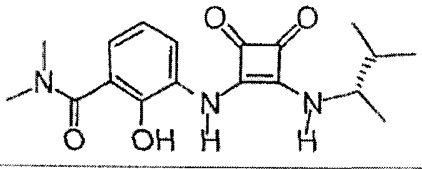
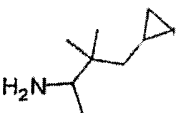
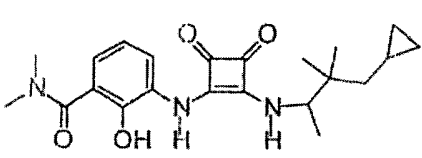
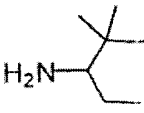
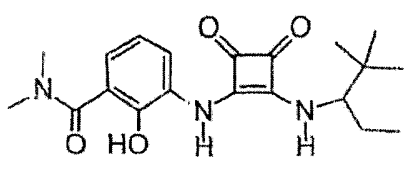
287	(94) 		1. 95 2. 386,1 3. 139
288			1. 32 2. 348 3. 130 až 133
289			1. 72 2. 410,1 3. 138
290			1. 72 2. 410,1 3. 132 až 134
291			1. 75 2. 318,1 3. 96 až 98
292			1. 72 2. 430,1 3. 125
293			1. 51 2. 348 3. 109 až 111
294			1. 84 2. 374 3. 150,3

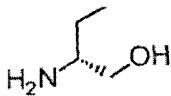
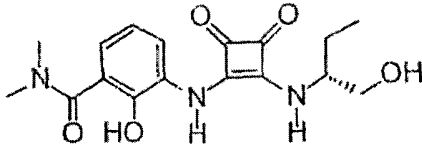
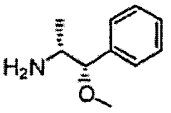
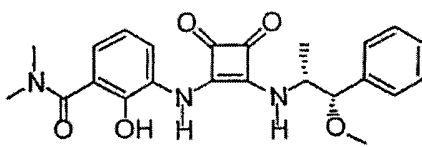
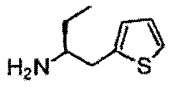
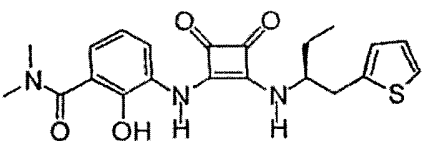
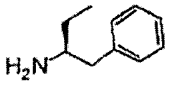
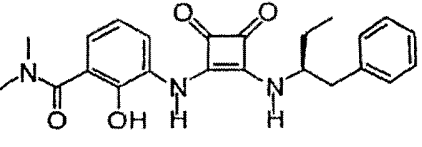
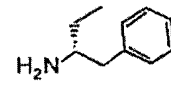
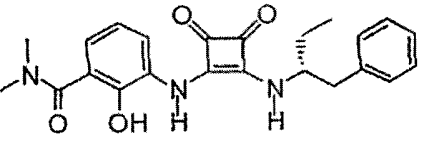
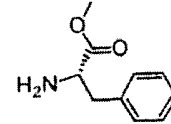
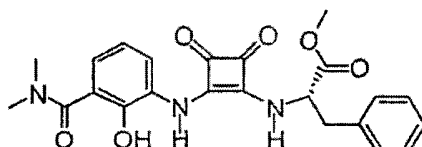
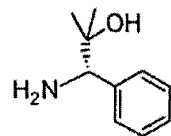
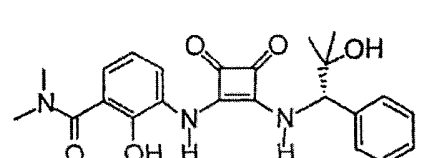
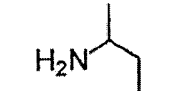
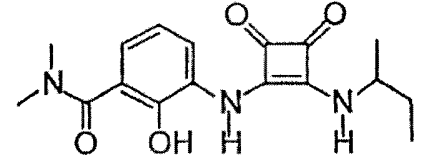
295			1. 56 2. 386 3. 142,3
296			1. 38 2. 382 3. 173,4
297			1. 13 2. 370 3. 135,1
298			1. 47 2. 424 3. 231,2 až 234,5
299			1. 34 2. 316 3. 209,5
300			1. 92 2. 392 3. 152,7
301			1. 52 2. 346 3. 124,7
302			1. 51 2. 346 3. 139,2

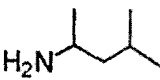
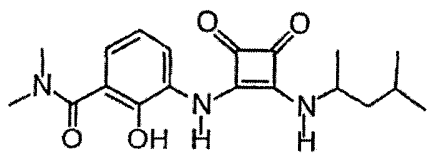
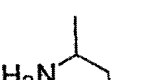
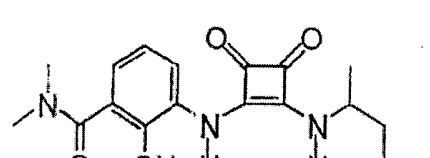
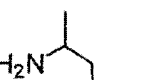
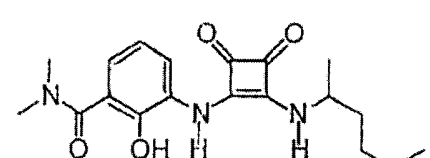
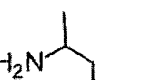
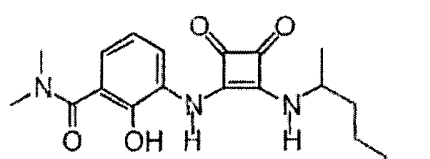
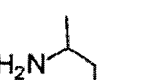
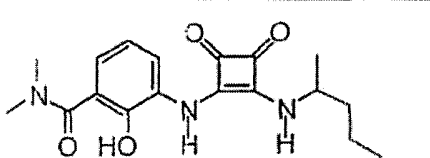
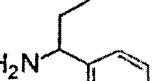
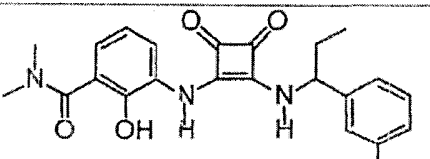
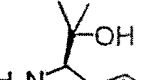
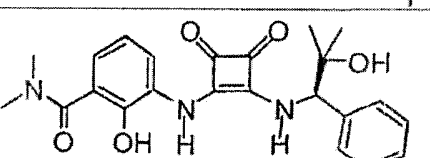
303			1. 29 2. 408 3. 105
304			1. 24 2. 372 3. 223,2
305			1. 25 2. 442 3. 219,0
306			1. 83 2. 386 3. 145
307			1. 58 2. 400 3. 99,6
308			1. 60 2. 414 3. 123,6
309			1. 44 2. 412 3. 146,7

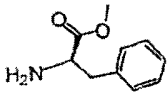
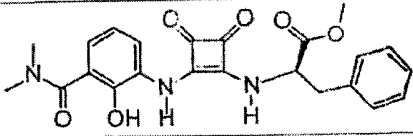
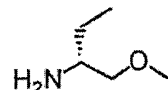
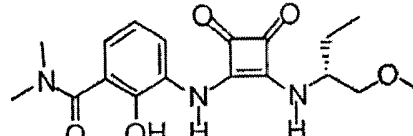
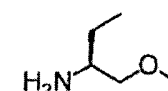
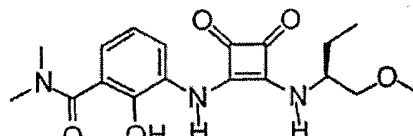
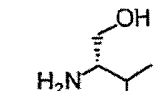
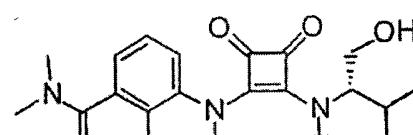
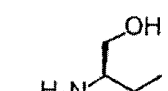
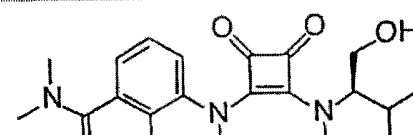
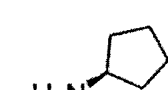
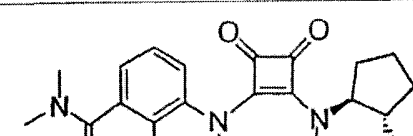
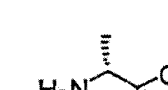
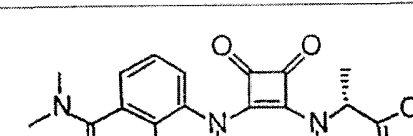
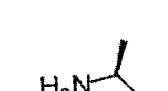
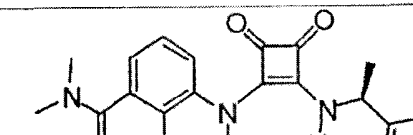
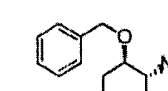
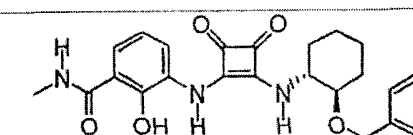
310			1. 39 2. 432 3. 156,6
311			1. 65 2. 448 3. 162,8
312			1. 53 2. 449 3. 139,7
313			1. 64 2. 454 3. 143,2
314			1. 35 2. 428 3. 146,8
315			1. 72 2. 476 3. 139,4
316			1. 36 2. 402 3. 89,6
317			1. 62 2. 400 3. 130,2

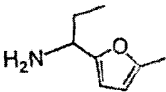
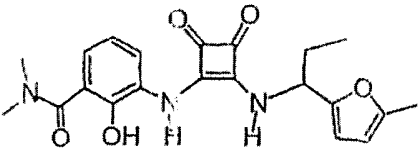
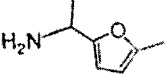
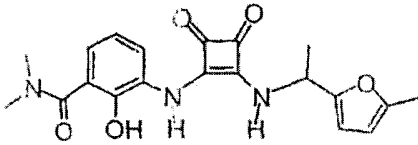
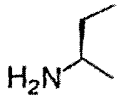
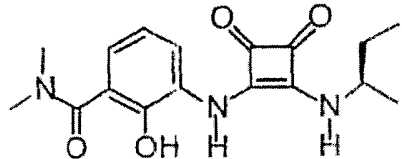
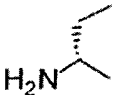
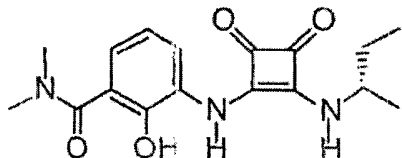
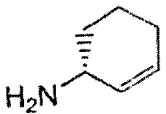
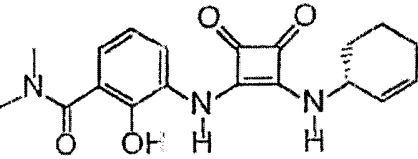
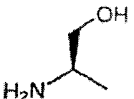
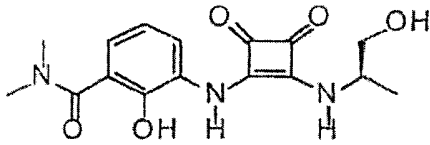
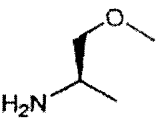
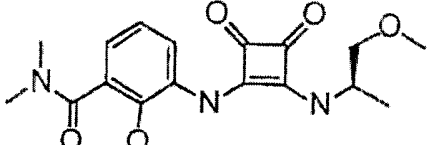
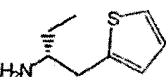
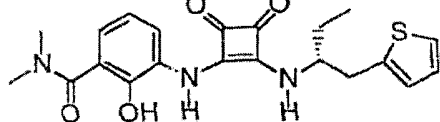
318			1. 46 2. 400 3. 123,6
319			1. 64 2. 400 3. 132,5
320			1. 79 2. 406 3. 123,3
321			1. 17 2. 440 3. 157,6
322			1. 58 2. 428 3. 167,9
323			1. 50 2. 422 3. 150,2
324			1. 20 2. 462 3. 113,9

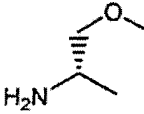
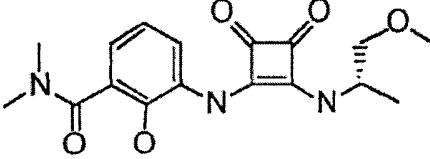
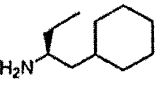
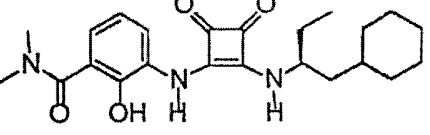
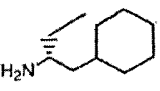
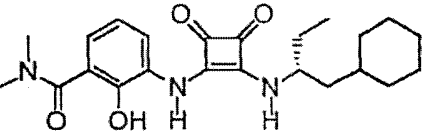
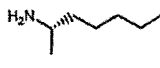
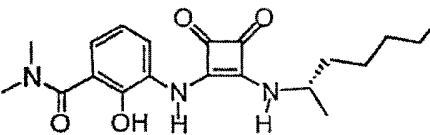
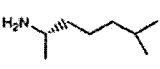
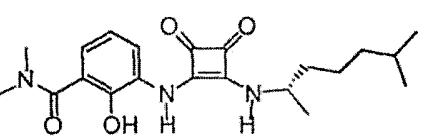
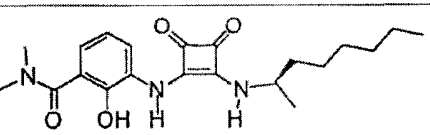
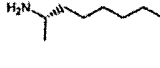
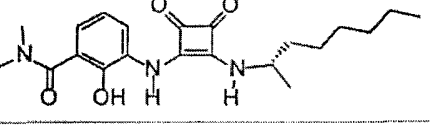
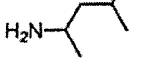
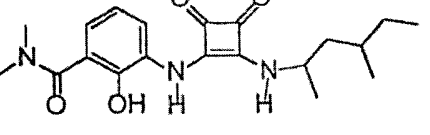
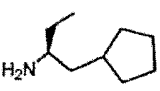
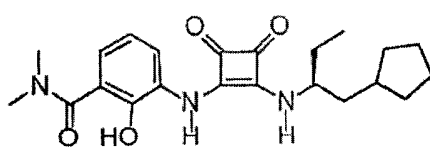
325			1. 95 2. 360 3. 129,2
326			1. 97 2. 360 3. 131,5
327			1. 39 2. 318 3. 138,5
328			1. 54 2. 408 3. 152,3
329			1. 62 2. 346 3. 134,8
330			1. 55 2. 346 3. 145,1
331			1. 61 2. 400 3. 137,6
332			1. 42 2. 374 3. 155,1

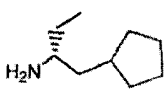
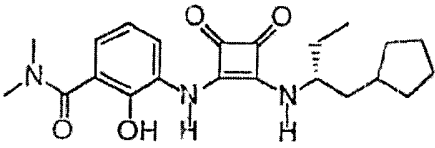
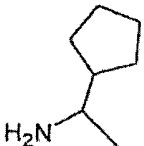
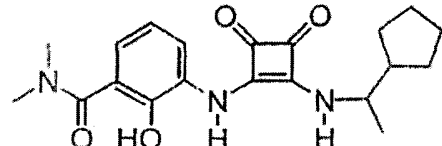
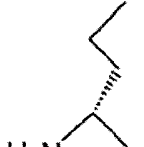
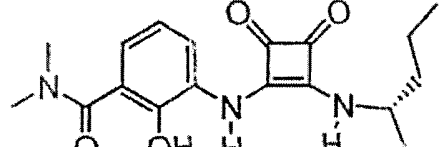
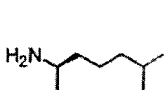
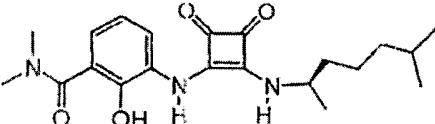
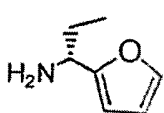
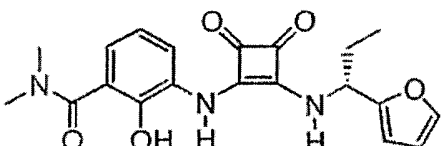
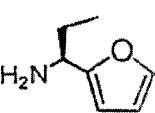
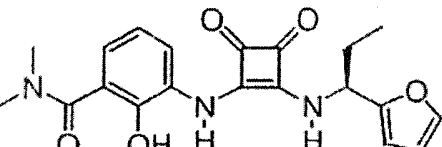
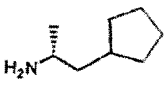
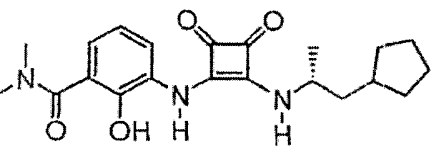
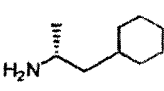
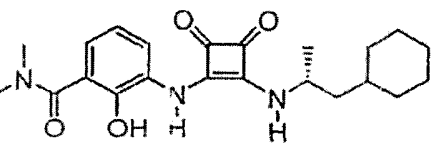
333			1. 45 2. 348 3. 108 až 110
334			1. 29 2. 424 3. 116
335			1. 15 2. 414 3. 108 až 110
336			1. 75 2. 408 3. 116
337			1. 75 2. 408 3. 116
338			1. 59 2. 424 3. 115 až 117
339			1. 72 2. 424 3. 157 až 159
340			1. 19 2. 332 3. 131

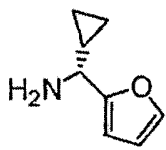
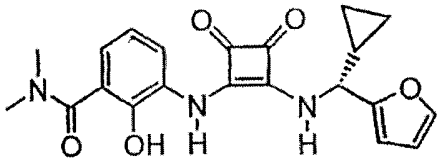
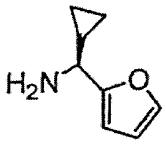
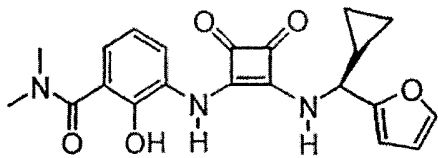
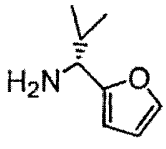
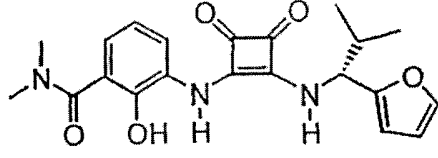
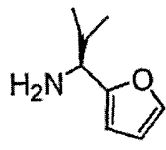
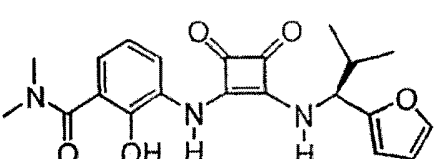
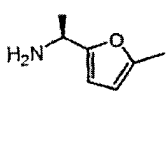
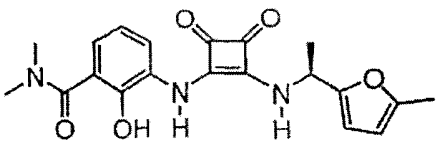
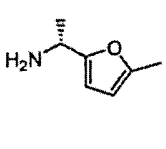
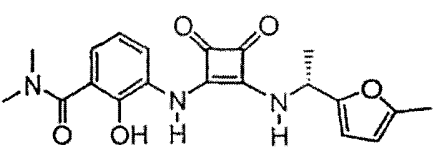
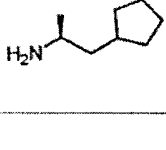
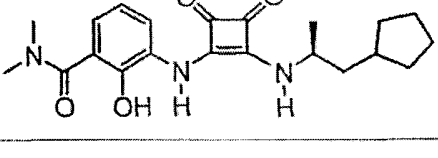
341			1. 86 2. 360 3. 127
342			1. 98 2. 346 3. 128
343			1. 80 2. 374 3. 131,5
344			1. 46 2. 374 3. 102
345			1. 75 2. 388 3. 104
346			1. 76 2. 438 3. 95
347			1. 72 2. 424 3. 163 až 165

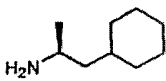
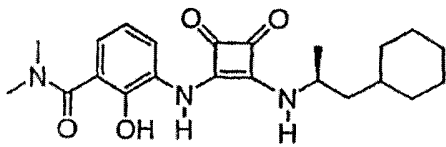
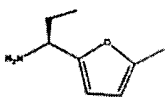
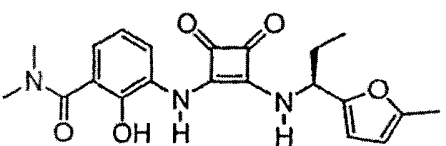
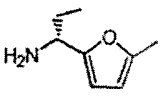
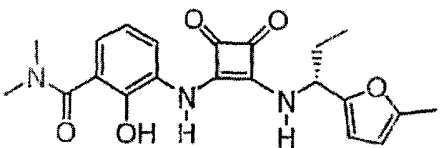
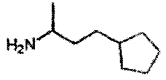
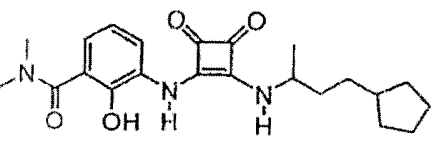
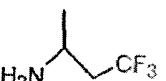
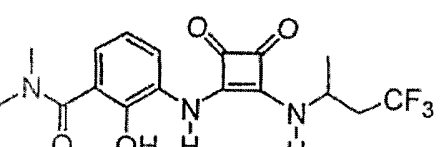
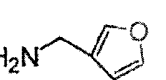
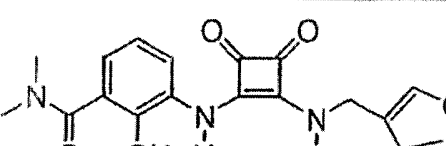
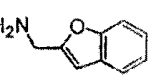
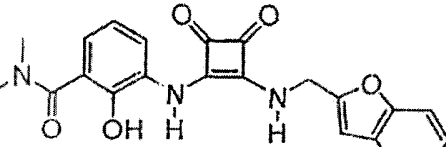
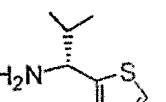
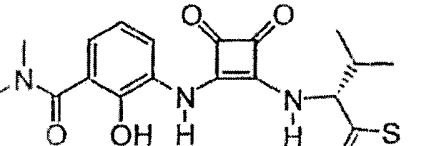
348			1. 73 2. 438 3. 96 až 98
349			1. 53 2. 362 3. 89 až 91
350			1. 59 2. 362 3. 90 až 92
351			1. 61 2. 362 3. 120 až 122
352			1. 70 2. 362 3. 121 až 123
353			1. 23 2. 371 3. 126
354			1. 79 2. 370 3. 108
355			1. 80 2. 370 3. 106
356			1. 56 2. 450 3. 138 až 140

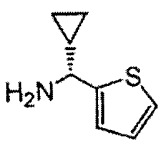
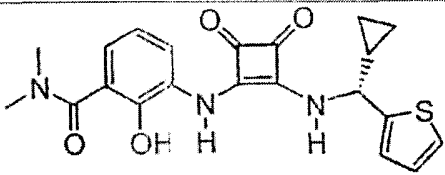
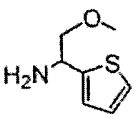
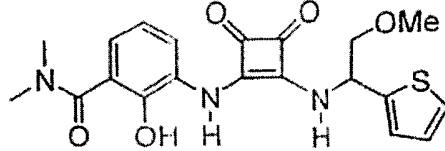
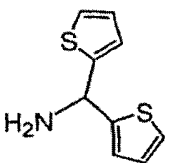
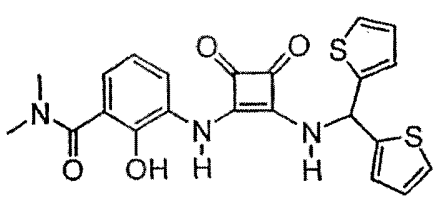
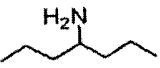
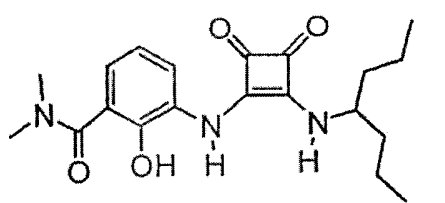
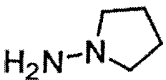
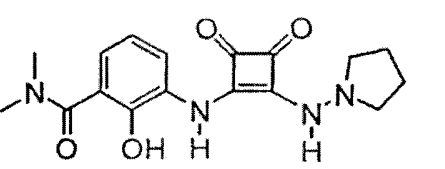
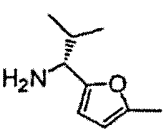
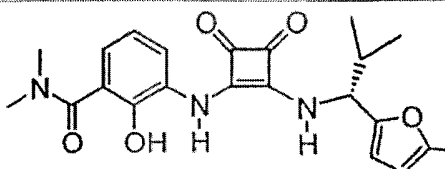
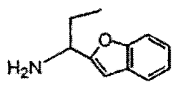
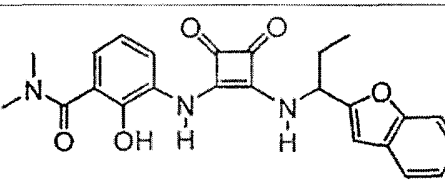
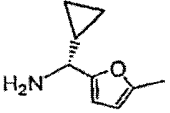
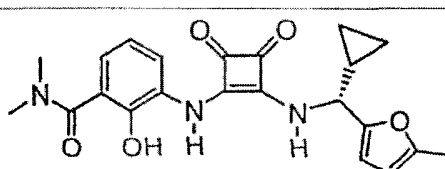
357			1. 76 2. 398 3. 116
358			1. 85 2. 384 3. 100
359			1. 59 2. 332 3. 138,6
360			1. 47 2. 332 3. 141,6
360.1			1. 89 2. 356,1 3. 133 až 135
360.2			1. 65 2. 334,1 3. 121 až 122
360.3	89.1 		1. 60 2. 348,1 3. 94 až 96
360.4	156.23 		1. 29 2. 414,1 3. 108 až 110

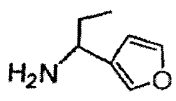
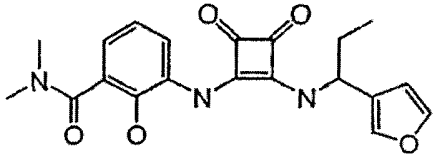
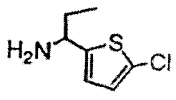
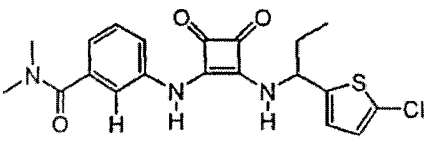
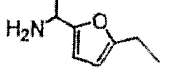
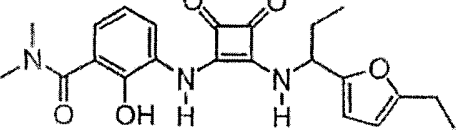
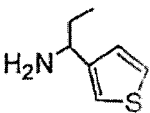
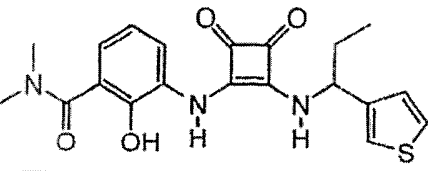
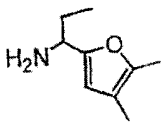
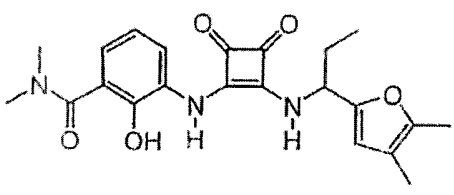
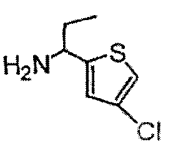
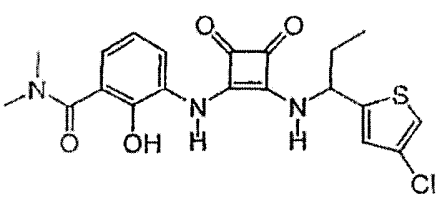
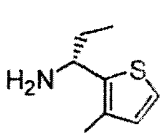
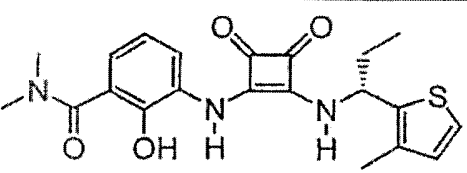
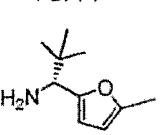
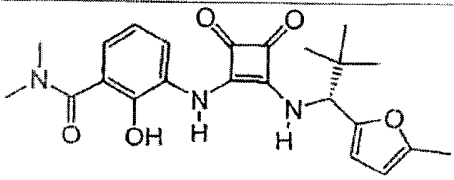
360.5	89.2 		1. 67 2. 348,1 3. 95 až 96
360.6	156.3 		1. 62 2. 414,1 3. 113 až 115
360.7	156.4 		1. 68 2. 414,1 3. 114 až 116
360.8			1. 74 2. 374 3. 129,8
360.9			1. 61 2. 388 3. 123,1
360.10			1. 53 2. 388 3. 117,2
360.11			1. 37 2. 388 3. 129,9
360.12			1. 62 2. 374 3. 126,1
360.13	156.5 		1. 71 2. 400,1 3. 106 až 109

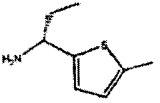
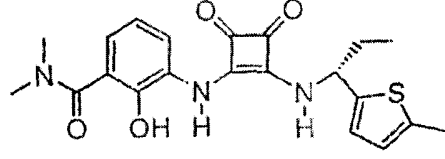
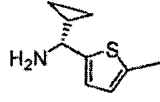
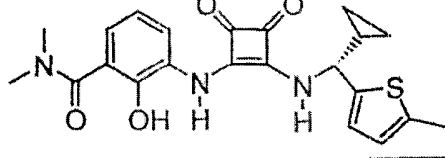
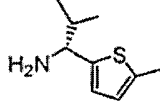
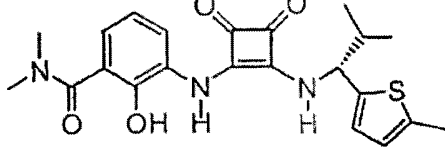
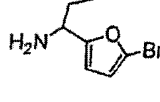
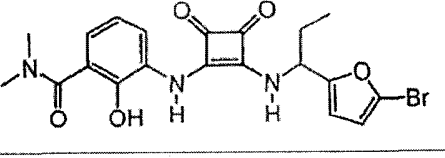
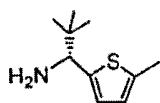
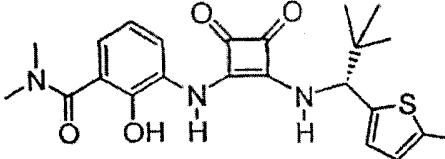
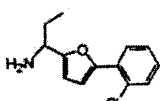
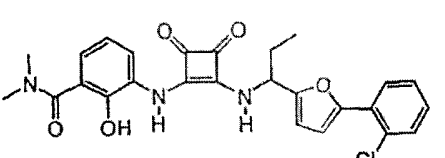
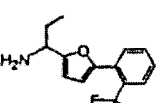
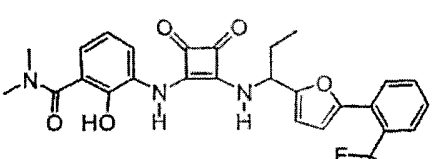
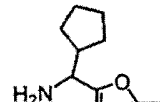
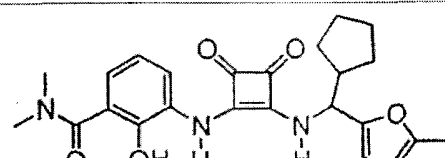
360.14	156.6 		1. 66 2. 400,1 3. 106 až 109
360.15			1. 69 2. 372 3. 138,7
360.16			1. 54 2. 346 3. 123,6
360.17			1. 53 2. 388 3. 116,9
360.18	75.55 		1. 87 2. 384,1 3. 136
360.19	75.76 		1. 92 2. 384,1 3. 136
360.20	156.7 		1. 27 2. 386,1 3. 109 až 112
360.21	156.8 		1. 31 2. 400,1 3. 117 až 120

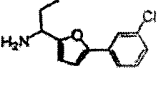
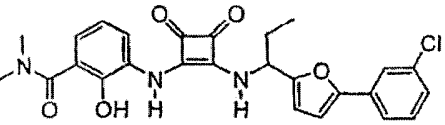
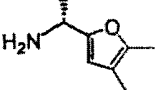
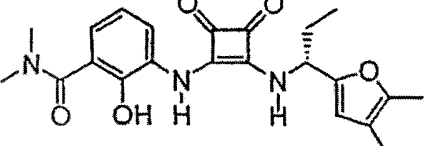
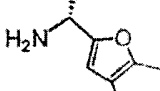
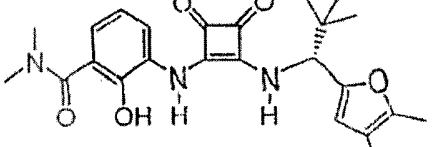
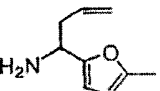
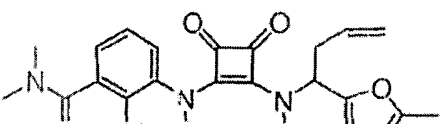
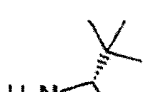
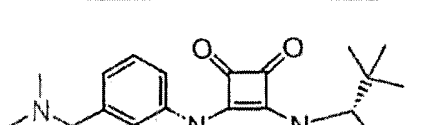
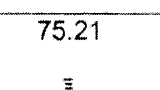
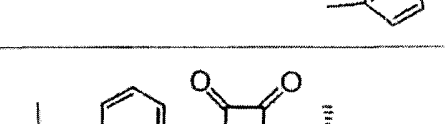
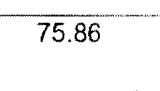
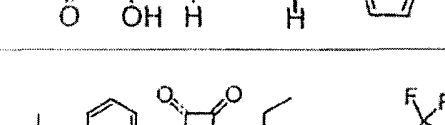
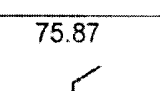
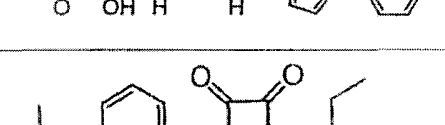
360.22	75.11			1. 61 2. 396,1 3. 129
360.23	75.12			1. 69 2. 396,1 3. 126
360.24	75.13			1. 74 2. 398,1 3. 123
360.25	75.14			1. 76 2. 398,1 3. 123
360.26	75.39			1. 60 2. 384,1 3. 103 až 105
360.27	75.35			1. 67 2. 384,1 3. 104 až 106
360.28	156.9			1. 70 2. 386,1 3. 103 až 105

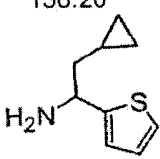
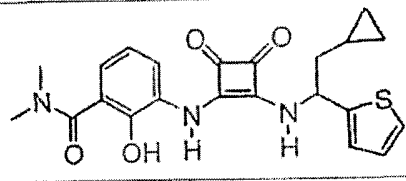
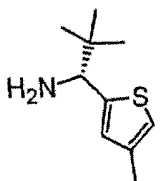
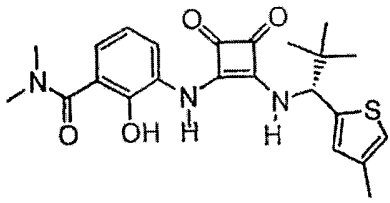
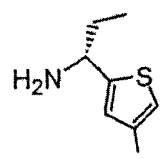
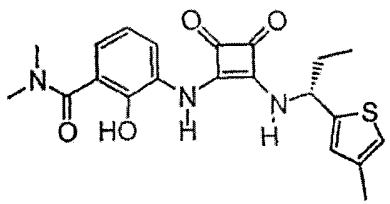
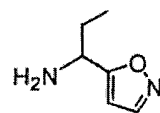
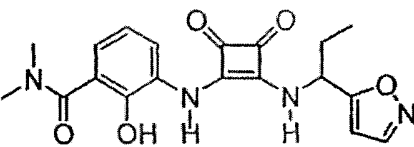
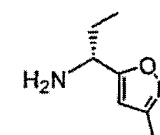
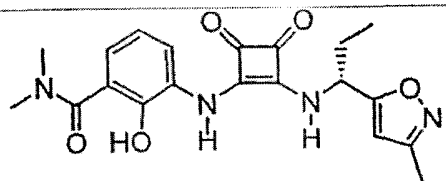
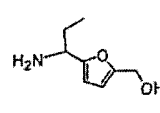
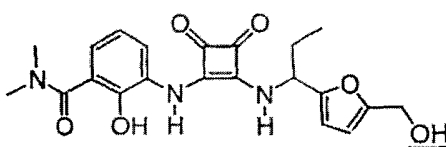
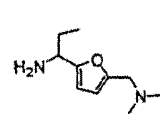
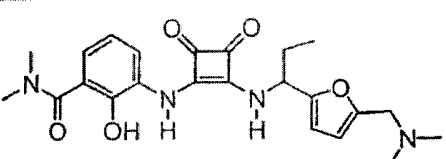
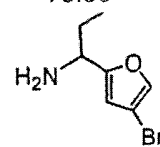
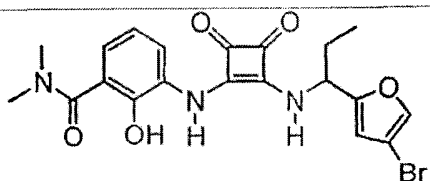
360.29	156.10 		1. 64 2. 400,1 3. 109 až 111
360.30	75.2 		1. 63 2. 398,1 3. 99 až 101
360.31	75.1 		1. 57 2. 398,1 3. 99 až 101
360.32			1. 45 2. 400 3. 104,6
360.33			1. 44 2. 386 3. 143
360.34			1. 73 2. 356,1 3. 218 až 220
360.35			1. 97 2. 406,1 3. 154
360.36	75.15 		1. 77 2. 414,1 3. 122 až 124

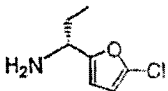
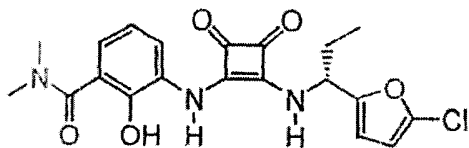
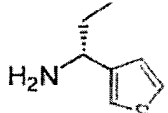
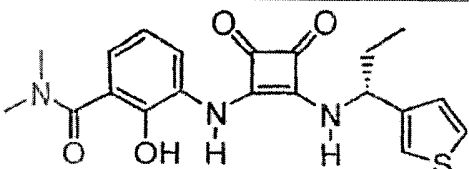
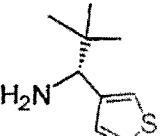
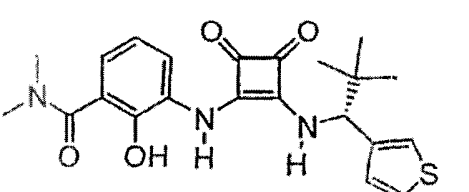
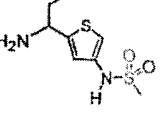
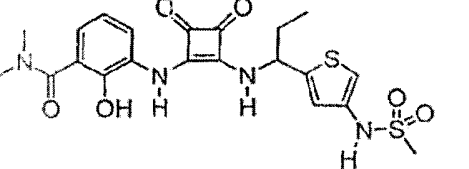
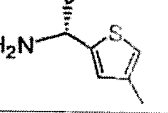
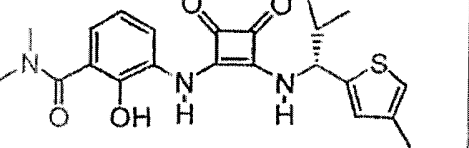
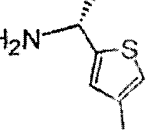
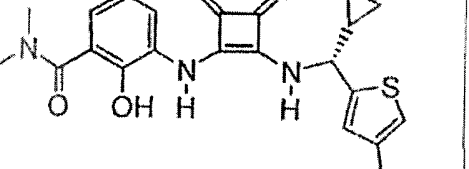
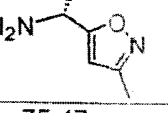
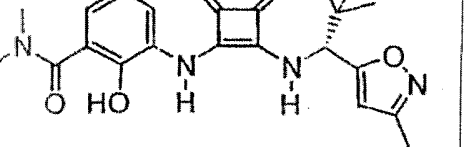
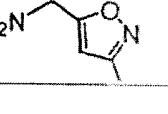
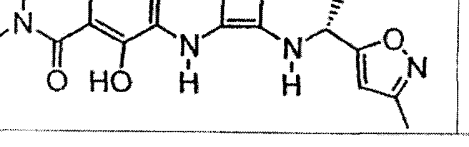
360.37	75.16 		1. 70 2. 412,1 3. 99 až 101
360.38	156.18 		1. 69 2. 416,1 3. 107 až 109
360.39	156.17 		1. 43 2. 454,1 3. 128 až 130
360.40			1. 40 2. 374,1 3. 132 až 136
360.41			1. 60 2. 345,1 3. 205 až 207
360.42	75.45 		1. 96 2. 412,1 3. 112
360.43	75.77 		1. 30 2. 434,1 3. 117 až 119
360.44	75.41 		1. 96 2. 410,1 3. 139

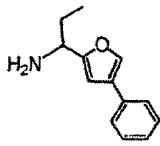
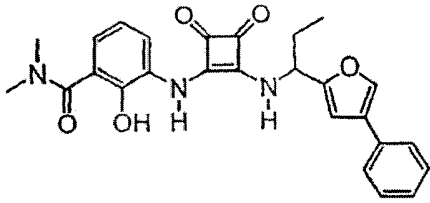
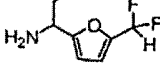
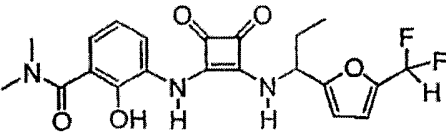
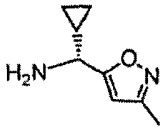
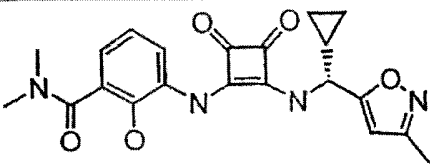
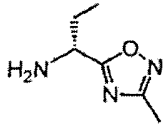
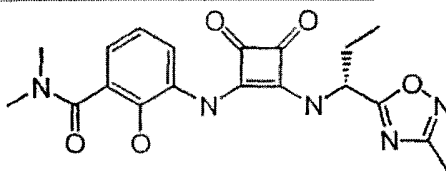
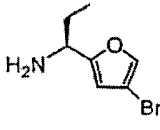
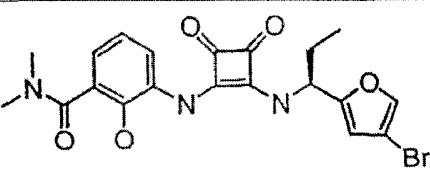
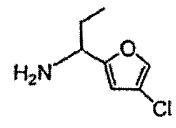
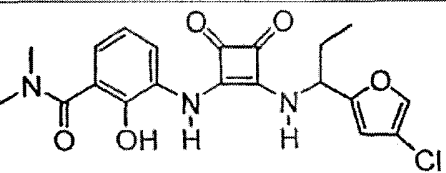
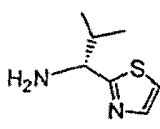
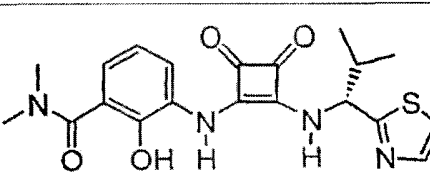
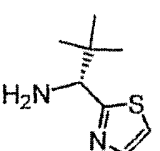
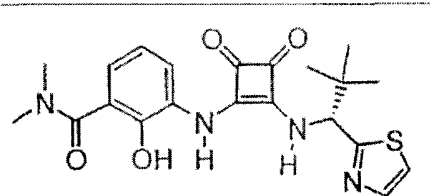
360.45	75.76			1. 65 2. 384,1 3. 87 až 89
360.46	75.78			1. 50 2. 434,1 3. 123 až 125
360.47	75.79			1. 74 2. 412,1 3. 84 až 86
360.48	75.80			1. 73 2. 400,1 3. 136 až 140
360.49	75.81			1. 74 2. 412,1 3. 103 až 105
360.50	156.19			1. 63 2. 434,1 3. 114 až 117
360.51	75.3			1. 74 2. 414,1 3. 130 až 133
360.52	75.44			1. 71 2. 426,1 3. 138

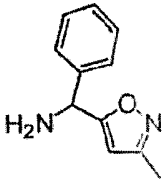
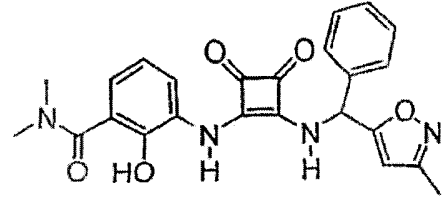
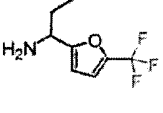
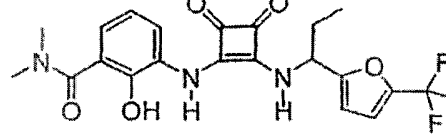
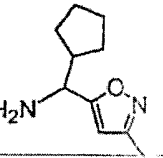
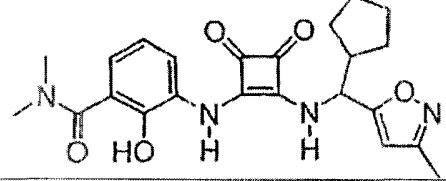
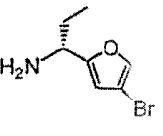
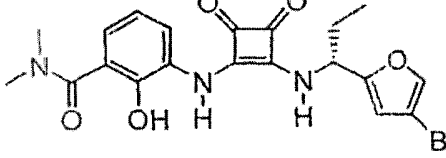
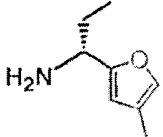
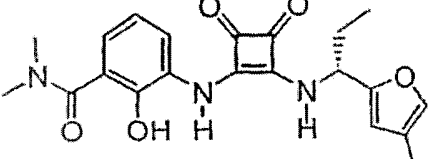
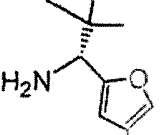
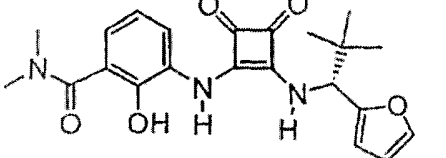
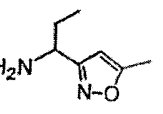
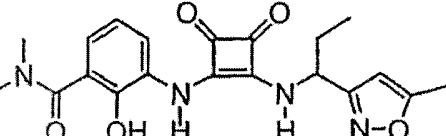
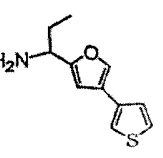
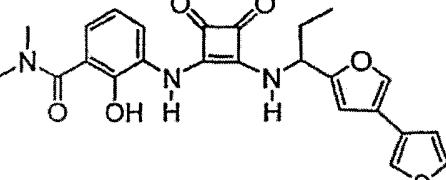
360.53	75.17 		1. 41 2. 414 3. 139 až 141
360.54	75.18 		1. 32 2. 426 3. 148 až 150
360.55	75.19 		1. 57 2. 428 3. 159 až 163
360.56	75.82 		1. 44 2. 464,1 3. 86 až 88
360.57	75.20 		1. 37 2. 442 3. 158 až 162
360.58	75.83 		1. 53 2. 494,1 3. 148 až 151
360.59	75.84 		1. 63 2. 528,1 3. 90 až 95
360.60	51.26 		1. 73 2. 438,1 3. 116

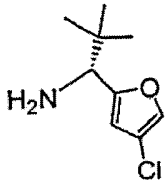
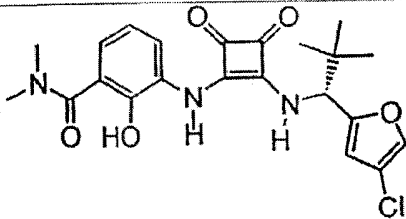
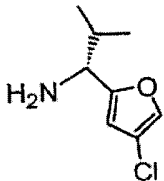
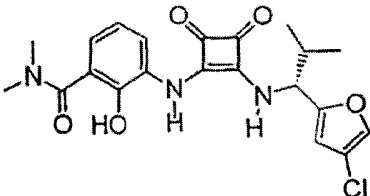
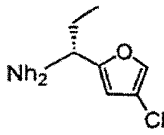
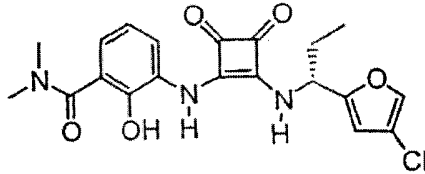
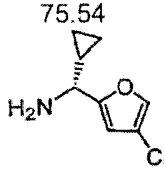
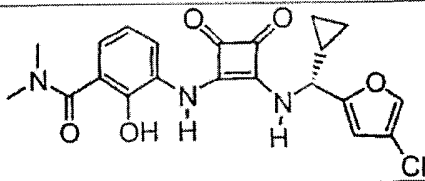
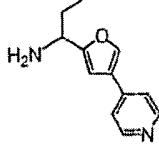
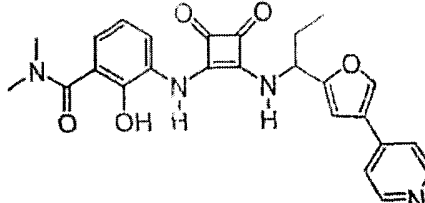
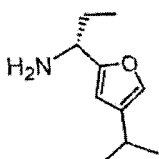
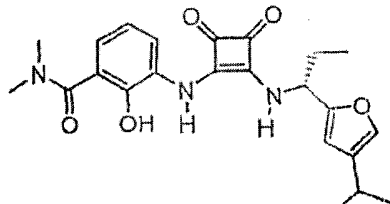
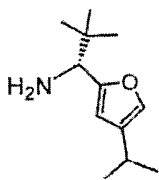
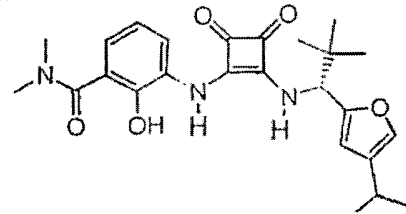
360.61	55.85			1. 55 2. 494,1 3. 133 až 135
360.62	75.38			1. 83 2. 412,1 3. 119
360.63	75.37			1. 66 2. 440,1 3. 110
360.64	51.10			1. 49 2. 410,1 3. 97
360.65	75.4			1. 40 2. 442,1 3. 157 až 160
360.66	75.21			1. 75 2. 400 3. 136 až 140
360.67	75.86			1. 63 2. 528,1 3. 106 až 108
360.68	75.87			1. 10 2. 401,1 3. 111 až 113

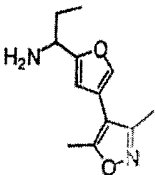
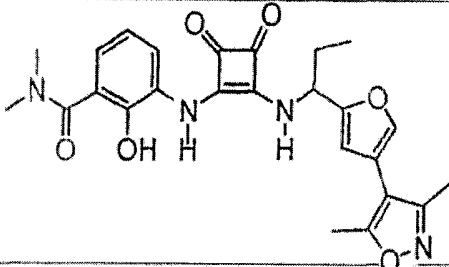
360.69	156.20 		1. 5 2. 426,1
360.70	75.5 		1. 56 2. 442,1 3. 152 až 154
360.71	75.6 		1. 46 2. 414,1 3. 122 až 124
360.72	156.21 		1. 62 2. 385,1 3. 130 až 133
360.73	75.57 		1. 41 2. 399,1 3. 83 až 85
360.74	51.11 		1. 70 2. 414,1 3. 98 až 101
360.75	51.12 		1. 62 2. 441,1 3. 98 až 102
360.76	75.90 		1. 79 2. 464,1 3. 111

360.77	75.59			1. 79 2. 418,1 3. 107
360.78	75.42			1. 65 2. 400,1 3. 109 až 112
360.79	75.43			1. 21 2. 428,1 3. 126
360.80	13.28			1. 55 2. 493,1 3. 155 až 158
360.81	75.7			1. 67 2. 428,1 3. 138 až 140
360.82	75.8			1. 68 2. 426,1 3. 121 až 123
360.83	75.46			1. 25 2. 427,1 3. 139
360.84	75.47			1. 62 2. 413,1 3. 128

360.85	75.88 		1. 49 2. 460,1 3. 112 až 114
360.86	75.89 		1. 71 2. 434,1 3. 91 až 93
360.87	75.48 		1. 57 2. 411,1 3. 125
360.88	34.10 		1. 12 2. 400,1 3. 131 až 133
360.89	76.10 		1. 60 2. 464,1 3. 111 až 113
360.90	51.27 		1. 60 2. 418,1 3. 113
360.91	75.58 		1. 55 2. 415,1 3. 140 až 143
360.92	75.36 		1. 55 2. 429 3. 185 až 190

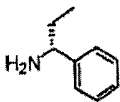
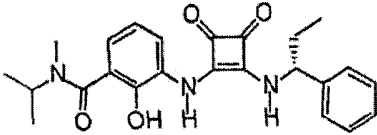
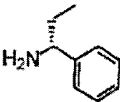
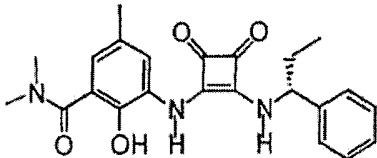
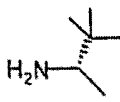
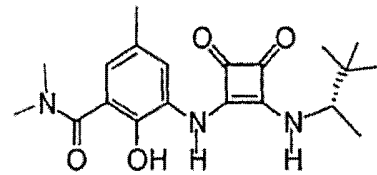
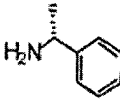
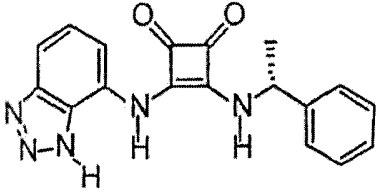
360.93	51.28 		1. 3 2. 447,1
360.94	51.30 		1. 71 2. 452,1 3. 106
360.95	51.29 		1. 44 2. 439,1 3. 112
360.96	76.11 		1. 71 2. 464,1 3. 111 až 113
360.97	75.49 		1. 70 2. 398,1 3. 106 až 108
360.98	75.50 		1. 46 2. 426,1 3. 140 až 142
360.99	43.9 		1. 62 2. 399,1 3. 109 až 112
360.100	76.1 		1. 60 2. 466,1 3. 129 až 131

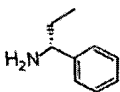
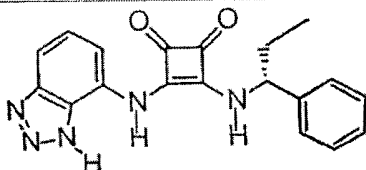
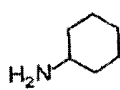
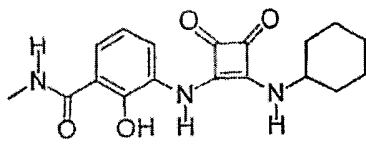
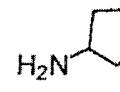
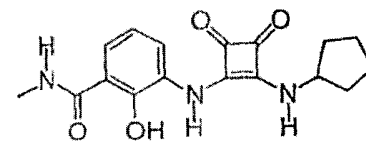
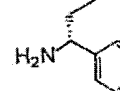
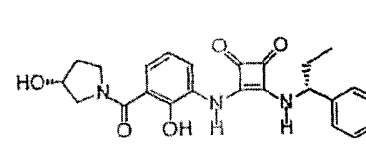
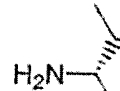
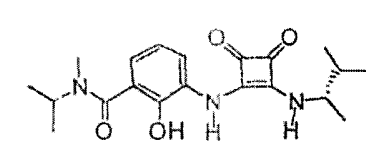
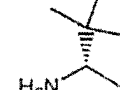
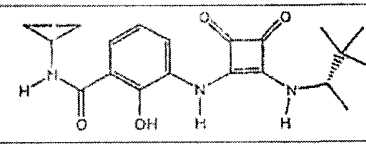
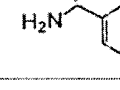
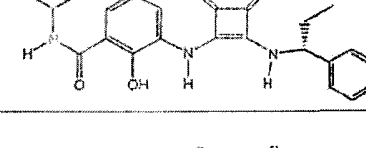
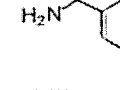
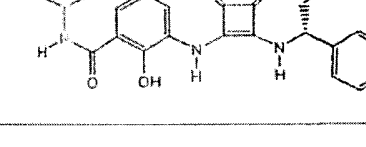
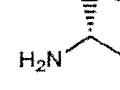
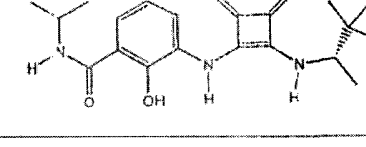
360.101	75.52 		1. 49 2. 446,1 3. 146
360.102	75.51 		1. 48 2. 432,1 3. 116
360.103	75.53 		1. 62 2. 418,1 3. 126
360.104	75.54 		1. 47 2. 430,1 3. 136
360.105	76.2 		1. 42 2. 461,1 3. 131 až 134
360.106	75.9 		1. 93 2. 426,1 3. 123 až 125
360.107	75.10 		1. 26 2. 454,1 3. 132 až 134

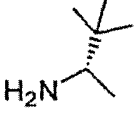
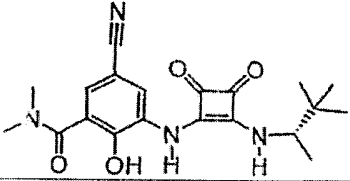
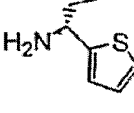
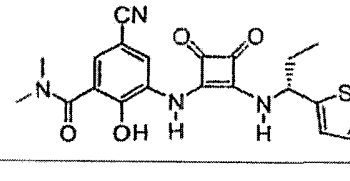
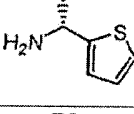
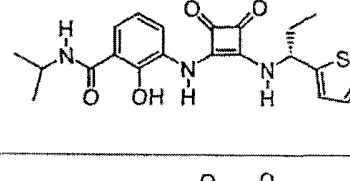
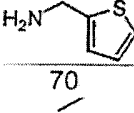
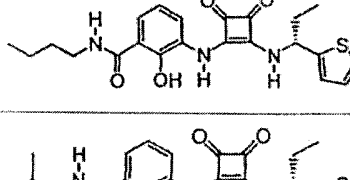
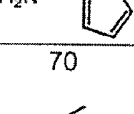
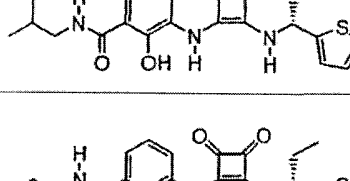
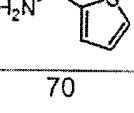
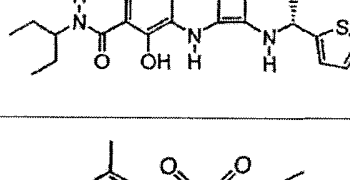
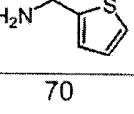
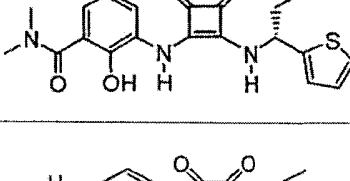
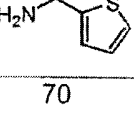
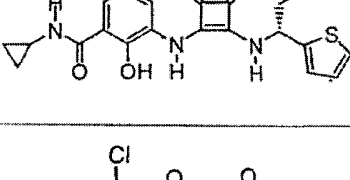
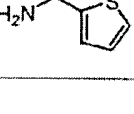
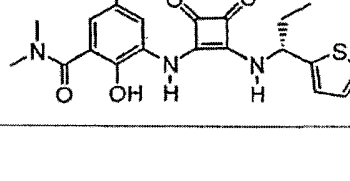
360.108	76.3			1. 12 2. 479,1 3. 129,32
---------	------	---	--	--------------------------------

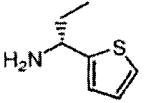
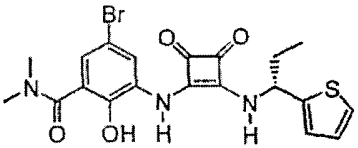
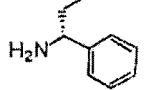
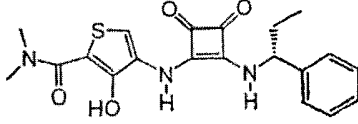
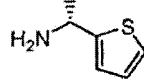
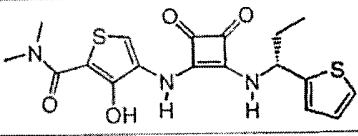
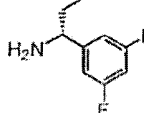
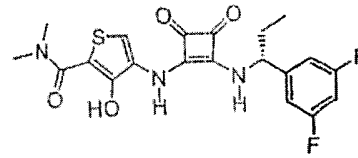
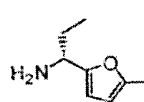
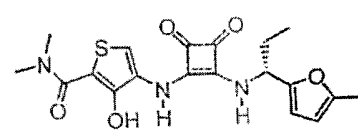
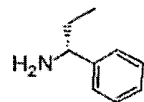
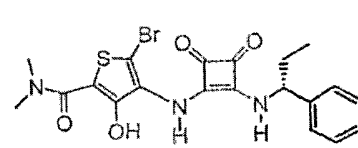
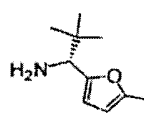
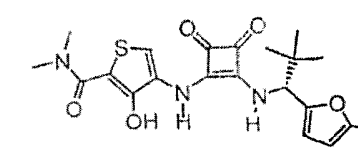
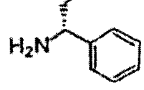
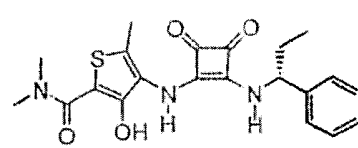
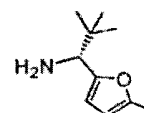
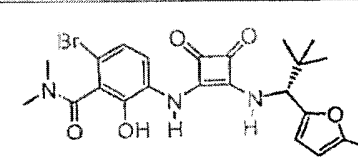
Príklady 361 až 368.31

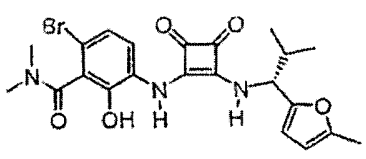
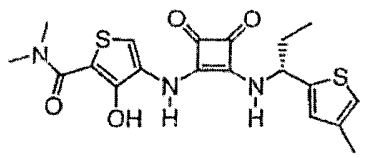
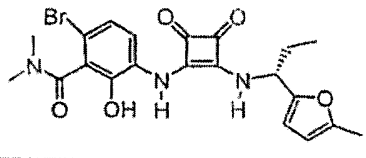
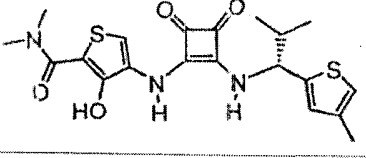
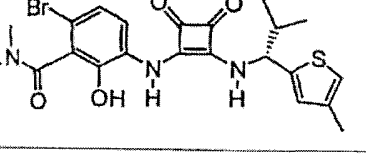
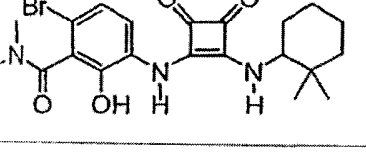
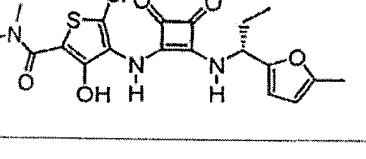
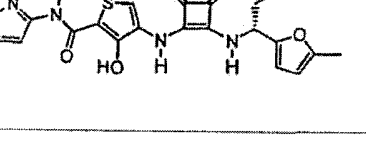
- 5 Podľa postupu, opísaného v príklade 261, ale s použitím komerčne dostupného amínu v tabuľke ďalej a cyklobuténdiónového medziproduktu z vyznačeného preparatívneho príkladu sa získali nasledujúce cyklobuténdiónové produkty.

Príklad	Amin	Prep. príklad	Produkt	1. Výťažok (%) 2. MH ⁺ 3. t. t. °C
361		20		1. 57 2. 422 3. 172,4
362		21		1. 53 2. 408 3. 139,8
363		21		1. 70 2. 374 3. 167,8 až 171,1
364		23		1. 21 2. 334 3. 184,3

365		23		1. 61 2. 348 3. 205,6
366		21.1		1. 75 2. 344 3. 170 až 172
367		21.1		1. 66 2. 330 3. 160 až 162
368		22		1. 31 2. 436 3. 140 až 145
368.1		20		1. 8 2. 374 3. 130 až 133
368.2		23.1		1. 56 2. 372 3. 188 až 191
368.3		23.1		1. 67 2. 406 3. 142 až 144
368.4		23.2		1. 69 2. 408 3. 147 až 150
368.5		23.2		1. 67 2. 374 3. 177 až 180

368.6		23.3		1. 45 2. 385 3. 236 až 240
368.7	70 	23.3		1. 35 2. 425 3. 248 až 251
368.8	70 	23.2		1. 66 2. 414 3. 156 až 160
368.9	70 	23.4		1. 78 2. 428 3. 138 až 140
368.10	70 	23.5		1. 46 2. 428 3. 149 až 153
368.11	70 	23.6		1. 54 2. 412 3. 136 až 138
368.12	70 	21		1. 30 2. 414 3. 164 až 167
368.13	70 	23.1		1. 25 2. 412 3. 172 až 177
368.14	70 	23.7		1. 21 2. 434 3. 208 až 211

368.15	70 	23.8		1. 27 2. 478 3. 216 až 219
368.16		23.9		1. 63 2. 400
368.17	70 	23.9		1. 61 2. 406,1 3. 127 DEC
368.18	75.29 	23.9		1. 68 2. 436,1 3. 128 DEC
368.19	75.1 	23.9		1. 72 2. 404,1 3. 126 DEC
368.20		23.10		1. 8,4 2. 478
368.21	75.44 	23.9		1. 39 2. 432,1 3. 151 až 153
368.22		23.12		1. 78 2. 414,1 3. 210 DEC
368.23	75.44 	23.11		1. 4 2. 504

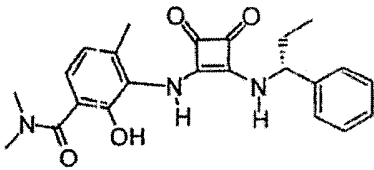
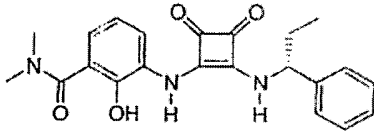
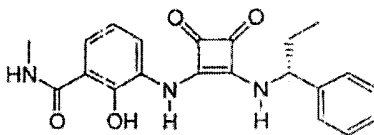
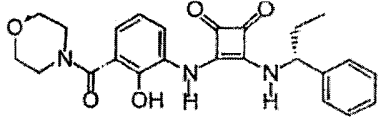
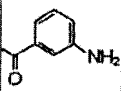
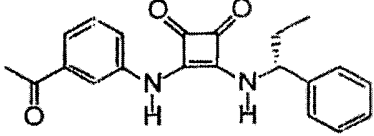
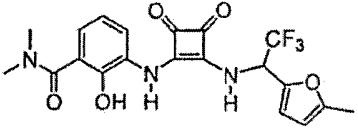
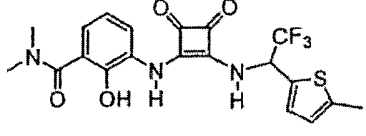
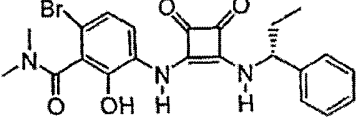
368.24	75.45	23.11		1. 31 2. 490 3. 241 až 245
368.25	75.6	23.9		1. 81 2. 420,1 3. 126 až 128
368.26	75.1	23.11		1. 8 2. 476 3. 193 až 198
368.27	75.7	23.9		1. 70 2. 434,1 3. 130 DEC
368.28	75.7	23.11		1. 83 2. 506 3. 222 až 227
368.29		23.11		1. 17 2. 464 3. 183 až 190
368.30	75.1	23.13		1. 6,5 2. 438,1
368.31	75.1	23.14		1. 71 2. 471,1 3. 149 až 151

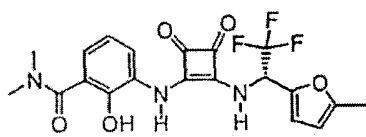
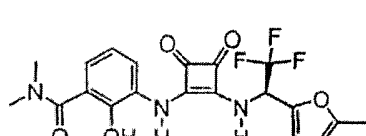
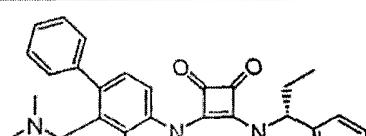
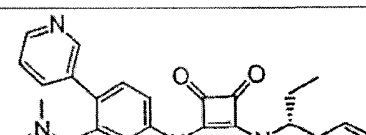
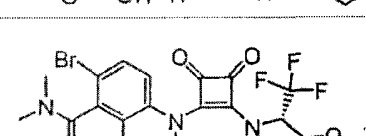
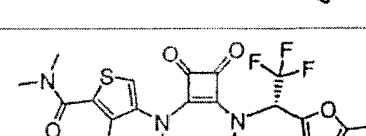
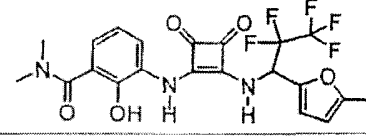
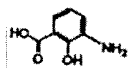
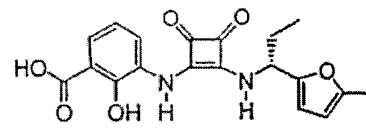
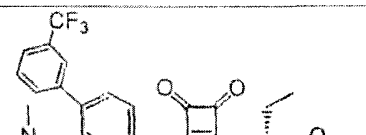
Příklady 369 až 378.23

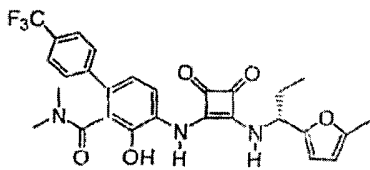
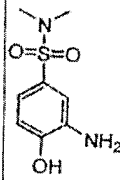
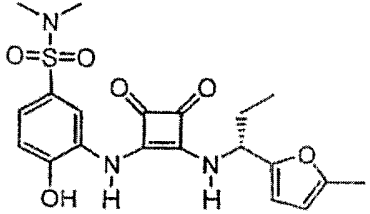
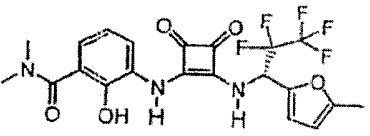
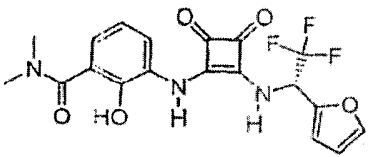
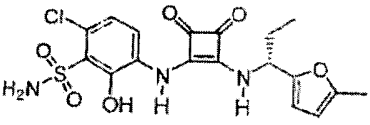
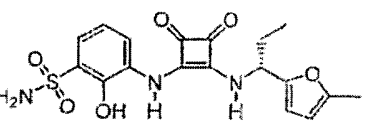
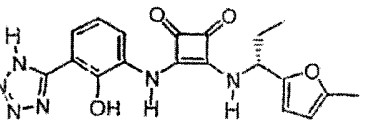
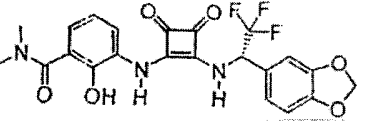
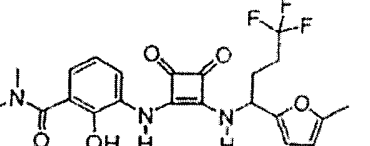
Podľa postupu, opísaného v príklade 210, ale s použitím cyklobutén-diónového medziproduktu z vyznačeného preparatívneho príkladu a amínu z preparatívneho príkladu, vyznačeného v tabuľke ďalej, sa získali nasledujúce cyklobuténdiónové produkty.

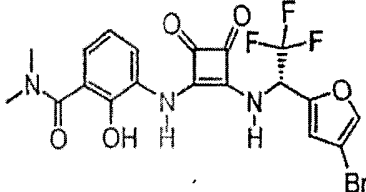
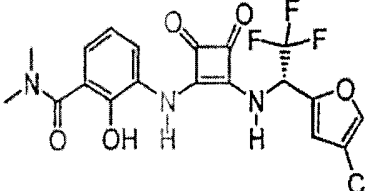
5

Příklad	Prep. příklad amínu	Prep. příklad cyklobuténového medziproduktu	Produkt	1. Výťažok (%) 2. MH ⁺ 3. t. t. °C
369	8	87		1. 41 2. 422 3. 135 až 140
370	9	87		1. 60 2. 420 3. 120 až 125
371	10	87		1. 59 2. 450 3. 162 až 167
372	12	87		1. 34 2. 419 3. 157,2 až 168,2
373	12	88		1. 18 2. 371 3. 142,3 až 144,6

374	13	87		1. 41 2. 408 3. 245,3 až 247,8
375	5	87		1. 32 2. 366 3. 165,7
376	6	87		1. 17 2. 380 3. 173,5
377	7	87		1. 48 2. 436 3. 175,6
378		87		1. 62 2. 364 3. 155 až 160
378.1	3	88.3		1. 73 2. 438,1 3. 116
378.2	3	88.2		1. 58 2. 454 3. 140 až 142
378.3	13.3	87		1. 43 2. 472 3. 206 až 209

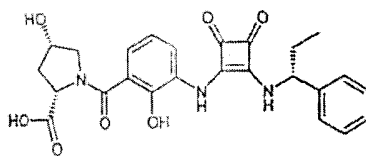
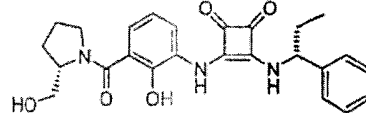
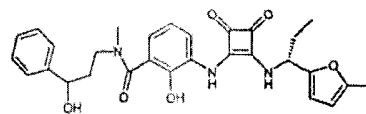
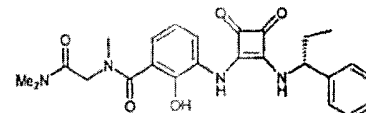
378.4	3	23.16		1. 69 2. 438,1 3. 116
378.5	3	23.17		1. 73 2. 438,1 3. 116
378.6	13.4	87		1. 10 2. 470 3. 198 až 201 DEC
378.7	13.5	87		1. 16 2. 471 3. 246 až 248
378.8	13.3	23.16		1. 30 2. 516/518 3. 234 až 240 DEC
378.9	13.19	23.16		1. 65 2. 444,1
378.10	3	23.20		1. 78 2. 488 3. 137 až 140
378.11		88.1		1. 24 2. 371 3. 254 až 260 DEC
378.12	13.6	88.1		1. 3 2. 542

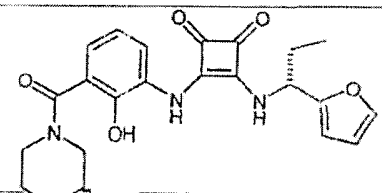
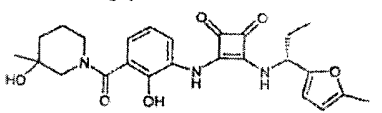
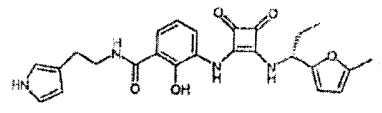
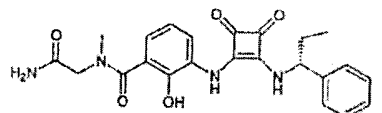
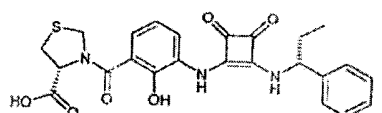
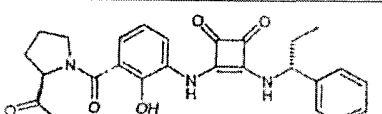
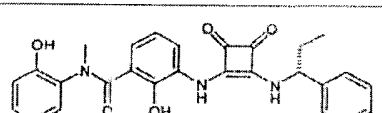
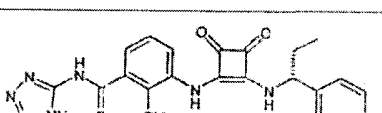
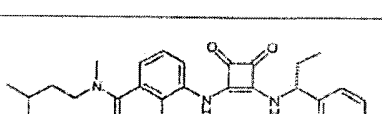
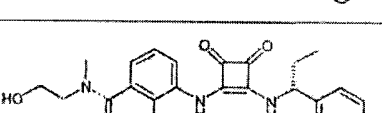
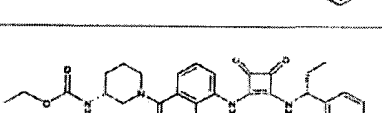
378.13	13.7	88.1		1. 9 2. 542
378.14		88.1		1. 48 2. 434 3. 150 až 152
378.15	3	23.19		1. 71 2. 488 3. 136 až 138
378.16	3	23.22		1. 35 2. 424,1 3. 132
378.17	13.9	88.1		1. 13 2. 440 3. 219 až 223
378.18	13.10	88.1		1. 26 2. 406 3. 242 až 249 DEC
378.19	13.8	88.1		1. 18 2. 395
378.20	3	23.18		1. 53 2. 478,1 3. 126
378.21	3	23.21		1. 66 2. 466 3. 106

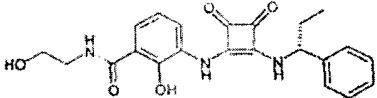
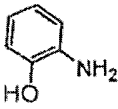
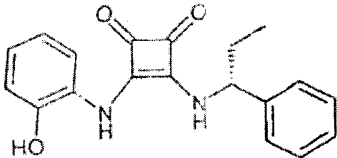
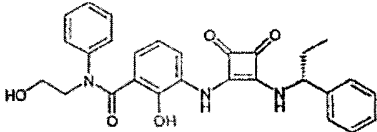
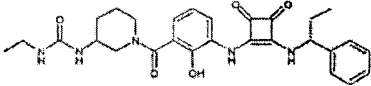
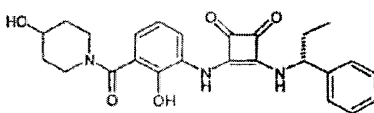
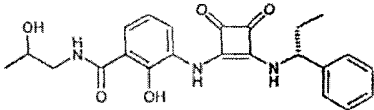
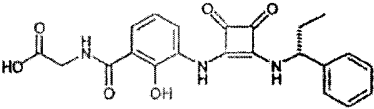
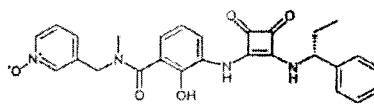
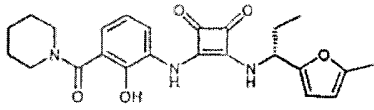
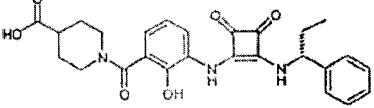
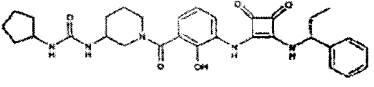
378.22	3	23.24		1. 73 2. 502,1 3. 121
378.23	3	23.23		1. 57 2. 458,1 3. 129

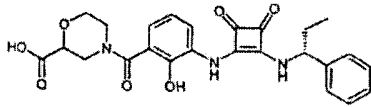
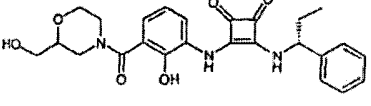
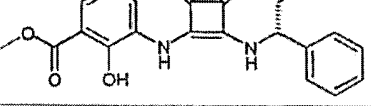
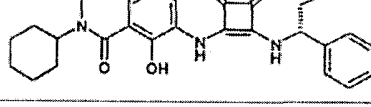
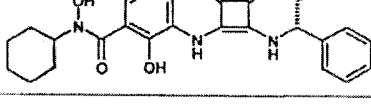
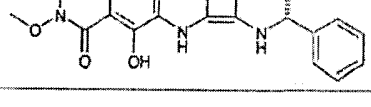
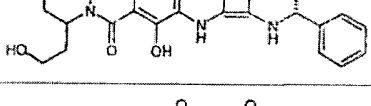
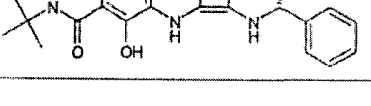
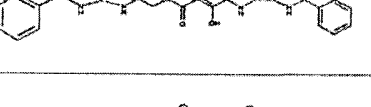
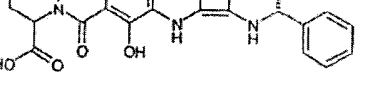
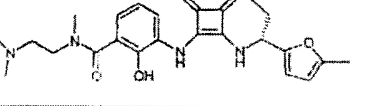
Príklady 378.25 až 378.89

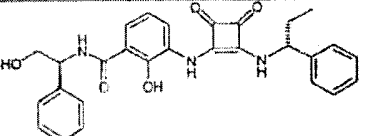
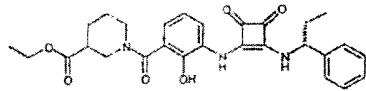
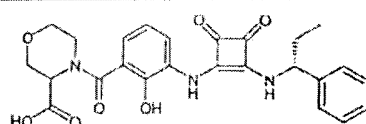
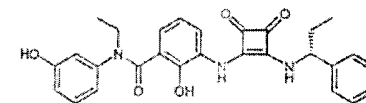
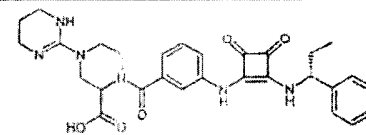
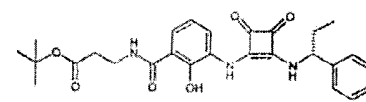
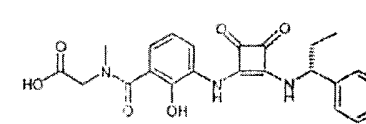
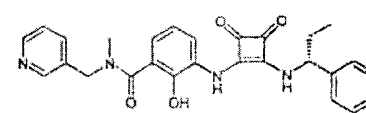
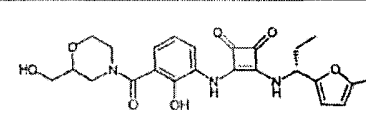
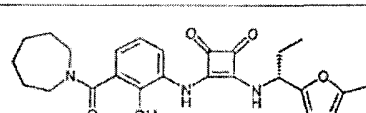
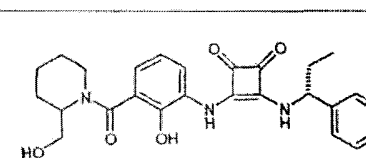
- 5 Podľa postupu, opísaného v príklade 210, ale s použitím cyclobutén-diónového medziproduktu z vyznačeného preparatívneho príkladu a amínu z preparatívneho príkladu, vyznačeného v tabuľke ďalej, sa získali nasledujúce cyclobuténdiónové produkty.

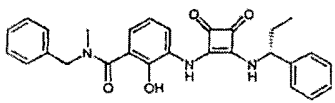
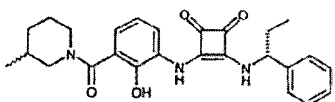
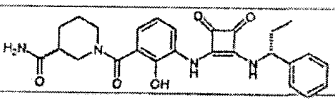
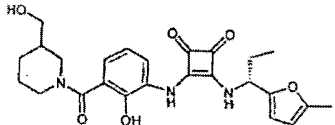
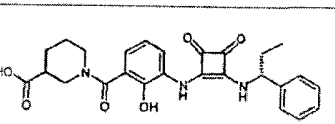
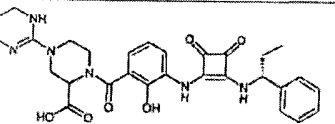
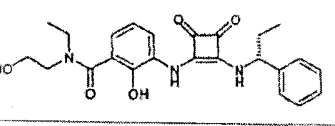
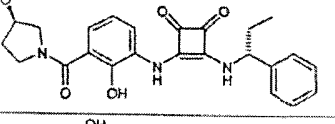
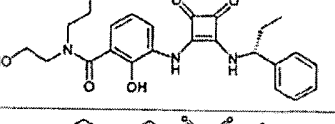
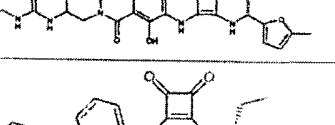
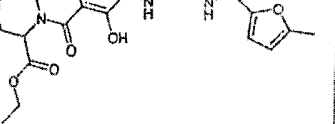
Príklad	Prep. príklad amínu	Prep. príklad cyclobuténového medziproduktu	Produkt	1. Výťažok (%) 2. MH ⁺
378.25	11.10	87.1		1. 71 2. 480,0
378.26	10.28	87.1		1. 60 2. 449,9
378.27	11.11	88.4		1. 25 2. 540,1 [M+Na] ⁺
378.28	10.36	87.1		1. 16 2. 465,0

378.29	10.7	88.5		1. 46 2. 440,4
378.30	10.9	88.4		1. 43 2. 934,9 [dimér+1] ⁺
378.31	11.12	88.4		1. 48 2. 464
378.32	10.35	87.1		1. 17 2. 437
378.33	10.8	87.1		1. 10 2. 481,9
378.34	11.13	87.1		1. 55 2. 463,9
378.35	10.29	87.1		1. 34 2. 471,9
378.36	10.48	87.1		1. 4 2. 433,9
378.36	10.10	87.1		1. 85 2. 451,9
378.37	10.31	87.1		1. 36 2. 423,8
378.38	10.17	87.1		1. 85 2. 521,1

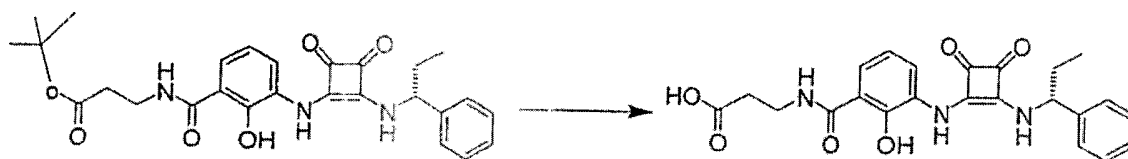
378.39	10.32	87.1		1. 63 2. 409,9
378.40		87.1		1. 44 2. 323,1
378.41	10.33	87.1		1. 20 2. 486,0
378.42	10.13	87.1		1. 47 2. 520,1
378.43	10.34	87.1		1. 18 2. 449,9
378.44	11.14	87.1		1. 13 2. 424,0
378.45	2.13	87.1		1. 13 2. 423,8
378.46	12.1	87.1		1. 51 2. 487,1
378.47	10.38	88.4		1. 72 2. 437,7
378.48	11.15	87.1		1. 29 2. 477,9
378.49	10.14	87.1		1. 61 2. 560,2

378.50	11.18	87.1		1. 25 2. 480,0
378.51	10.18	87.1		1. 51 2. 466,0
378.52	12.2	87.1		1. 32 2. 380,9
378.53	10.19	87.1		1. 14 2. 461,4
378.54	11.1	87.1		1. 41 2. 463,9
378.55	11.2	87.1		1. 5 2. 409,9
378.56	10.20	87.1		1. 70 2. 478,1
378.57	10.49	87.1		1. 17 2. 421,9
378.58	10.15	87.1		1. 51 2. 582,1
378.59	10.46	87.1		1. 18 2. 477,9
378.60	11.16	88.4		1. 54 2. 455,1

378.61	10.21	87.1		1. 84 2. 485,9
378.62	10.40	87.1		1. 4 2. 506,1
378.65	2.8	87.1		1. 34 2. 480
378.66	10.22	87.1		1. 16 2. 486,0
378.67	2.10	87.1		1. 44 2. 545
378.68	10.23	87.1		1. 26 2. 493,9
378.69	2.14	87.1		1. 60 2. 437,9
378.70	10.24	87.1		1. 64 2. 469,9
378.71	10.18	88.4		1. 64 2. 471,1
378.72	10.39	88.4		1. 41 2. 451,7
378.73	10.30	87.1		1. 60 2. 464,0

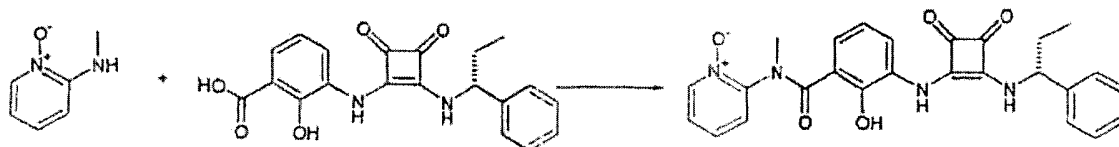
378.74	10.25	87.1		1. 63 2. 470,1
378.75	10.26	87.1		1. 10 2. 448,0
378.76	10.50	87.1		1. 5 2. 477,0
378.77	10.42	88.4		1. 57 2. 467,7
378.78	11.17	87.1		1. 75 2. 478,0
378.79	2.9	87.1		1. 21 2. 561
378.80	10.43	87.1		1. 69 2. 437,9
378.81	10.41	87.1		1. 3 2. 436,0
378.82	10.44	87.1		1. 90 2. 454,0
378.83	10.13	88.4		1. 29 2. 524,1
378.84	10.45	88.4		1. 46 2. 511,7

Příklad 378.90



Uvedená zlúčenina z preparatívneho príkladu 378.68 sa miešala so 4N HCl/dioxánom, aby poskytla produkt (23 %, $MH^+ = 437,9$).

Príklad 378.91



5

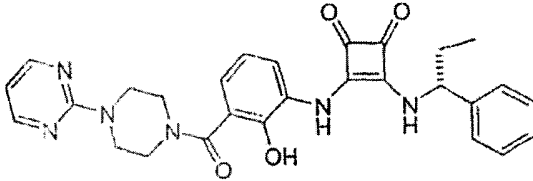
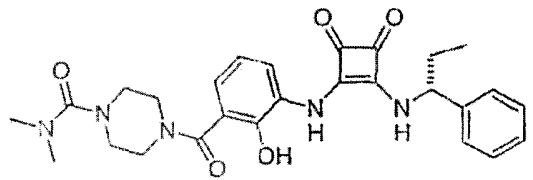
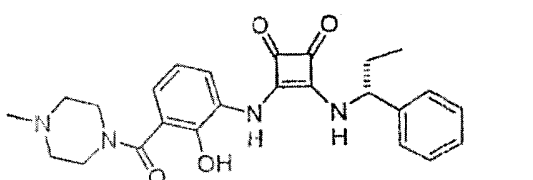
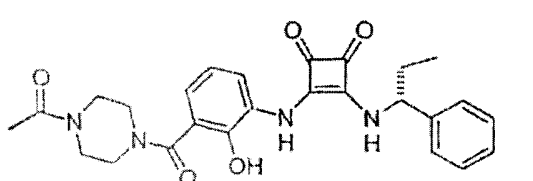
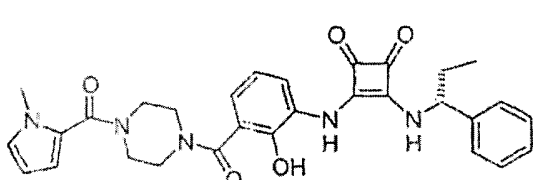
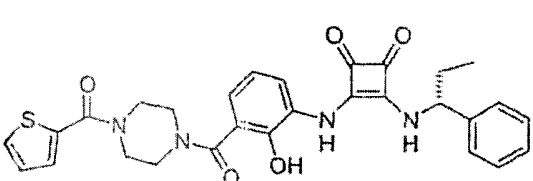
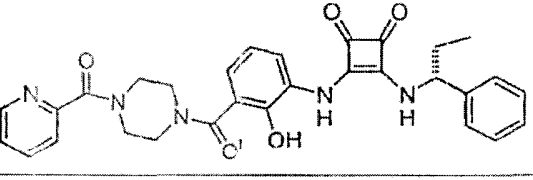
Používajúc postup, opísaný v preparatívnom príklade 2, krok A, ale s použitím preparatívneho príkladu 2.16 a preparatívneho príkladu 2.15 sa pripravila titulná zlúčenina (20 %, $MH^+ = 472,9$).

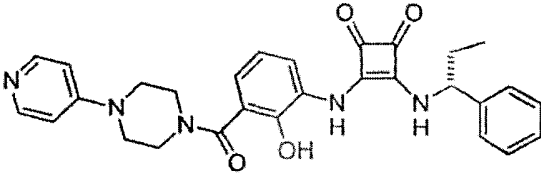
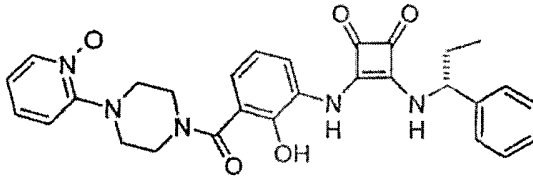
10 Príklady 379 až 393

Podľa postupu, opísaného v príklade 210, ale s použitím amínu z vyznačeného preparatívneho príkladu a etoxyskvarátového medziproduktu z preparatívneho príkladu 87 sa získali nasledujúce cyklobuténdiónové produkty.

Príklad	Anilín	Produkt	1. Výťažok (%) 2. MH^+
379	109		1. 29 2. 436,0
380	105		1. 6,3 2. 550,0
381	106		1. 12 2. 557,0
382	107		1. 8,6 2. 573,0
383	143		1. 3,2 2. 497,0

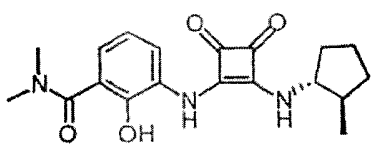
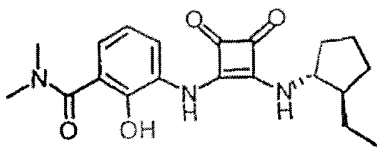
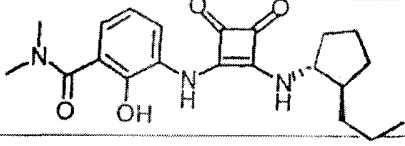
15

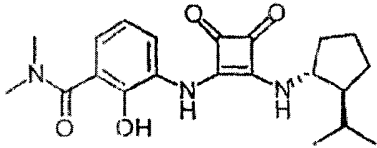
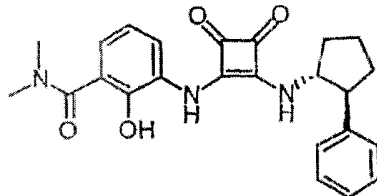
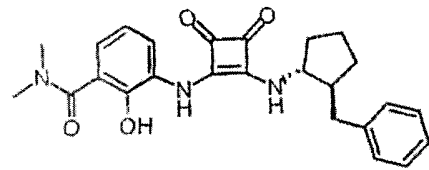
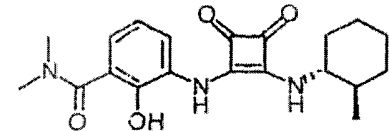
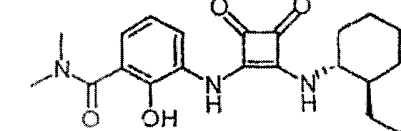
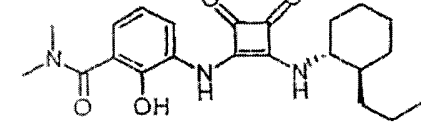
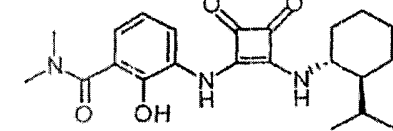
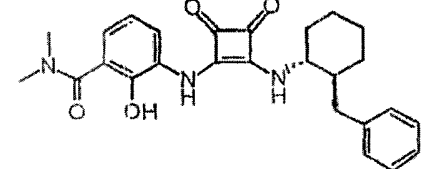
384	135		1. 36 2. 529,0
385	130		1. 33 2. 506,1
387	145		1. 27 2. 449,1
388	140		1. 25 2. 477,0
389	98		1. 66 2. 542,1
390	96		1. 60 2. 545,0
391	97		1. 66 2. 540,1

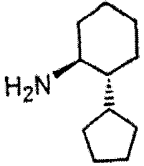
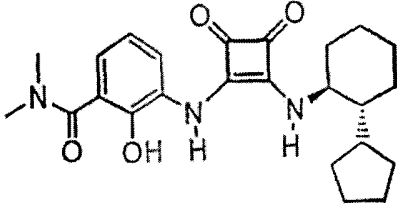
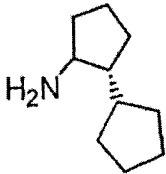
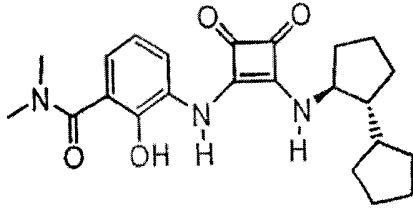
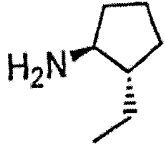
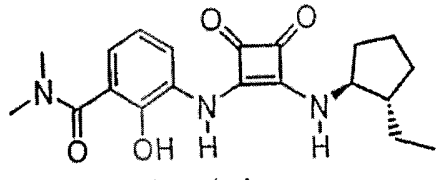
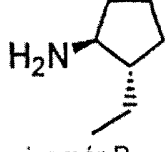
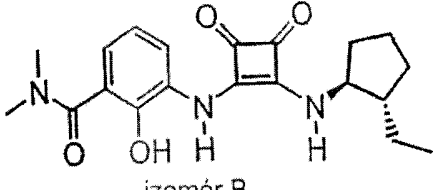
392	100		1. 47 2. 512,1
393	99		1. 60 2. 528,1

Príklady 394 až 404.4

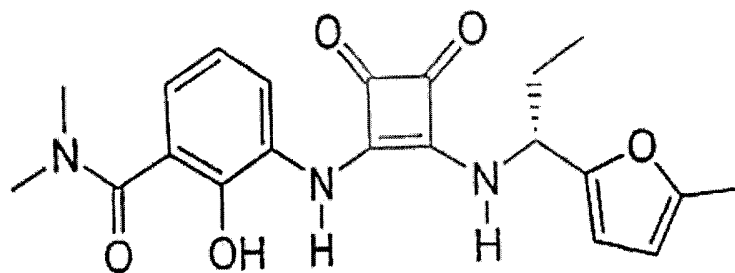
- 5 Podľa postupu, opísaného v príklade 261, ale s použitím aminorov z preparatívnych príkladov, vyznačených v tabuľke ďalej, a cyklobuténdiónového derivátu z preparatívneho príkladu 19 sa získali nasledujúce cyklobuténdiónové produkty ako racemické zmesi.

Príklad	Preparatívny príklad aminoru	Produkt	1. Výťažok (%) 2. MH ⁺ 3. t. t. (°C)
394	147		1. 64 2. 358,1 3. 137
395	148		1. 23 2. 372,1 3. 126
396	149		1. 94 2. 386,1 3. 108

397	150		1. 86 2. 386,1 3. 134
398	146		1. 87 2. 420,1 3. 136
399	151		1. 84 2. 434,1 3. 129
400	152		1. 90 2. 372,1 3. 154
401	153		1. 86 2. 386,1 3. 156
402	154		1. 90 2. 400,1 3. 153
403	155		1. 91 2. 400,1 3. 153
404	156		1. 83 2. 448,1 3. 138

404.1	156.2 		1. 30 2. 426,1 3. 132
404.2	156.1 		1. 74 2. 412,1 3. 127
404.3	156.11  izomér A	 izomér A	1. 73,4 2. 372,1 3. 128
404.4	156.11  izomér B	 izomér B	1. 72 2. 372,1 3. 128

Príklad 405



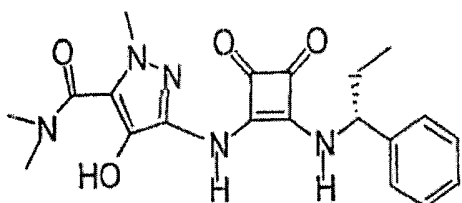
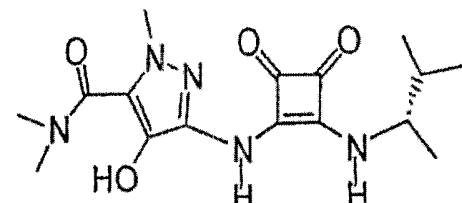
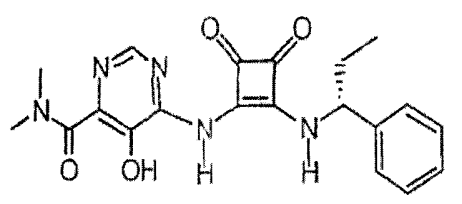
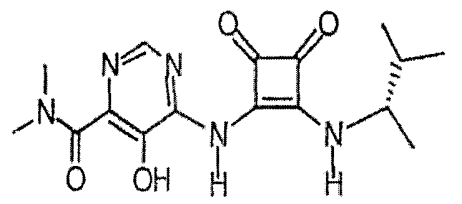
5

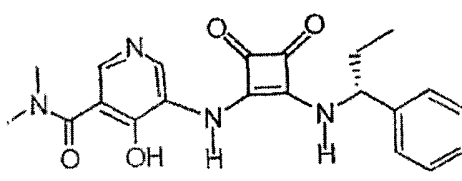
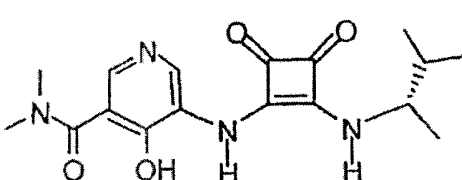
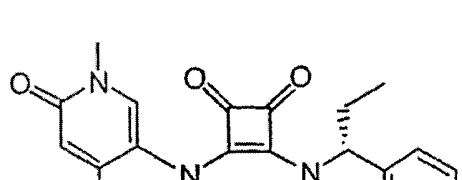
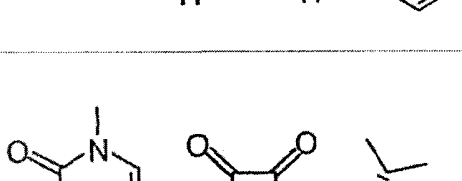
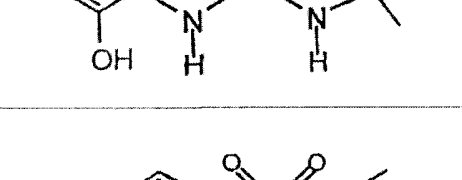
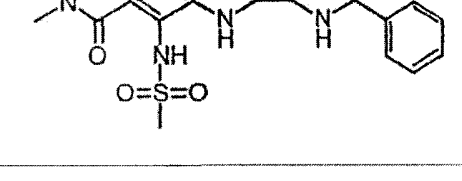
10

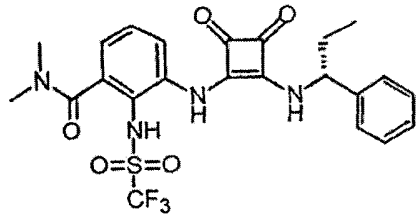
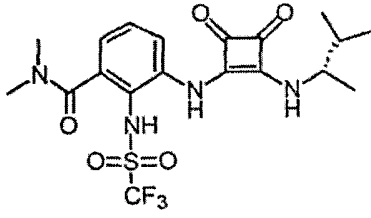
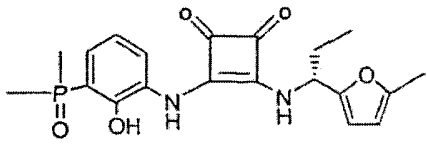
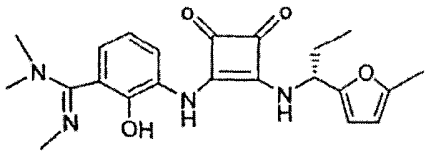
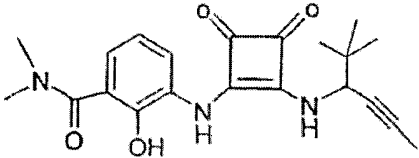
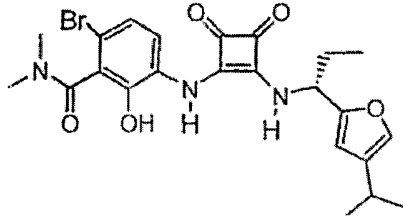
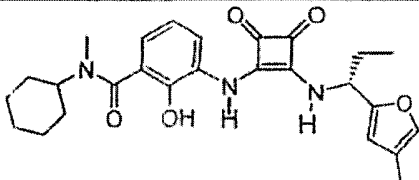
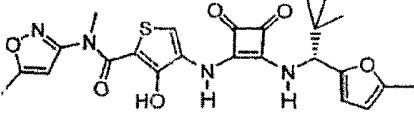
K roztoku amínu z preparatívneho príkladu 75.1 (11,3 g) v EtOH (100 ml) pri teplote miestnosti sa pridal produkt z preparatívneho príkladu 19 (16,4 g) v jednej dávke. Výsledná zmes sa miešala pri refluxe cez noc a potom sa skoncentrovala pri zníženom tlaku. Surový zvyšok sa opätovne rozpustil v CH_2Cl_2 (80 ml) a premyl sa 10 % KH_2PO_4 (120 ml). Tuhá zrazenina, ktorá sa vytvorila, sa prefiltrovala, premyla vodou a sušila vo vákuu. Zvyšok sa rekryštalizoval z metanolu-metylénchloridu, aby poskytol smotanovo sfarbenú tuhú látku (16 g, 75 % výťažok) (t. t. 105 až 108 °C, MH^+ 398,1).

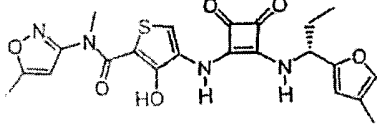
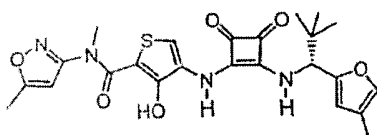
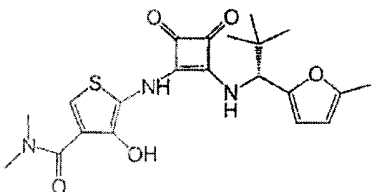
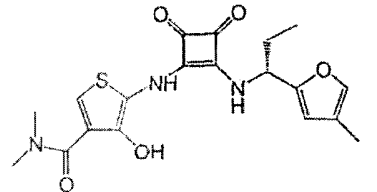
Príklady 1101 až 1112.10

Keby sa postupovalo spôsobom, opísaným v príklade 210, ale s použitím etoxyskvarátu z vyznačeného preparatívneho príkladu a aminiнов z preparatívneho príkladu, vyznačeného v tabuľke ďalej, dali by sa získať nasledujúce cyklobutén-diónové produkty.

Príklad	Preparatívny príklad amínu	Preparatívny príklad skvarátu	Produkt
1101	15	87	
1102	15	88	
1103	16	87	
1104	16	88	

1105	17	87	
1106	17	88	
1107	18	87	
1108	18	88	
1109	157	87	
1110	157	88	

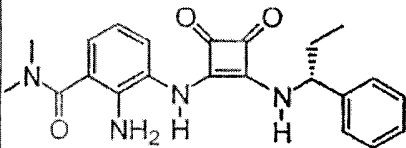
1111	158	87	
1112	158	88	
1112.1	500.3 alebo 500.4	88.1	
1112.2	500.1 alebo 500.2	88.1	
1112.3	500.5	19	
1112.4	75.9	23.11	
1112.5	10.19	88.4	
1112.6	75.44	23.14	

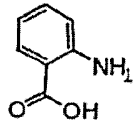
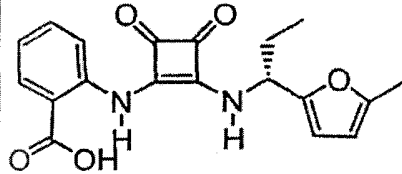
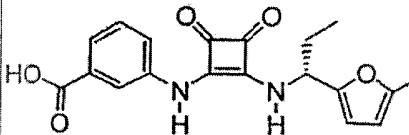
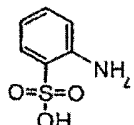
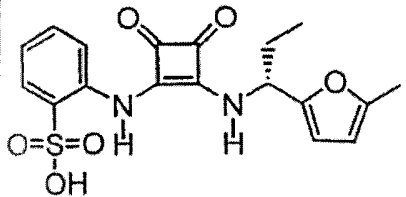
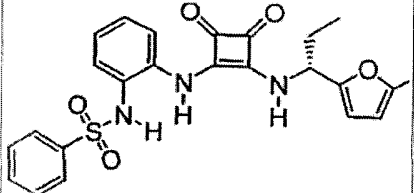
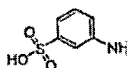
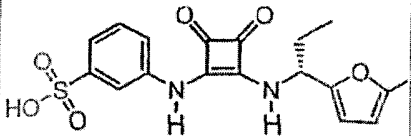
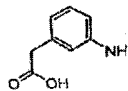
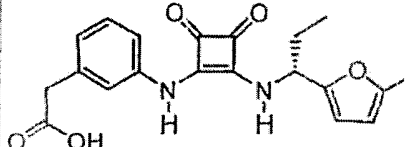
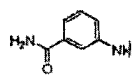
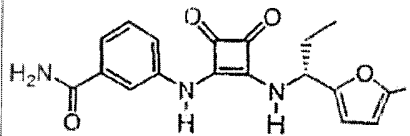
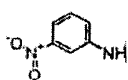
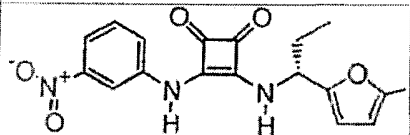
1112.7	75.49	23.14	
1112.8	75.50	23.14	
1112.9	75.44	500.6	
1112.10	75.49	500.6	

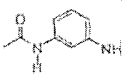
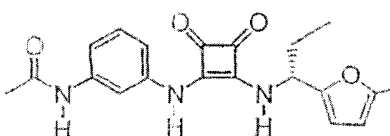
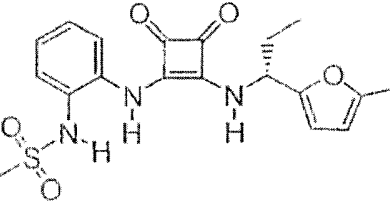
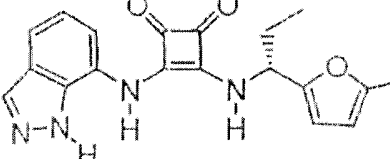
Nasledujúce príklady 1120.1 – 1120.12, 1125, 1130 a 1131 zobrazujú postupy prípravy zlúčenín, ktoré nie sú v súlade s vynálezom.

5 Príklady 1120.1 až 1120.12

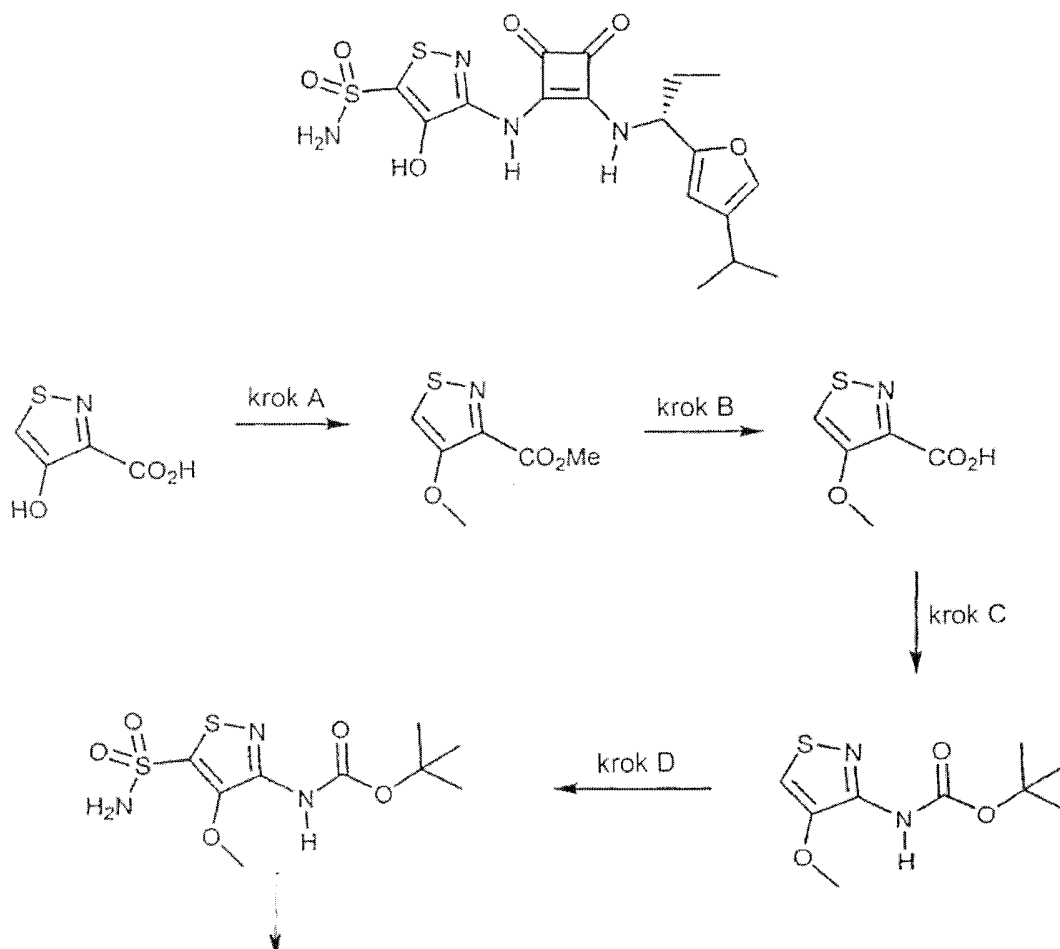
Podľa postupu, opísaného v príklade 210, ale s použitím amínu z vyznačeného preparatívneho príkladu a etoxyskvarátového medziproduktu z vyznačeného preparatívneho príkladu, sa získali nasledujúce cyklobuténdiónové produkty.

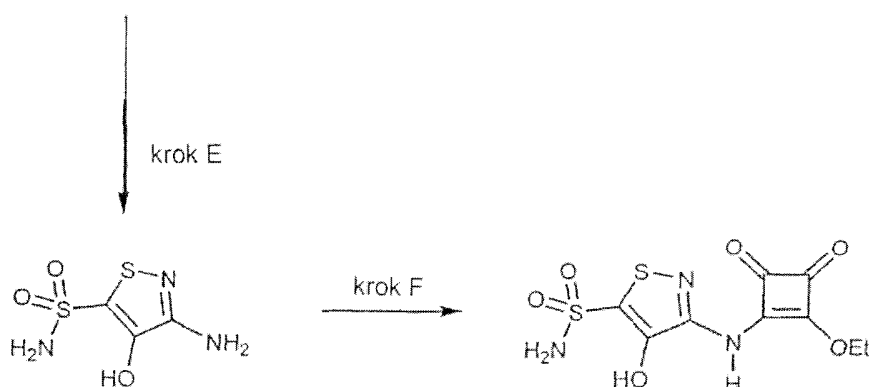
Príklad	Preparatívny príklad amínu	Prep. príklad skvarátu	Produkt	1. Výťažok (%) 2. MH ⁺ 3. t. t. (°C)
1120.1	156.16	87		1. 9 2. 393,1 3. 154 až 158

1120.2		88.1		1. 55 2. 355,1 3. 199 až 201
1120.3	156.12	88.1		1. 37 2. 355,1 3. 210 až 213
1120.4		88.1		1. 30 2. 391,1 3. 70 až 73
1120.5	156.14	88.1		1. 73 2. 466 3. 105 až 108
1120.6		88.1		1. 21 2. 391 3. 79 až 82
1120.7		88.1		1. 15 2. 369 3. 167 až 170
1120.8		88.1		1. 47 2. 354 3. 121 až 124
1120.9		88.1		1. 15 2. 356 3. 200 až 202

1120.10		88.1		1. 25 2. 468 3. 154 až 156
1120.11	156.13	88.1		1. 57 2. 404 3. 92 až 94
1120.12	156.15	88.1		1. 61 2. 351 3. 155 až 157

Příklad 1125





Krok A

Keby sa použil spôsob, podobný tomu, aký sa použil v preparatívnom príklade 13.3, krok B s výnimkou toho, že sa použije hydroxykyselina z Bioorg. Med. Chem. Lett. 6(9), 1043, 1996, získala by sa požadovaná metoxyzlúčenina.

Krok B

Keby sa použil spôsob, podobný tomu, aký sa použil v preparatívnom príklade 13.19, krok B s výnimkou toho, že sa použije produkt z uvedeného kroku A, získala by sa požadovaná zlúčenina.

Krok C

Keby sa použil spôsob, podobný tomu, aký sa použil v Synth. Commun. 10, 107, 1980 s výnimkou toho, že sa použije produkt z uvedeného kroku B a *tert*-butanol, získala by sa požadovaná zlúčenina.

Krok D

Keby sa použil spôsob, podobný tomu, aký sa použil v Synthesis 1986, 1031 s výnimkou toho, že sa použije produkt z uvedeného kroku C, získala by sa požadovaná sulfónamidová zlúčenina.

Krok E

Keby sa použil spôsob, podobný tomu, aký sa použil v preparatívnom príklade 13.19, krok E s výnimkou toho, že sa použije produkt z uvedeného kroku D, získala by sa požadovaná zlúčenina.

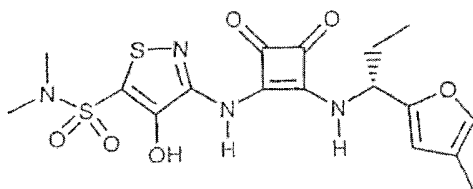
Krok F

Keby sa použil spôsob, podobný tomu, aký sa použil v preparatívnom príklade 19 s výnimkou toho, že sa použije produkt z uvedeného kroku E a pridá sa uhličitán draselný ako zásada, získala by sa požadovaná zlúčenina.

Krok G

Keby sa postupovalo spôsobom, opísaným v príklade 210 s výnimkou toho, že sa použije produkt z uvedeného kroku F a amín z preparatívneho príkladu 75.9, potom by sa získala titulná zlúčenina.

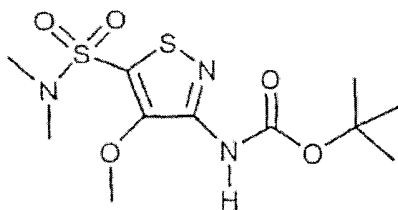
Príklad 1130



35

Krok A

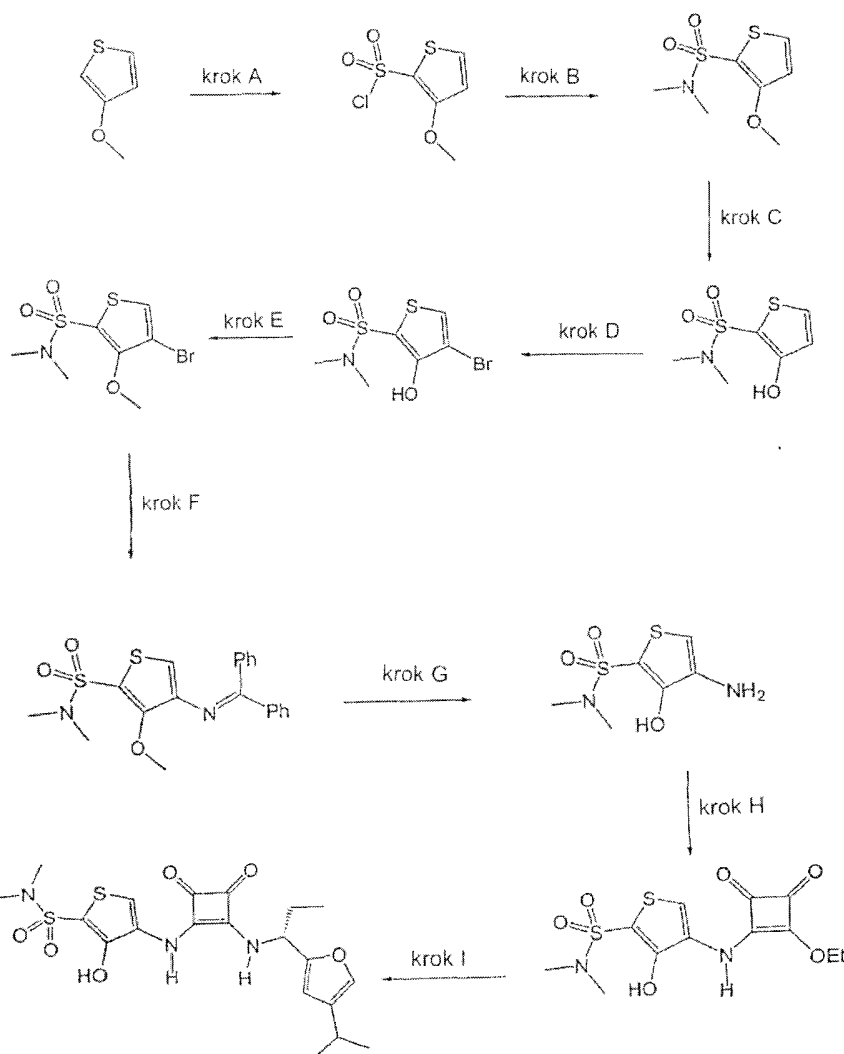
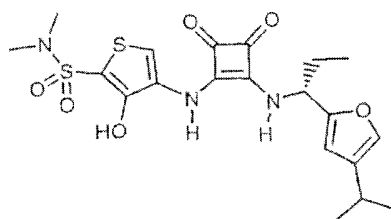
Keby sme pôsobili na produkt z kroku C príkladu 1125 pomocou BuLi (2,2 ekv.) v THF s následným kvenčovaním reakčnej zmesi *N,N*-dimetylsulfamoyl-chloridom (1,1 ekv.), potom by sme získali



Krok B

Keby sme použili produkt z kroku A a postupovali by sme podľa krokov E, F a G príkladu 1125 s výnimkou toho, že v kroku G by sme použili amin z preparatívneho príkladu 75.49, získali by sme titulnú zlúčeninu.

Príklad 1131



Krok A

K roztoku 3-metoxytiofénu (3 g) v dichlórmétáne (175 ml) pri -78 °C sa po kvapkách pridala kyselina chlór-sulfónová (8,5 ml). Zmes sa miešala 15 min. pri -78 °C a 1,5 h pri teplote miestnosti. Potom sa zmes vyliala na podrvený ľad a extrahovala dichlórmétanom. Extrakty sa premyli soľankou, sušili nad síranom horečnatým, prefiltrovali cez jednopalcovú vrstvu silikagélu. Filtrát sa skoncentroval vo vákuu, aby poskytol požadovanú zlúčeninu (4,2 g).

Krok B

Produkt z uvedeného kroku A (4,5 g) sa rozpustil v dichlórmétáne (140 ml) a pridala sa trietylamin (8,8 ml), po ktorom nasledoval dietylamin v THF (2M, 21 ml). Výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti cez noc. Zmes sa premyla soľankou a nasýteným hydrogenuhlčitanom (vod.) a opäť soľankou, sušila sa nad síranom sodným, prefiltrovala cez jednopalcovú vrstvu silikagélu. Filtrát sa skoncentroval vo vákuu, aby poskytol požadovanú zlúčeninu (4,4 g).

Krok C

Produkt z uvedeného kroku B (4,3 g) sa rozpustil v dichlórmétáne (125 ml) a ochladil v -78 °C kúpeli. Pridal sa roztok bromidu boritého (1,0M v dichlórmétáne, 24,3 ml). Zmes sa miešala 4 h, pričom sa teplota pomaly zvyšovala z -78 °C na 10 °C. Pridala sa H₂O, obe vrstvy sa oddelili a vodná vrstva sa extrahovala dichlórmétanom. Spojená organická vrstva a extrakty sa premyli soľankou, sušili nad síranom horečnatým, prefiltrovali a skoncentrovali vo vákuu, aby poskytli 3,96 g požadovanej hydroxyzlúčeniny.

Krok D

Produkt z uvedeného kroku C (3,96 g) sa rozpustil v 125 ml dichlór-metánu a pridala sa uhličitan draselný (6,6 g), po ktorom nasledoval bróm (2 ml). Zmes sa miešala 5 h pri teplote miestnosti, kvenčovala 100 ml H₂O. Vodná zmes sa nastavila na pH ~5 s použitím 0,5N vodného roztoku chlorovodíka, a extrahovala sa dichlórmétanom. Extrakty sa premyli soľankou, sušili nad síranom sodným a prefiltrovali cez vrstvu celitu. Filtrát sa skoncentroval vo vákuu, aby poskytol 4,2 g požadovanej bróm-zlúčeniny.

Krok E

Produkt z kroku D (4,2 g) sa rozpustil v 100 ml acetónu a pridala sa uhličitan draselný (10 g) a po ňom jódmetán (9 ml). Zmes sa zahriala k refluxu a ten pokračoval 3,5 h. Po ochladení na teplotu miestnosti sa zmes prefiltrovala cez vrstvu celitu. Filtrát sa skoncentroval vo vákuu na tmavohnedý zvyšok, ktorý sa čistil rýchlou stĺpcovou chromatografiou s eluovaním dichlórmétanom/hexánmi (1 : 1 objem. pomer), aby poskytol požadovaný produkt.

Krok F

Produkt z kroku E (2,7 g) sa konvertoval na požadovanú imínovú zlúčeninu (3 g) postupom, podobným postupu z preparatívneho príkladu 13.19, krok D.

Krok G

Imínový produkt z kroku F (3 g) sa rozpustil v 80 ml dichlórmétanu a ochladil sa v kúpeli s teplotou -78 °C. Po kvapkách sa pridala roztok bromidu boritého (1,0M v dichlórmétáne, 9,2 ml). Zmes sa miešala 4,25 h od -78 °C po 5 °C. Pridala sa H₂O (50 ml) a vrstvy sa oddelili. Vodná vrstva sa extrahovala dichlórmétanom. Organická vrstva a extrakty sa spojili, premyli soľankou a skoncentrovali na olejovitý zvyšok. Zvyšok sa rozpustil v 80 ml metanolu, miešal s octanom sodným (1,5 g) a hydroxylamin hydrochloridom (0,95 g) pri teplote miestnosti 2 h. Zmes sa vyliala do vodnej zmesi hydroxidu sodného (1,0M vod., 50 ml) a éteru (100 ml). Obe vrstvy sa oddelili. Vodná vrstva sa premyla éterom trikrát. Spojené éterové výplachy sa opätovne extrahovali jedenkrát H₂O. Vodné vrstvy sa spojili, premyli jedenkrát dichlórmétanom, nastavili na pH ~6 s použitím 3,0M a 0,5M vodného roztoku chlorovodíka a extrahovali sa dichlórmétanom. Organické extrakty sa spojili, premyli soľankou, sušili nad síranom sodným a skoncentrovali vo vákuu, aby poskytli 1,2 g požadovanej aminovej zlúčeniny.

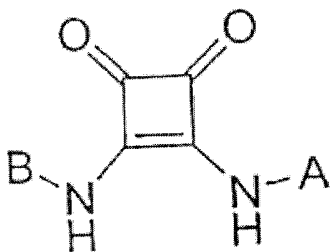
Krok H

Produkt z kroku F (122 mg) sa miešal s dietoxyskvarátom (0,25 ml) a uhličitanom draselným (75 mg) v 5 ml etanolu pri teplote miestnosti 5 h. Zmes sa zriedila dichlórmétanom, prefiltrovala cez vrstvu celitu a skoncentrovala na olejovitý zvyšok, ktorý sa oddelil preparatívnou TLC (CH₂Cl₂-MeOH = 15 : 1, obj. pomer), aby poskytol 91 mg požadovaného produktu.

Krok I

Podľa postupu, opísaného v príklade 210, a s použitím amínu z preparatívneho príkladu 75.9 sa produkt (43 mg) z kroku H konvertoval na požadovanú zlúčeninu (20 mg).

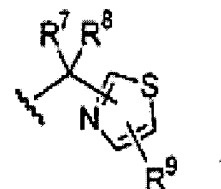
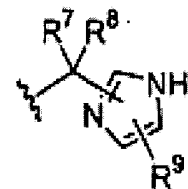
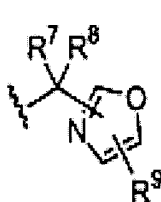
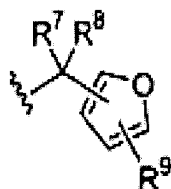
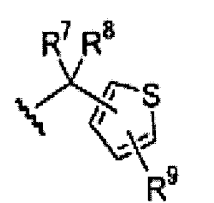
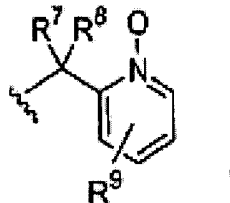
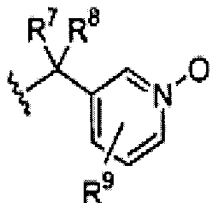
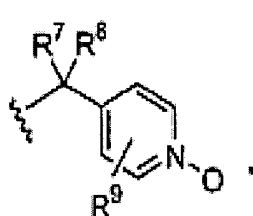
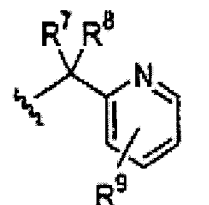
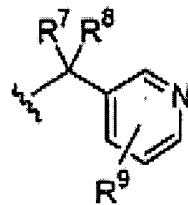
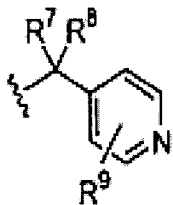
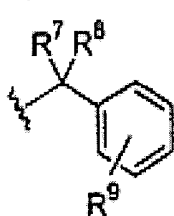
- 5 Tento vynález poskytuje nové zlúčeniny všeobecného vzorca (I)

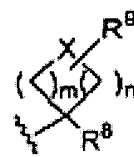
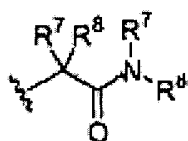


(I)

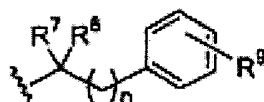
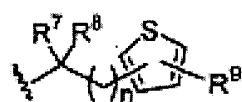
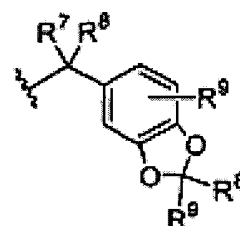
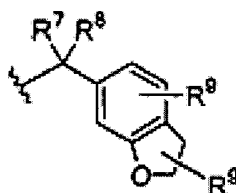
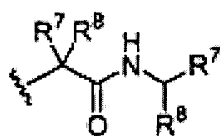
ich prekursor alebo ich farmaceuticky prijateľnú soľ alebo solvát zlúčeniny alebo uvedeného prekursora, kde

- 10 A je vybrané z

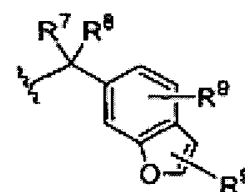
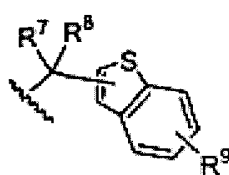
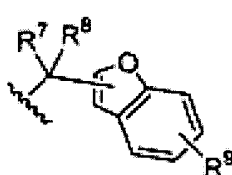
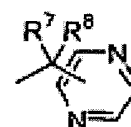
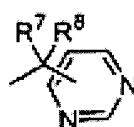
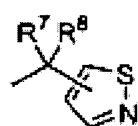
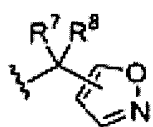
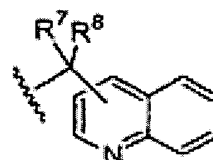
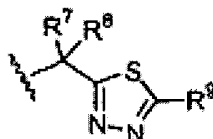
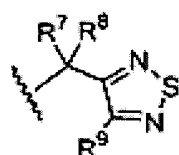
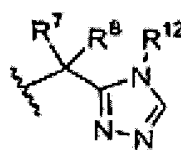
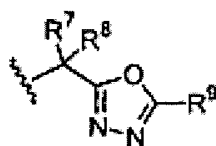
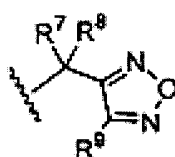


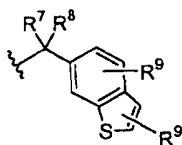


$m = 1 - 5$
 $n = 0 - 4$
 $X = C, O, N, S$

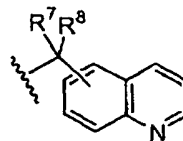


$n = 0 - 6$





a



,

kde

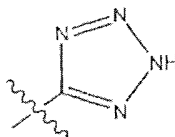
R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z H, voliteľne substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu, arylu, heteroarylu, arylalkylu, heteroarylalkylu, cykloalkylu, cykloalkylalkylu, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, fluóralkylu, alkinylu, alkenylu, alkinylalkylu, alkenylalkylu a cykloalkenylu,

pričom uvedené substituenty na uvedených substituovaných skupinách sú vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:

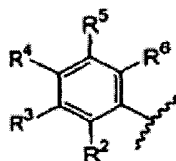
- a) kyano;
- b) CO_2R^7 ;
- c) CONR^7R^8 ;
- d) $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$;
- e) SO_2R^7 ;
- f) NO_2 ;
- g) CF_3 ;
- h) $-\text{OR}^7$;
- i) $-\text{NR}^7\text{R}^8$;
- j) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^7$;
- k) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ a
- l) halogénu;

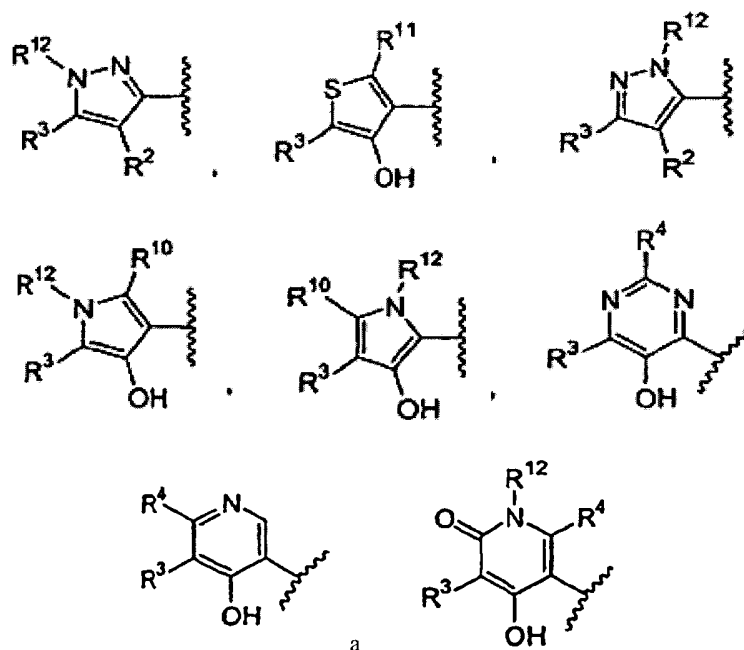
R^9 je vybraný z jednej alebo viacerých skupín, vybraných z:

- a) R^7 ;
- b) R^8 ;
- c) halogénu;
- d) $-\text{CF}_3$;
- e) $-\text{COR}^7$;
- f) $-\text{OR}^7$;
- g) $-\text{NR}^7\text{R}^8$;
- h) $-\text{NO}_2$;
- i) $-\text{CN}$;
- j) $-\text{SO}_2\text{R}^7$;
- k) $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$;
- l) $-\text{NR}^7\text{COR}^8$;
- m) $-\text{CONR}^7\text{R}^8$;
- n) $-\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^8$;
- o) CO_2R^7 a
- p)



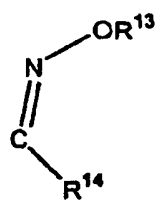
B je voliteľne substituovaná arylová alebo heteroarylová skupina, vybraná z:





kde

- 5 R^2 je -OH,
 R^3 je -C(O)NR¹³R¹⁴ alebo -C(O)N-R¹³OR¹⁴,
 R^4 je vodík, halogén, alkyl, alkoxy, -OH, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴,
 -SO₍₀₎NR¹³R¹⁴, -SO₍₀₎R¹³, -C(O)NR¹³OR¹⁴,



- 10 kyano, voliteľne substituovaný aryl alebo heteroaryl,
 pričom substituenty na uvedených voliteľne substituovaných skupinách môžu byť vybrané z jednej alebo viacerých R⁹ skupín:
 R^5 a R^6 nezávisle predstavujú vodík, halogén, alkyl, alkoxy, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³,
 -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO₍₀₎NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³OR¹⁴, kyano, alebo voliteľne substituovaná arylová alebo heteroa-
 15 rylová skupina,
 pričom tieto substituenty na voliteľne substituovaných skupinách môžu byť vybrané z jednej alebo viacerých R⁹ skupín;
 R^{10} a R^{11} nezávisle predstavujú vodík, halogén, -CF₃, -OCF₃, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -OH, -C(O)OR¹³,
 -SH, -SO₍₀₎NR¹³R¹⁴, -SO₂R¹³, -NHC(O)R¹³, -NHSO₂NR¹³R¹⁴, -NHSO₂R¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³OR¹⁴,
 20 -OC(O)R¹³ alebo kyano;
 R^{12} je vodík, -OC(O)R¹³ alebo voliteľne substituovaná arylová, heteroarylová, arylalkylová, cykloalkylová,
 alkylová, cykloalkylalkylová alebo hetero-arylalkylová skupina,
 R^{13} a R^{14} sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z H; voliteľne substitu-
 ovaného alebo nesubstituovaného alkylu, arylu, heteroarylu, arylalkylu, heteroarylalkylu, cykloalkylu, cyklo-
 25 alkylalkylu a fluóralkylu, alebo
 R^{13} a R^{14} sa môžu vziať spolu a vytvárajú voliteľne substituovaný 3- až 7-členný heterocyklický kruh, obsa-
 hujúci jeden až dva heteroatómy, vybrané z kyslíka, síry a dusíka, a
 pričom substituenty voliteľne substituovaných skupín môžu byť vybrané z jednej alebo viacerých R⁹ skupín
 a
 30 t je 1 alebo 2.

Ďalej uvedené výrazy sa týkajú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktorá je uvedená skôr.

Tieto výrazy platia bez ohľadu na to, či sa výraz použije sám osebe alebo v kombinácii s ďalšími výrazmi. Preto výraz „alkyl“ platí tak pre „alkyl“, ako aj pre „alkylové“ časti „alkoxy“ atď.

Ak sa ktorákoľvek premenná (napríklad aryl, R^2) vyskytuje viac než jedenkrát v ktorejkoľvek zložke, jej definícia pri každom výskyte je nezávislá od jej definície pri každom ďalšom výskyte. Tiež kombinácie substituentov a/alebo premenných sú povolené len vtedy, keď takéto kombinácie vedú k stabilným zlúčeninám.

Alkyl znamená nerozvetvený alebo rozvetvený nasýtený uhlíkovodíkový reťazec, ktorý má stanovený počet uhlíkových atómov. Tam, kde počet uhlíkových atómov nie je stanovený, predpokladá sa 1 až 20 uhlíkov.

Výraz halogén alebo halo má zahŕňať fluór, chlór, bróm alebo jód.

Výraz fluóralkyl znamená nerozvetvený alebo rozvetvený nasýtený uhlíkovodíkový reťazec, ktorý má stanovený počet uhlíkových atómov, substituovaných jedným alebo viacerými atómami fluóru. Tam, kde počet uhlíkových atómov nie je stanovený, predpokladá sa 1 až 20 uhlíkov.

Aryl sa týka mono- alebo bicyckického kruhového systému s jedným alebo dvoma aromatickými kruhmi vrátane, ale neobmedzujúc sa na fenyl, naftyl, indenyl, tetrahydronaftyl, indanyl, antraceny, fluorenyl a podobne. Arylová skupina môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným, dvoma alebo tromi substituentmi, nezávisle vybranými z nižšieho alkylu, halogénu, kyano, nitro, halogénalkylu, hydroxy, alkoxy, karboxy, karboxyalkylu, karboxamidu, merkpto, sulfhydrylu, amino, alkylamino, dialkylamino, sulfonylu, sulfónamido, arylu a heteroarylu.

Výraz heterocyklus alebo heterocyklický kruh je určený všetkými nearomatickými, heterocyklickými kruhmi s 3 až 7 atómami, obsahujúcimi 1 až 3 heteroatómy, vybrané z N, O a S, ako je oxirán, oxetán, tetrahydrofurán, tetrahydropyrán, pyrrolidín, piperidín, piperazín, tetrahydropyridín, tetrahydropyrimidín, tetrahydrotiofén, tetrahydrotiopyrán, morfolín, hydantoín, valerolaktám, pyrrolidinón a podobne.

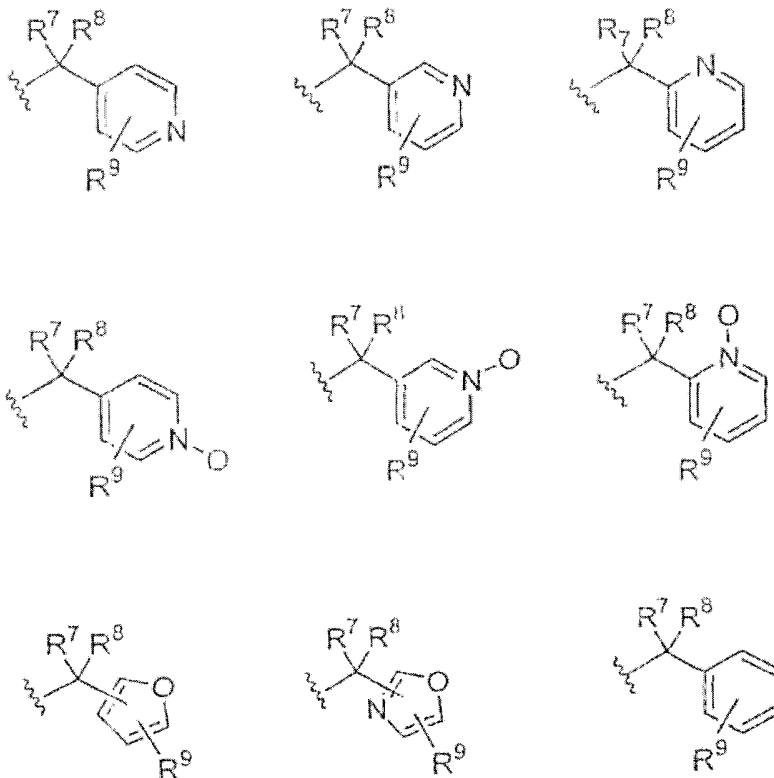
Výraz heterocyklická kyslá funkčná skupina má zahŕňať skupiny, ako je pyrol, imidazol, triazol, tetrazol a podobne.

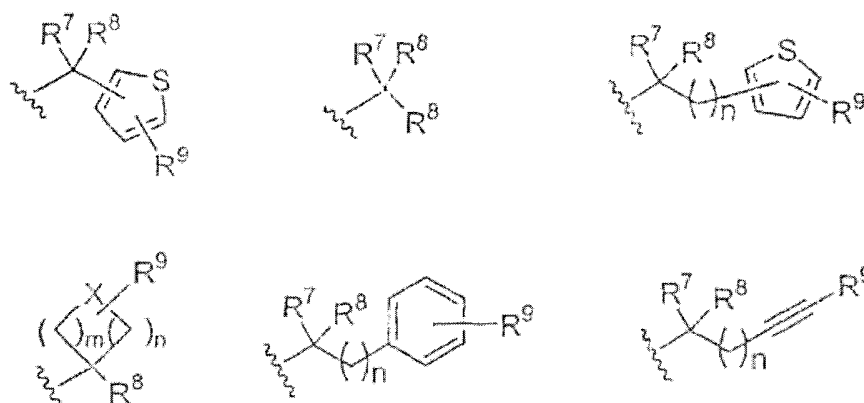
Heteroaryl sa týka 5- alebo 10-členných jednotlivých alebo benzo-kondenzovaných aromatických kruhov, pozostávajúcich z 1 až 3 heteroátomov, nezávisle vybraných zo skupiny, pozostávajúcej z -O-, -S a -N=, za predpokladu, že tieto kruhy nemajú susediace atómy kyslíka a/alebo síry. Heteroarylová skupina môže byť nesubstituovaná alebo substituovaná jedným, dvoma alebo tromi substituentmi, nezávisle vybranými z nižšieho alkylu, halogénu, kyano, nitro, halogénalkylu, hydroxy, alkoxy, karboxy, karboxyalkylu, karboxamidu, merkpto, sulfhydrylu, amino, alkylamino a dialkylamino.

N-oxidy sa môžu tvoriť na terciárnom dusíku, prítomnom v R substituent, alebo na =N- v substituent heteroarylového kruhu a patria medzi zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

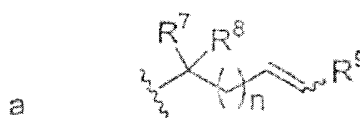
Ďalej opísané výhodné skupiny sa týkajú zlúčenín všeobecného vzorca (I), ktorý je uvedený skôr.

Vo výhodnej skupine zlúčenín všeobecného vzorca (I) je A vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:





$m = 1 - 5$
 $n = 0 - 4$
 $X = C, O, N, S$

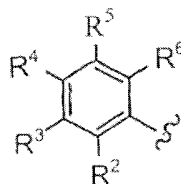


kde

R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané z alkylu a cyklo-alkylu, ako je napríklad metyl, etyl, *tert*-butyl, izopropyl a cyklohexyl, pričom metyl, etyl, *tert*-butyl a izopropyl sú najvýhodnejšie, a

5 R^9 je vybrané z jednej alebo viacerých skupín, vybraných zo skupiny halogénu (napríklad bróm, fluór alebo chlór), $-CH_3$, $-CF_3$, kyano, $-OCH_3$ a $-NO_2$, a
 $n = 0$ až 6.

B je výhodne



10 kde

R^2 je OH,

R^3 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$,

R^4 je vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z H, $-NO_2$, kyano a $-CF_3$;

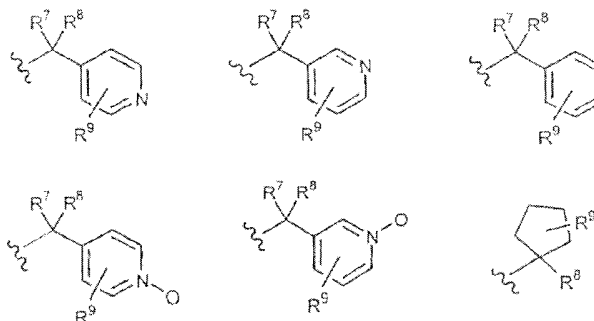
R^5 je vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z H, $-CF_3$, $-NO_2$, halogénu a kyano;

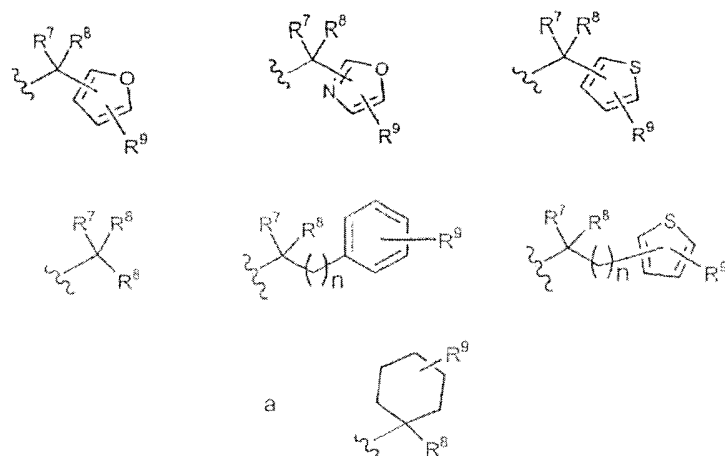
15 a

R^6 je vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z H, alkylu a $-CF_3$.

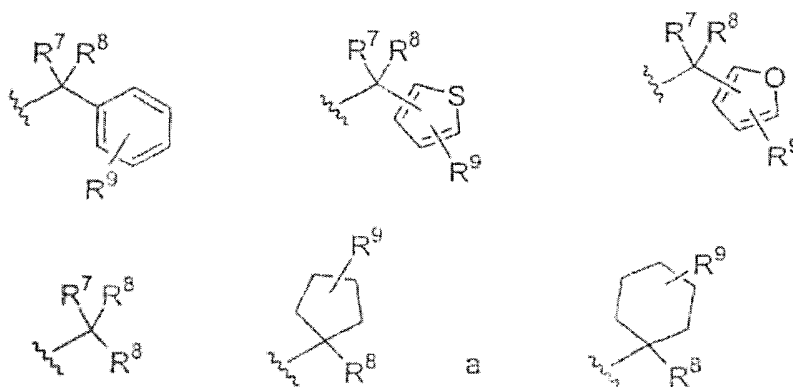
R^{13} a R^{14} sú nezávisle vybrané z metylu, etylu a izopropylu; alebo keď sa vezmú spolu, R^{13} a R^{14} tvoria 3- až 7-členný heterocyklický kruh, obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy, vybrané z O, S a N, voliteľne substituované jednou alebo viacerými R^9 skupinami.

20 Výhodnejšie je A vybrané z:





Najvýhodnejšie je A vybrané z:



5

Najvýhodnejšie pre zlúčeniny podľa tohto vynálezu

R^2 je -OH;

R^3 je -CONR¹³R¹⁴;

R^4 je H;

10 R^5 je H alebo kyano;

R^6 je H alebo alkyl;

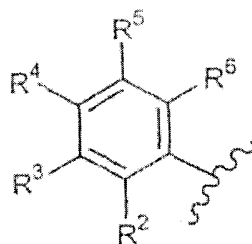
R^7, R^8 sú nezávisle vybrané z H, metylu, etylu, izopropylu a *terc*-butylu;

R^{13} a R^{14} sú nezávisle vybrané z metylu a etylu.

15 Ďalšie reprezentatívne uskutočnenia nových zlúčenín podľa tohto vynálezu sú opísané neskôr. Tieto uskutočnenia boli očíslované na účely odkazovania na ne.

Uskutočnenie č. 47 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:

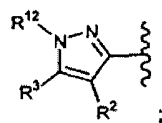
(1)



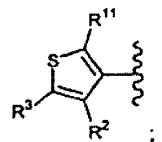
20

za predpokladu, že R^3 pre túto skupinu je -C(O)NR¹³R¹⁴,

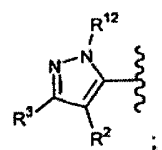
(2)



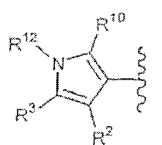
(3)



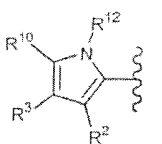
(4)



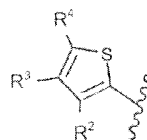
(5)



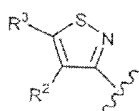
(6)



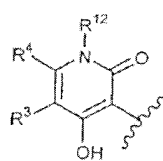
(7)



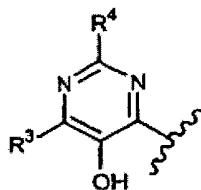
(8)



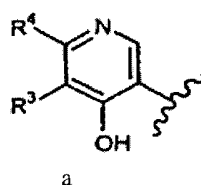
(9)



(10)

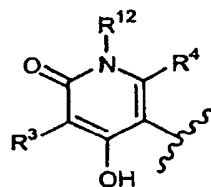


(12)



a

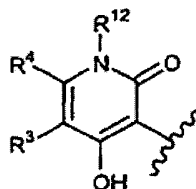
(13)



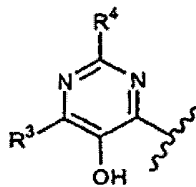
5 kde všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (IA).

Uskutočnenie č. 48 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:

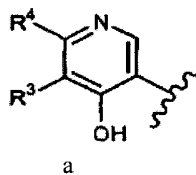
(1)



(2)

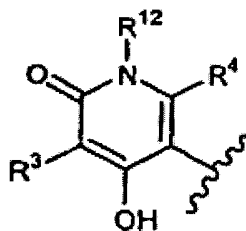


(3)



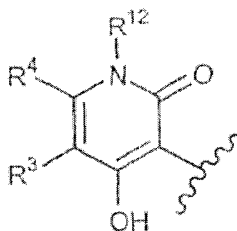
a

(4)



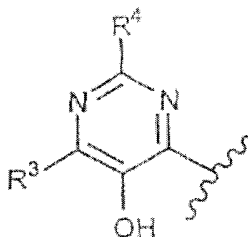
kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (IA).

5 Uskutočnenie č. 49 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:



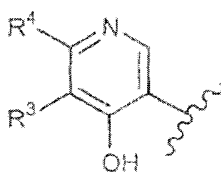
kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (IA).

10 Uskutočnenie č. 50 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:



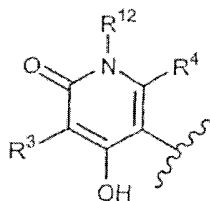
kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (IA).

15 Uskutočnenie č. 51 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:



kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (IA).

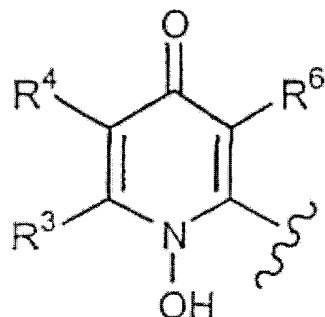
Uskutočnenie č. 52 sa zameriava na zlúčeniny vzorca (IA), kde B je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:



20

kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (IA).

Uskutočnenie č. 53 sa zameriava na zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), kde B je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:



kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (IA).

5 Uskutočnenie č. 54 sa zameriava na ktorékoľvek z uskutočnení č. 48 až 53, kde zlúčeninou všeobecného vzorca (IA) je farmaceuticky prijateľná soľ.

Uskutočnenie č. 55 sa zameriava na ktorékoľvek z uskutočnení č. 48 až 53, kde zlúčeninou všeobecného vzorca (IA) je sodná soľ.

10 Uskutočnenie č. 56 sa zameriava na ktorékoľvek z uskutočnení č. 48 až 53, kde zlúčeninou všeobecného vzorca (IA) je vápenatá soľ.

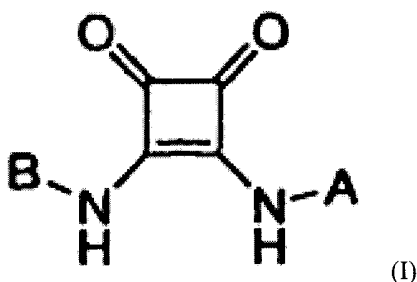
Uskutočnenie č. 57 sa zameriava na farmaceutický prostriedok, obsahujúci najmenej jednu (napríklad 1 až 3, obvyčajne 1) zlúčeninu všeobecného vzorca (IA), ako bola opísaná v ktoromkoľvek z uskutočnení č. 48 až 53, v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom.

15 Uskutočnenie č. 58 sa zameriava na spôsob liečenia ktorejkoľvek z opísaných chorôb, zahrnujúci podanie pacientovi, ktorý potrebuje také liečenie, účinného množstva (napríklad terapeuticky účinného množstva) zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), ako bola opísaná v ktoromkoľvek z uskutočnení č. 48 až 53. Chorobami, na ktoré odkazujeme v tomto uskutočnení, sú tie, ktoré boli opísané v spôsoboch liečenia s použitím zlúčenín všeobecného vzorca (I).

20 Uskutočnenie č. 59 sa zameriava na použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (IA), ako bola opísaná v ktoromkoľvek z uskutočnení č. 48 až 53, na výrobu lieku na liečenie ktorejkoľvek z opísaných chorôb. Chorobami, na ktoré odkazujeme v tomto uskutočnení, sú tie, ktoré boli opísané v spôsoboch liečenia s použitím zlúčenín všeobecného vzorca (I).

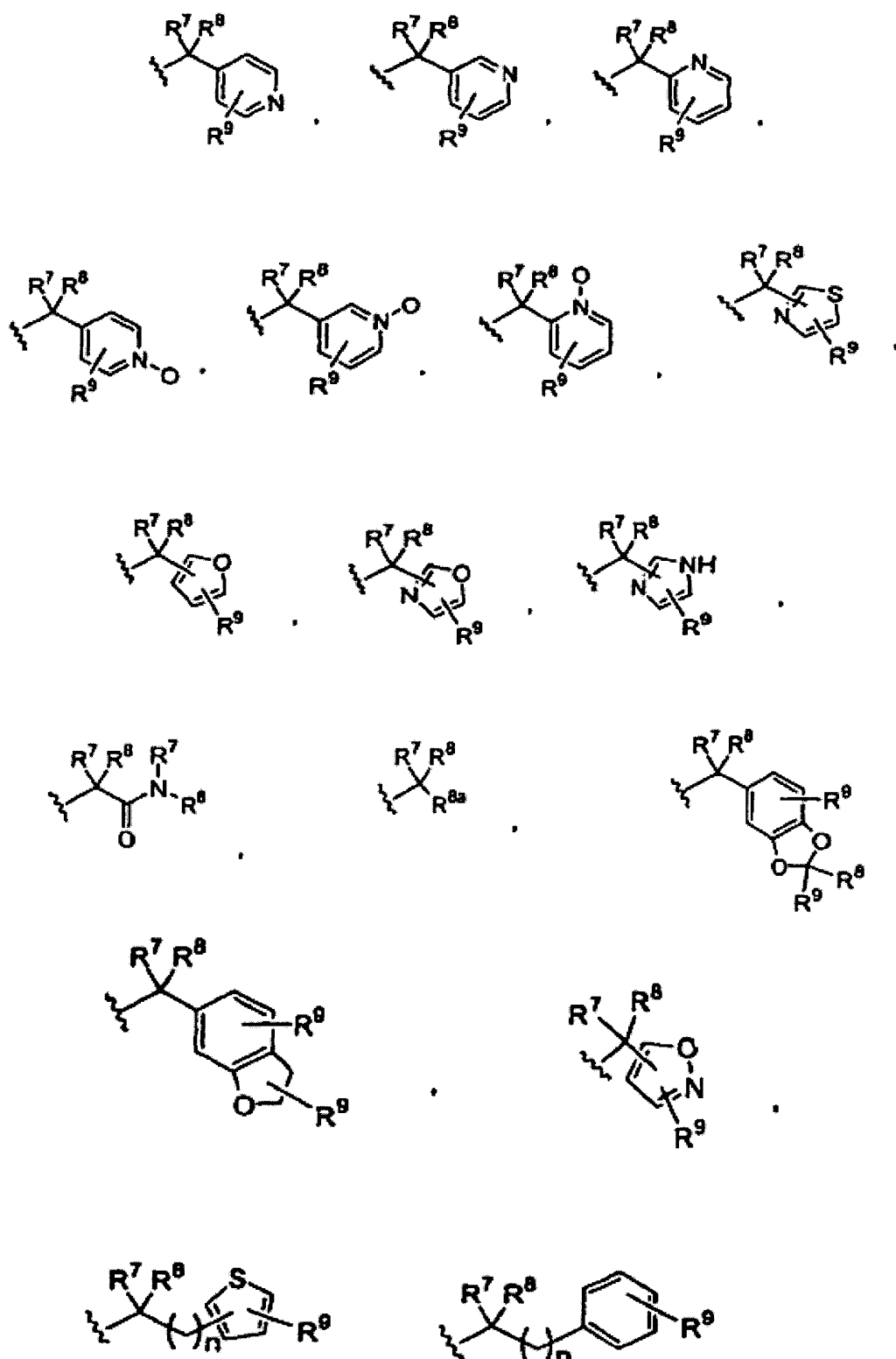
25 PATENTOVÉ NÁROKY

1. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny všeobecného vzorca (I)

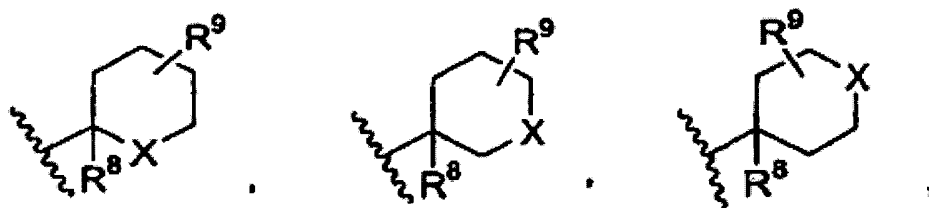


alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát, kde

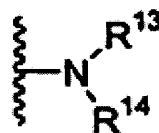
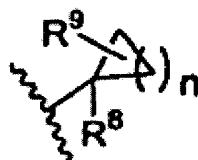
30 A je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:



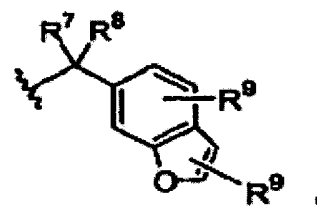
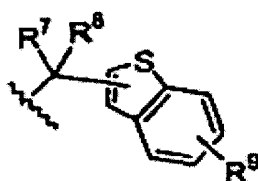
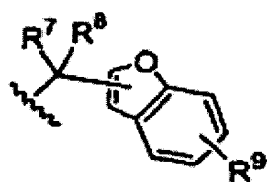
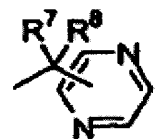
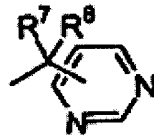
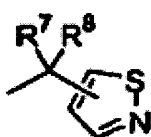
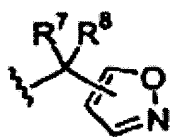
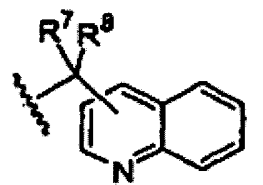
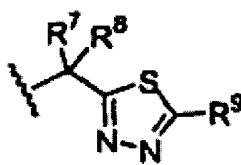
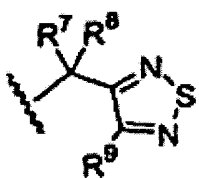
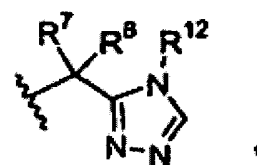
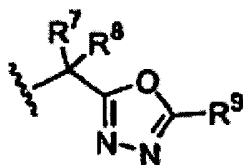
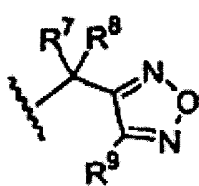
$$n = 0 - 6$$

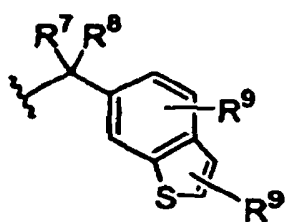


X = -O-, -NH-, -S-

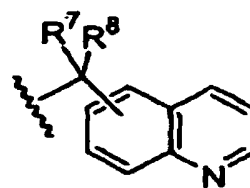


n=1-5

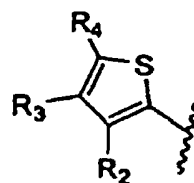
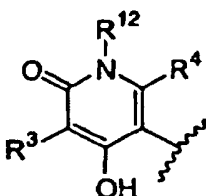
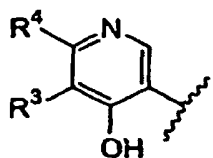
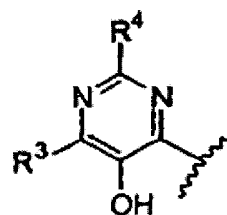
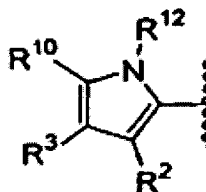
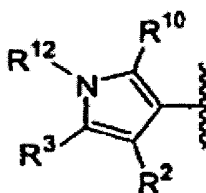
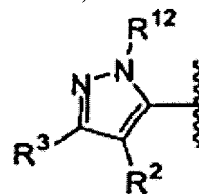
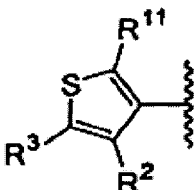
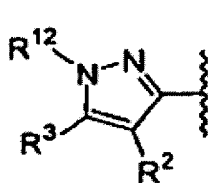
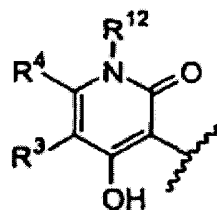
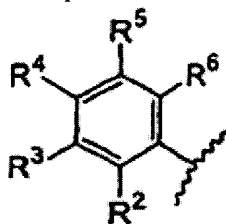




a



B je vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:



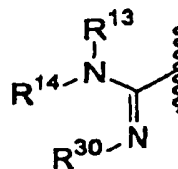
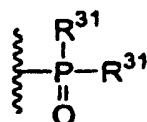
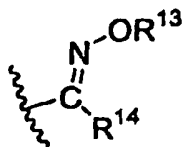
5

R^2 je OH;

R^3 je vybrané zo skupiny, ktorú tvoria $-C(O)NHR^{17}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, a $-C(O)NR^{13}OR^{14}$,

R^4 je vybrané zo skupiny, ktorú tvoria vodík, kyano, halogén, alkyl, alkoxy, $-OH$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NHR^{17}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(1)}NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(1)}R^{13}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$,

a



10

-NHC(O)R¹⁷, nesubstituovaný alebo substituovaný aryl a nesubstituovaný alebo substituovaný heteroaryl, pričom substituenty na substituovaných R⁴ skupine sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané z 1 až 6 R⁹ skupín;

R⁵ a R⁶ sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvoria vodík, halogén, alkyl, alkoxy, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO₍₀₎NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³OR¹⁴, kyano, nesubstituovaná alebo substituovaná arylová a nesubstituovaná alebo substituovaná heteroarylová skupina,

príčom substituenty na substituovaných R⁵ a R⁶ skupinách sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané z 1 až 6 R⁹ skupín;

R⁷ a R⁸ sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z H, nesubstituovaného alebo substituovaného alkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylalkylu, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, fluóralkylu, alkinylu, alkenylu a cykloalkenylu,

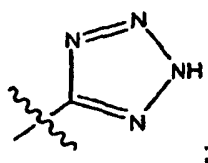
príčom substituenty na substituovaných R⁷ a R⁸ skupinách sú vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:

- a) H,
- b) halogénu,
- c) -CF₃,
- d) -COR¹³,
- e) -OR¹³,
- f) -NR¹³R¹⁴,
- g) -NO₂,
- h) -CN,
- i) -SO₂OR¹³,
- j) -Si(alkyl)₃,
- k) -Si(aryl)₃,
- l) -(R¹³)₂R¹⁴Si,
- m) -CO₂R¹³,
- n) -C(O)NR¹³R¹⁴,
- o) -SO₂NR¹³R¹⁴,
- p) -SO₂R¹³,
- q) -O(C=O)R¹³,
- r) -O(C=O)NR¹³R¹⁴,
- s) -NR¹³C(O)R¹⁴, a
- t) -NR¹³CO₂R¹⁴,

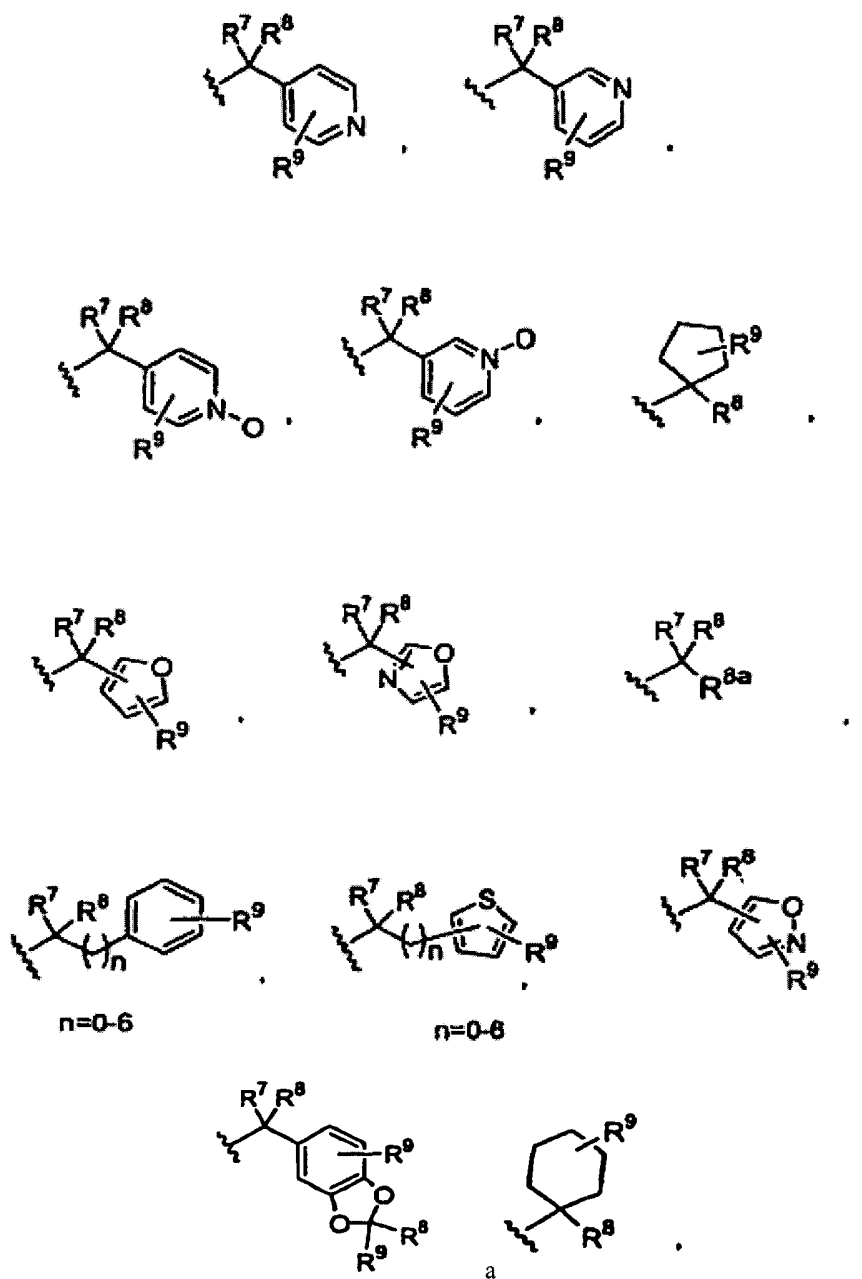
R^{8a} je vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z vodíka, alkylu, cykloalkylu a cykloalkylalkylu;

R⁹ je nezávisle vybraný z 1 až 6 členov zo skupiny, pozostávajúcej z:

- a) -R¹³,
- b) halogénu,
- c) -CF₃,
- d) -COR¹³,
- e) -OR¹³,
- f) -NR¹³R¹⁴,
- g) -NO₂,
- h) -CN,
- i) -SO₂R¹³,
- j) -SO₂NR¹³R¹⁴,
- k) -NR¹³COR¹⁴,
- l) -CONR¹³R¹⁴,
- m) -NR¹³CO₂R¹⁴,
- n) -CO₂R¹³, a
- o)



- R^{10} a R^{11} sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvoria vodík, halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ a kyano;
- R^{12} je vodík, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ alebo nesubstituovaná alebo substituovaná arylová, nesubstituovaná alebo substituovaná heteroarylová, nesubstituovaná alebo substituovaná arylalkylová, nesubstituovaná alebo substituovaná cykloalkylová, nesubstituovaná alebo substituovaná alkylová, nesubstituovaná alebo substituovaná cykloalkylalkylová alebo nesubstituovaná alebo substituovaná hetero-arylalkylová skupina,
- pričom substituenty na substituovaných R^{12} skupinách sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané z 1 až 6 R^9 skupín;
- R^{13} a R^{14} sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z H, nesubstituovaného alebo substituovaného alkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylalkylu a nesubstituovaného alebo substituovaného fluóralkylu, alebo
- R^{13} a R^{14} sa môžu vziať spolu, keď sú oba viazané na atóm dusíka, aby vytvorili nesubstituovaný alebo substituovaný 3- až 7-členný heterocyklický kruh, obsahujúci jeden až dva heteroatómy, vybrané z kyslíka, síry a dusíka,
- pričom substituenty na substituovaných R^{13} a R^{14} skupinách sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané z 1 až 6 členov z H, alkylu, arylu, arylalkylu, fluóralkylu, cykloalkylu, cykloalkylalkylu, heteroarylu, heteroarylalkylu, amino, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ a halogénu;
- R^{15} a R^{16} sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z H, alkylu, arylu, arylalkylu, cykloalkylu a heteroarylu;
- R^{17} je $-\text{SO}_2\text{alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{aryl}$, $-\text{SO}_2\text{cykloalkyl}$ alebo $-\text{SO}_2\text{heteroaryl}$;
- R^{30} je alkyl, cykloalkyl, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ alebo $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$;
- R^{31} sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z nesubstituovaného alebo substituovaného alkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylu a nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylu;
- pričom substituenty na substituovaných R^{31} skupinách sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané z 1 až 6 R^9 skupín; a
- t je 0, 1 alebo 2,
- pričom
- uvedený alkenyl je C_2 až C_{20} alkenyl;
- uvedený alkoxy je C_1 až C_{20} alkoxy;
- uvedený alkyl je C_1 až C_{20} alkyl;
- uvedený alkynyl je C_2 až C_{15} alkynyl;
- uvedený aryl je C_6 až C_{14} aryl;
- uvedený arylalkyl je $(\text{C}_6 \text{ až } \text{C}_{14})\text{aryl}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_{20})\text{alkyl}$;
- uvedený cycloalkenyl je C_3 až C_{10} cycloalkenyl;
- uvedený cycloalkyl je C_3 až C_{10} cycloalkyl;
- uvedený cycloalkylalkyl je $(\text{C}_3 \text{ až } \text{C}_{10})\text{cycloalkyl}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_{20})\text{alkyl}$;
- uvedený heteroaryl obsahuje 5 až 14 kruhových atómov;
- uvedený heteroarylalkyl je heteroaryl $(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_{20})\text{alkyl}$, kde uvedený heteroaryl obsahuje 5 až 14 kruhových atómov.
2. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde A je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:



pričom

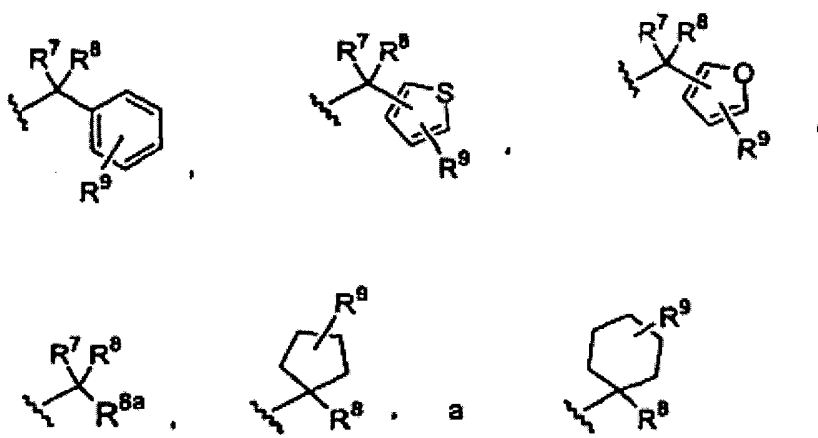
R^7 je H, fluoralkyl, alkyl alebo cykloalkyl;

R^8 je H, alkyl, CF_2CH_3 alebo $-CF_3$;

R^9 je H, F, Cl, Br, alkyl alebo $-CF_3$.

3. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde A je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

5



kde

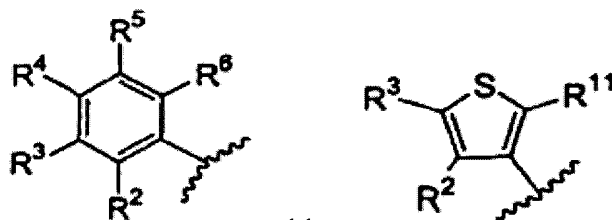
R^7 je H, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, metyl, etyl, izopropyl, cyklopropyl alebo t-butyl;

R^8 je H;

5 R^9 je H, F, Cl, Br, alkyl alebo $-\text{CF}_3$;

a

B je



alebo

kde

10 R^2 je $-\text{OH}$,

R^3 je $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;

R^4 je vodík, NO_2 , kyano, $-\text{CH}_3$ alebo CF_3 ;

R^5 je vodík, CF_3 , $-\text{NO}_2$ halogén, alebo kyano; a

R^6 je vodík, alkyl alebo $-\text{CF}_3$;

15 R^{11} je H, halogén, alebo alkyl; a

R^{13} a R^{14} sú rovnaké alebo rozdielne a nezávisle predstavujú metyl, etyl alebo izopropyl; alebo

R^{13} a R^{14} vzaté spolu s dusíkom, na ktorý sú viazané v skupinách $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, výhodne tvoria nesubstituovaný alebo substituovaný 3- až 7-členný nasýtený heterocyklický kruh, voliteľne obsahujúci jeden ďalší

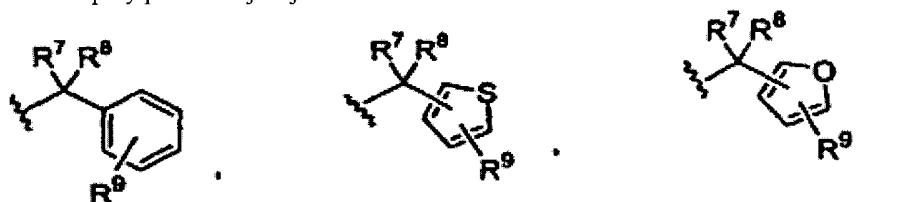
20 heteroatóm, vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z O, S a NR^{18} , pričom R^{18} je vybraný z vodíka, alkylu, arylu, heteroarylu, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ a $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; pričom R^{19} a R^{20} sú rovnaké alebo rôzne a každý je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z alkylu, arylu a heteroarylu, pričom substituenty na substituovaných

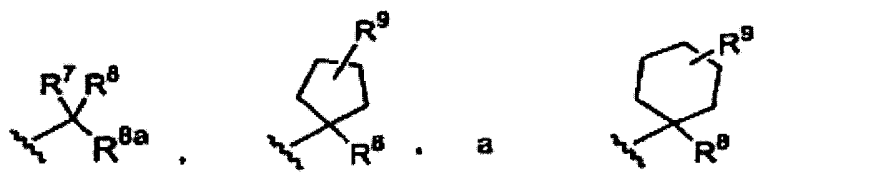
25 cyklizovaných R^{13} a R^{14} skupinách sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle vybrané z 1 až 3 alkylu, arylu, hydroxyl skupiny, hydroxyalkylu, alkoxy skupiny, alkoxyalkylu, arylalkylu, fluóralkylu, cykloalkylu, cykloalkylalkylu, heteroarylu, heteroarylalkylu, amino, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, a halogén a kde R^{15} a R^{16}

Sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z H, alkylu, arylu, arylalkylu, cykloalkylu a heteroarylu;

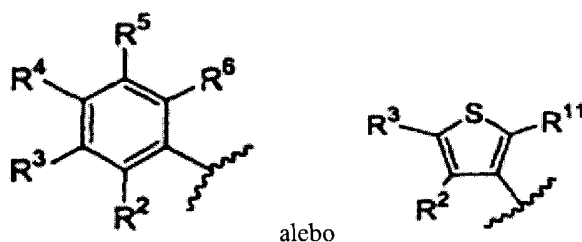
4. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa nároku 1, kde

30 A je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:



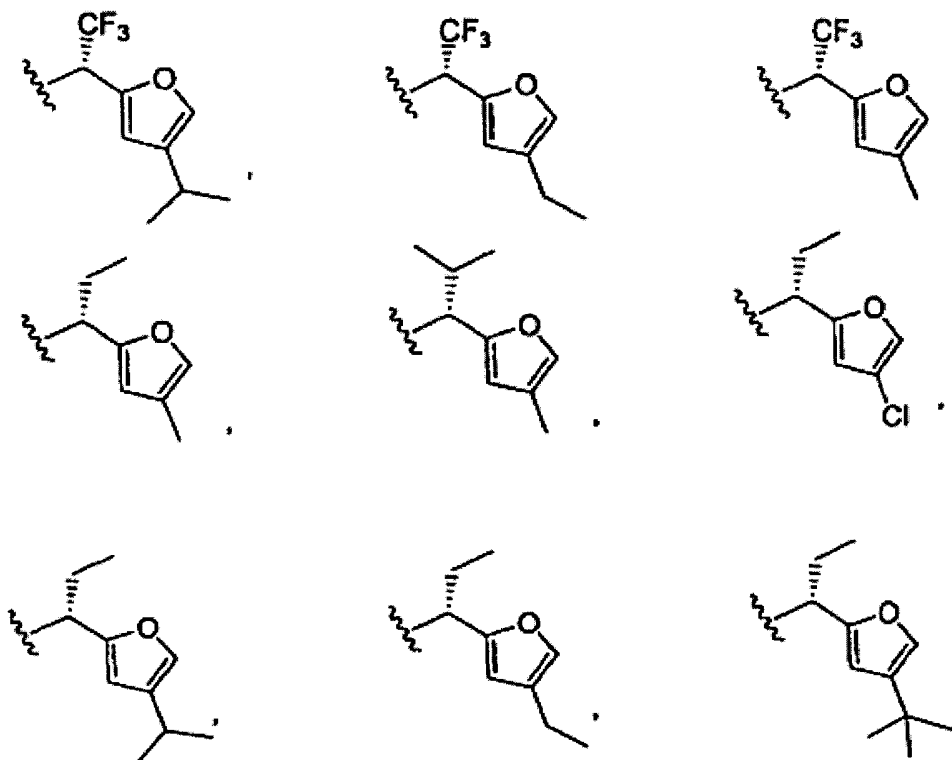


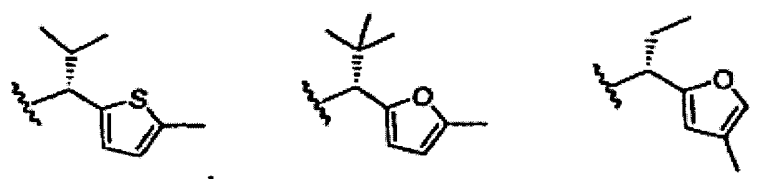
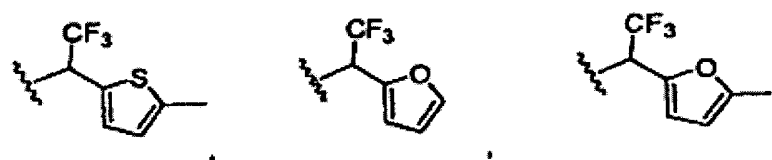
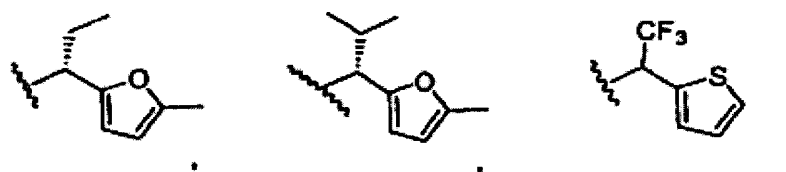
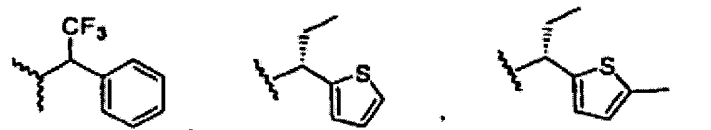
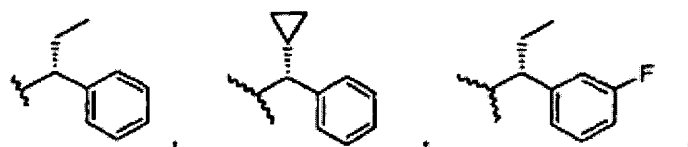
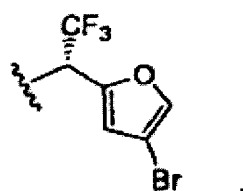
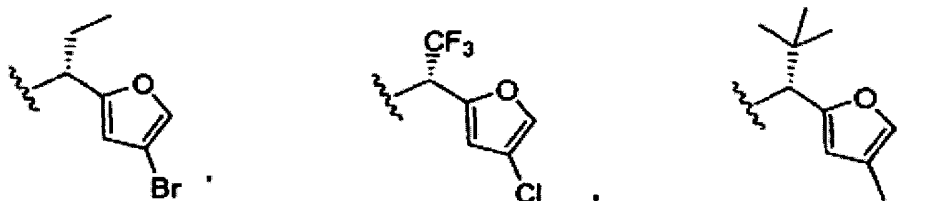
a B je:

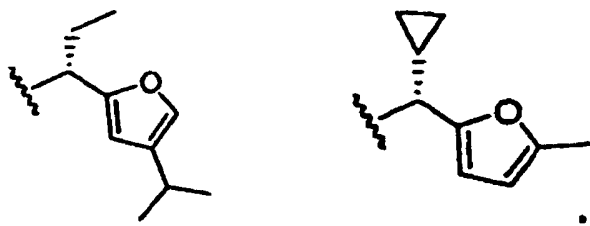


alebo

- kde
- 5 R^2 je $-\text{OH}$;
 R^3 je $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;
 R^4 je vodík, $-\text{NO}_2$, CF_3 , $-\text{CH}_3$, alebo kyano;
 R^5 je vodík, halogén, $-\text{NO}_2$, kyano alebo $-\text{CF}_3$;
 R^6 je vodík, $-\text{CF}_3$, alebo alkyl;
10 R^7 je vodík, $-\text{CF}_3$, CF_2CH_3 , metyl, etyl, izopropyl, cyklopropyl, alebo t-butyl;
 R^8 je vodík;
 R^9 je vodík, F, Cl, Br, alkyl, cykloalkyl alebo $-\text{CF}_3$;
 R^{11} je vodík, halogén, alebo alkyl; a
 R^{13} a R^{14} sú nezávisle na sebe metyl alebo etyl.
- 15 5. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa nároku 1, kde
A je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

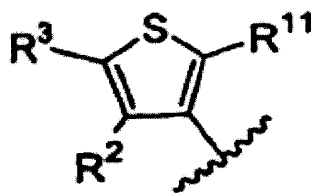
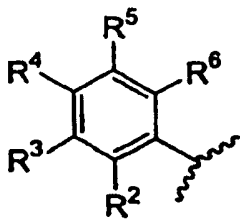






a

a B je:

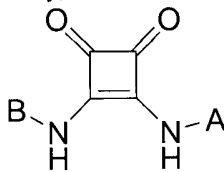


alebo

pričom

- 5 R^2 je $-OH$;
 R^3 je $-C(O)NR^{13}R^{14}$,
 R^4 je vodík, $-CH_3$, alebo $-CF_3$;
 R^5 je vodík, alebo kyano;
 R^6 je vodík, $-CH_3$ alebo $-CF_3$;
10 R^{11} je vodík; a
 R^{13} a R^{14} sú metyl.

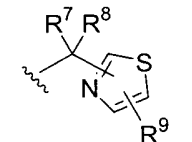
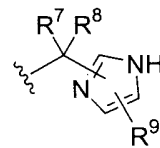
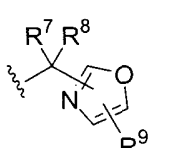
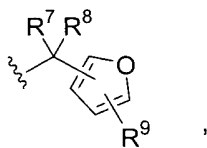
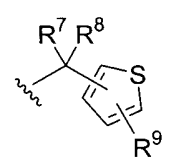
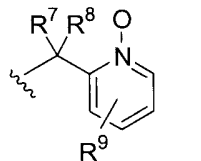
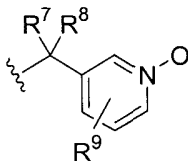
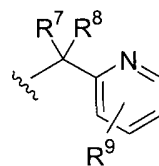
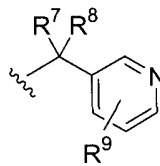
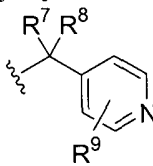
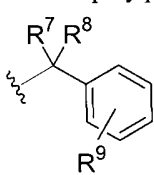
6. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny, všeobecného vzorca (I)

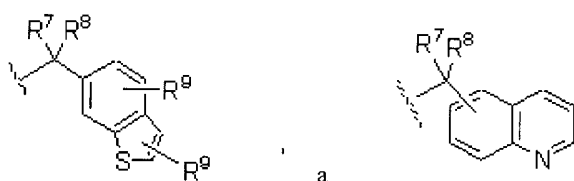
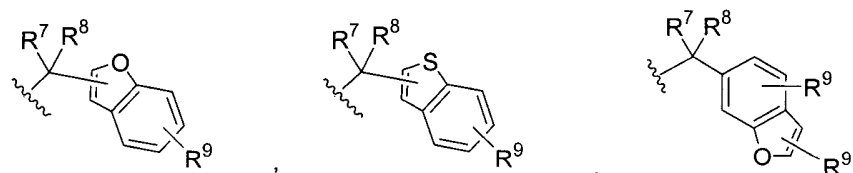
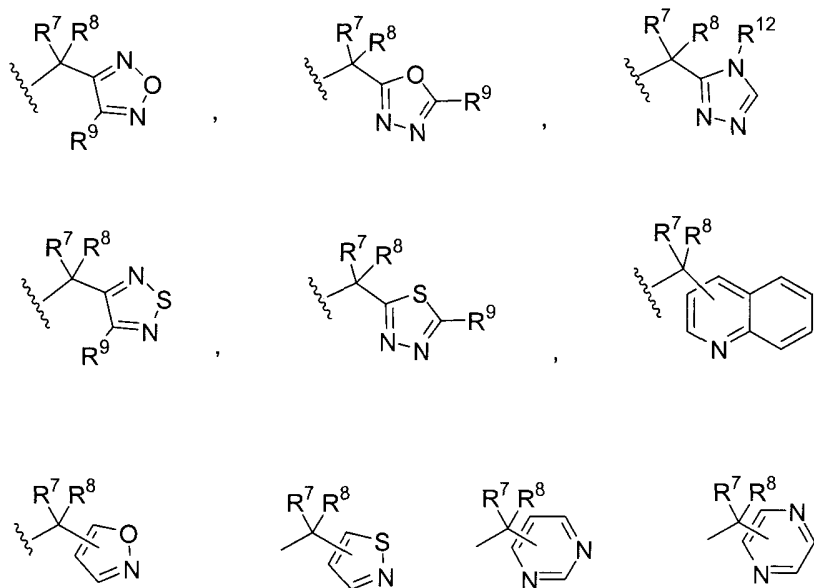
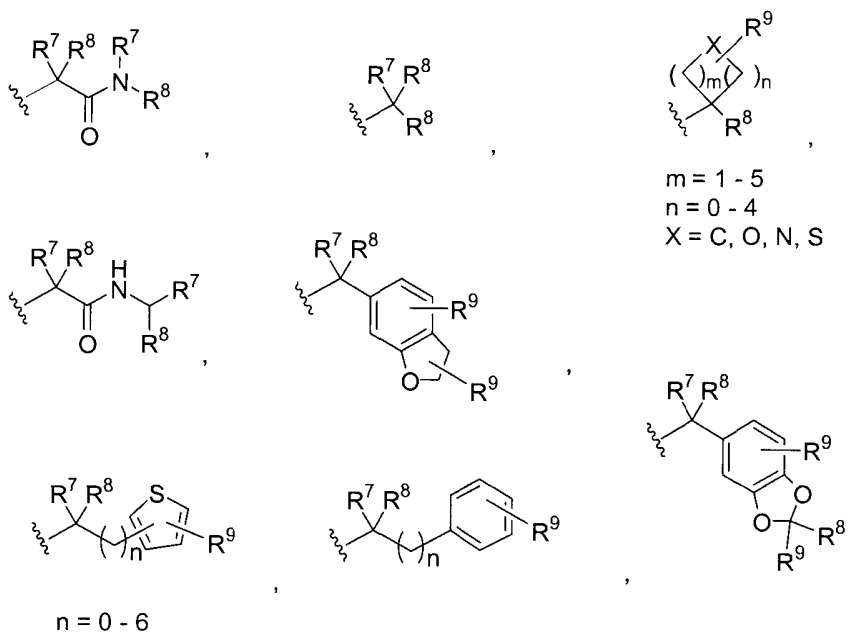


(I)

alebo jej farmaceuticky prijateľné soli alebo solvát zlúčeniny, v ktorej

- 15 A je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:





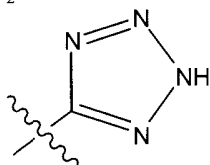
R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z H, voliteľne substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu, arylu, heteroarylu, arylalkylu, heteroarylalkylu, cykloalkylu, cykloalkylalkylu, $-\text{CO}_2R^{13}$, $-\text{CONR}^{13}R^{14}$, fluóralkylu, alkynylu, alkenylu, alkynylalkylu, alkenylalkylu a cykloalkenylu,

5 pričom substituenty na uvedených substituovaných skupinách sú vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z:

- a) kyano;
- b) CO_2R^7 ;
- c) CONR^7R^8 ;
- d) $\text{SO}_2\text{NR}^7R^8$;
- 10 e) SO_2R^7 ;
- f) NO_2 ;
- g) CF_3 ;
- h) $-\text{OR}^7$;
- i) $-\text{NR}^7R^8$;
- 15 j) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})R^7$;
- k) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7R^8$ a
- l) halogénu;

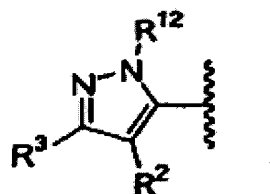
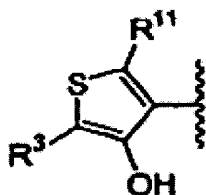
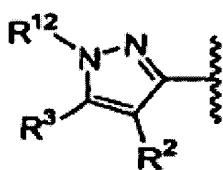
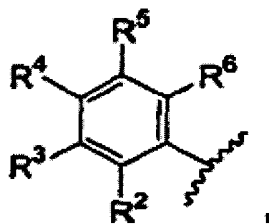
R^9 je vybraný z jednej alebo viacerých skupín, pozostávajúcich z:

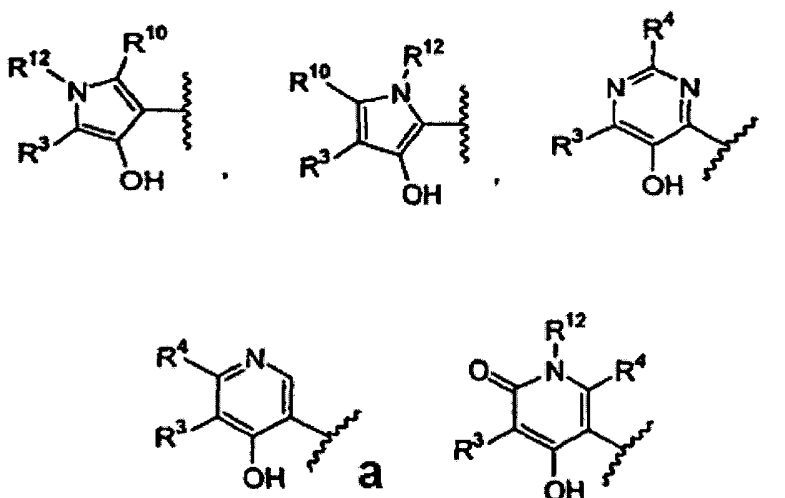
- a) R^7 ;
- 20 b) R^8 ;
- c) halogénu;
- d) $-\text{CF}_3$;
- e) $-\text{COR}^7$;
- f) $-\text{OR}^7$;
- 25 g) $-\text{NR}^7R^8$;
- h) $-\text{NO}_2$;
- i) $-\text{CN}$;
- j) $-\text{SO}_2R^7$;
- k) $-\text{SO}_2\text{NR}^7R^8$;
- 30 l) $-\text{NR}^7\text{COR}^8$;
- m) $-\text{CONR}^7R^8$;
- n) $-\text{NR}^7\text{CO}_2R^8$;
- o) CO_2R^7 a



p)

35 B je voliteľne substituovaná arylová alebo heteroarylová skupina, vybraná z:



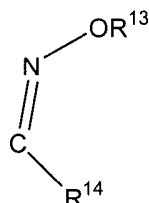


kde

R^2 je OH;

R^3 je $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, alebo $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$;

5 R^4 je vodík, halogén, alkyl, alkoxy, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$,



kyano, voliteľne substituovaný aryl alebo heteroaryl,

10 pričom substituenty na uvedených voliteľne substituovaných skupinách môžu byť vybrané z jednej alebo viacerých R^9 skupín:

R^5 a R^6 nezávisle predstavujú vodík, halogén, alkyl, alkoxy, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$, kyano, alebo voliteľne substituovaná arylová alebo heteroarylová skupina,

15 pričom tieto substituenty na voliteľne substituovaných skupinách môžu byť vybrané z jednej alebo viacerých R^9 skupín;

R^{10} a R^{11} nezávisle predstavujú vodík, halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ alebo kyano;

20 R^{12} je vodík, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ alebo voliteľne substituovaná arylová, heteroarylová, arylalkylová, cykloalkylová, alkylová, cykloalkylalkylová alebo hetero-arylalkylová skupina,

R^{13} a R^{14} sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorá pozostáva z H; voliteľne substituovaného alebo nesubstituovaného alkylu, arylu, heteroarylu, arylalkylu, heteroarylalkylu, cykloalkylu, cykloalkylalkylu a fluóralkylu, alebo

25 R^{13} a R^{14} sa môžu vziať spolu a vytvárajú voliteľne substituovaný 3- až 7-členný heterocyklický kruh, obsahujúci jeden až dva heteroatómy, vybrané z kyslíka, síry a dusíka, a

príčinom substituenty voliteľne substituovaných skupín môžu byť vybrané z jednej alebo viacerých R^9 skupín a

t je 1 alebo 2,

príčinom

30 uvedený alkenyl je C_2 až C_{20} alkenyl;

uvedený alkoxy je C_1 až C_{20} alkoxy;

uvedený alkyl je C_1 až C_{20} alkyl;

uvedený alkynyl je C_2 až C_{15} alkynyl;

uvedený aryl je C_6 až C_{14} aryl;

35 uvedený arylalkyl je $(\text{C}_6 \text{ až } \text{C}_{14})\text{aryl}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_{20})\text{alkyl}$;

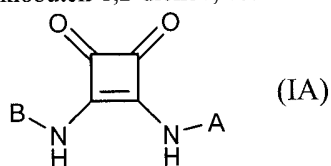
uvedený cycloalkenyl je C_3 až C_{10} cycloalkenyl;

uvedený cycloalkyl je C_3 až C_{10} cycloalkyl;

uvedený cycloalkylalkyl je $(\text{C}_3 \text{ až } \text{C}_{10})\text{cycloalkyl}(\text{C}_1 \text{ až } \text{C}_{20})\text{alkyl}$;

uvedený heteroaryl obsahuje 5 až 14 kruhových atómov;
uvedený heteroarylkyl je heteroaryl (C_1 až C_{20})alkyl, kde uvedený heteroaryl obsahuje 5 až 14 kruhových atómov.

7. Použitie 3,4-disubstituovaných cyklobutén-1,2-diónov, všeobecného vzorca (IA)

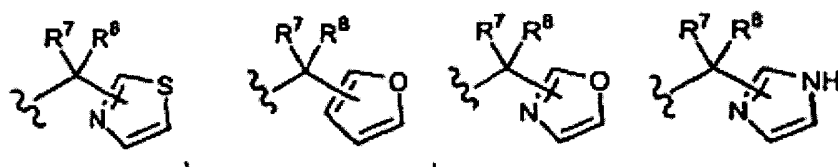
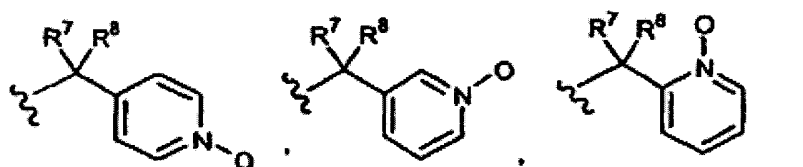
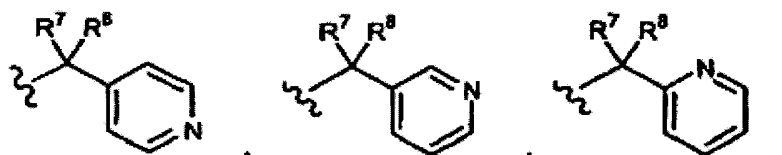


5

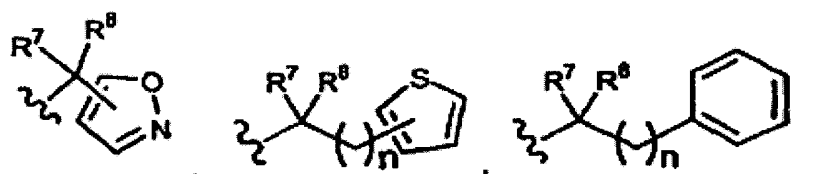
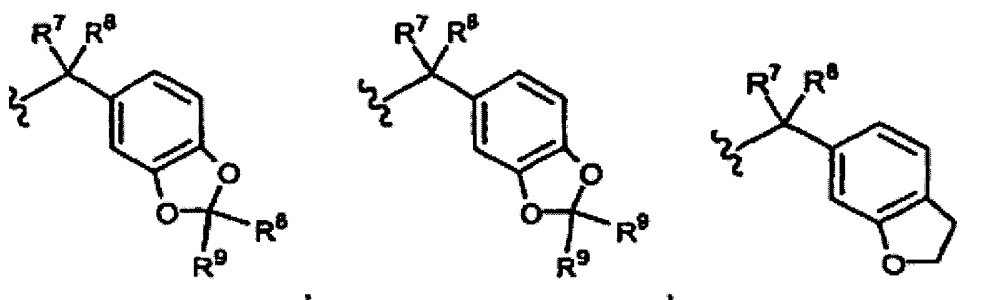
a jej farmaceuticky prijateľných solí alebo jej solvátov,
kde

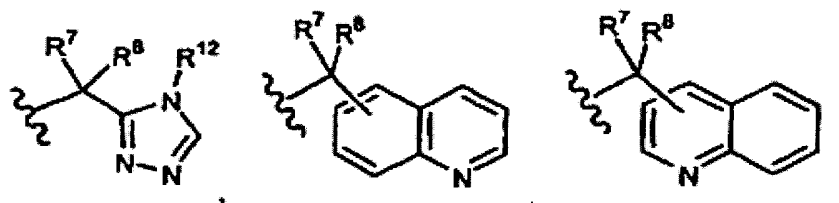
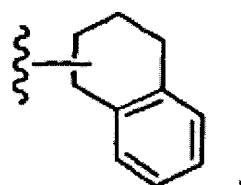
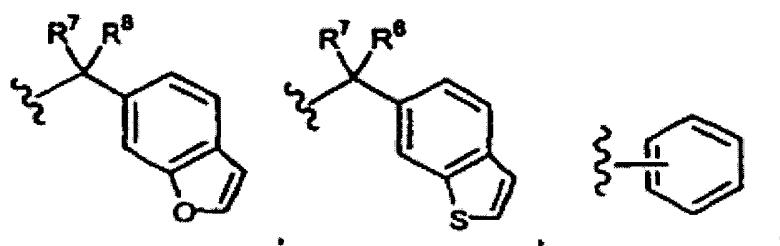
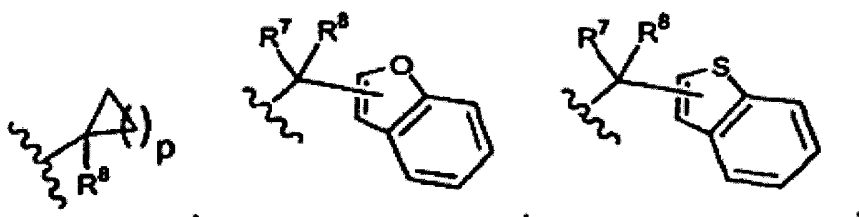
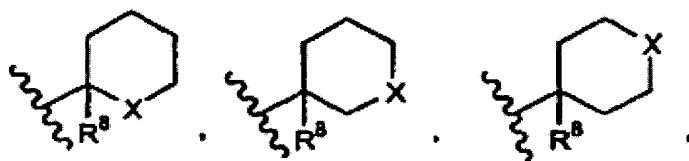
A je vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z:

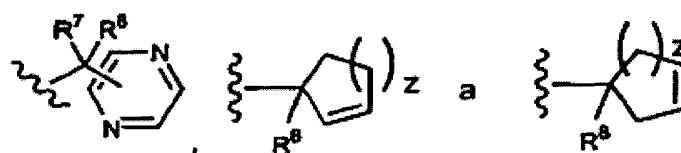
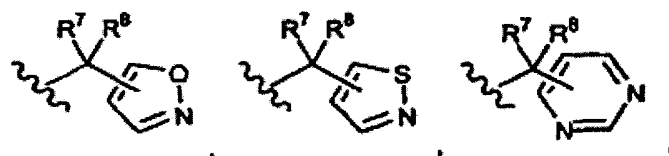
(1)



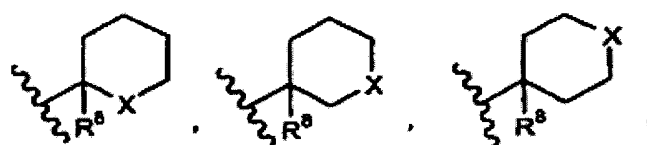
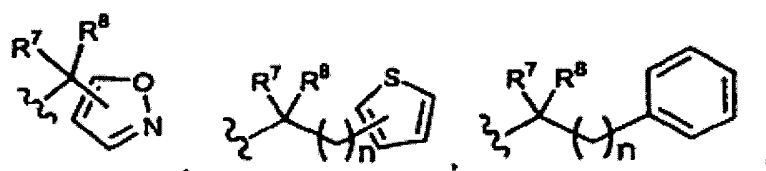
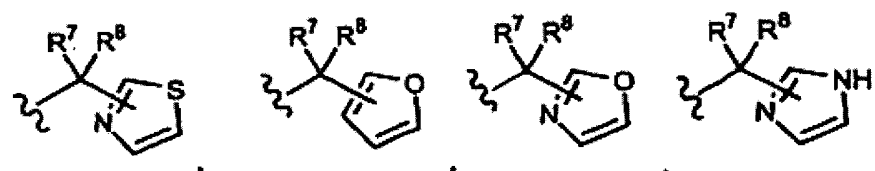
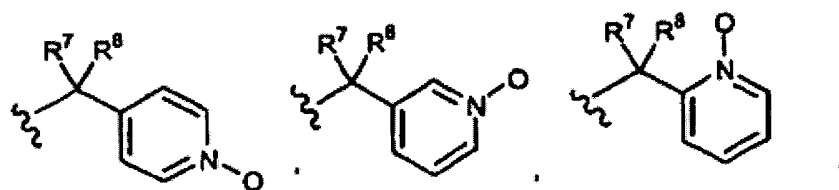
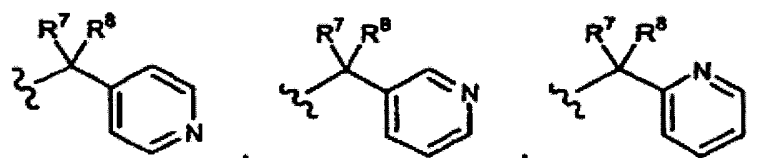
10

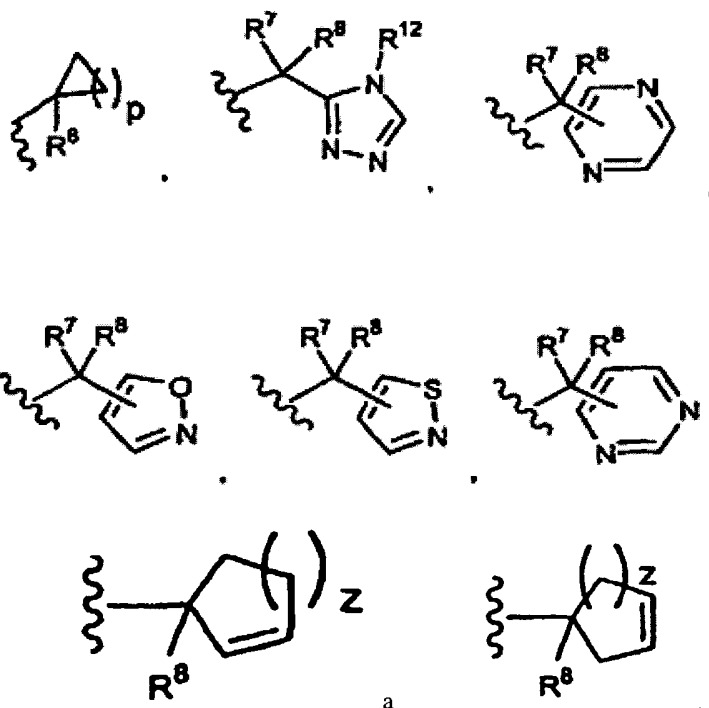






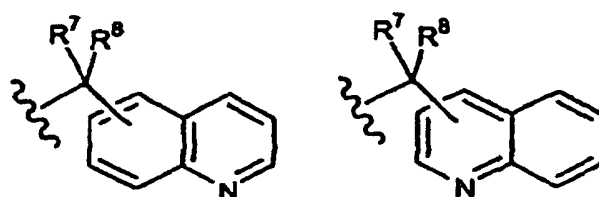
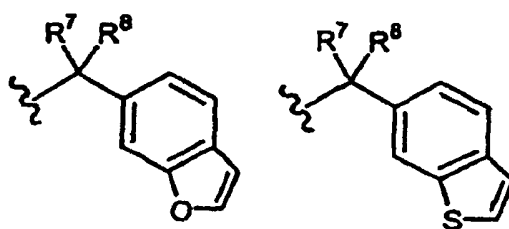
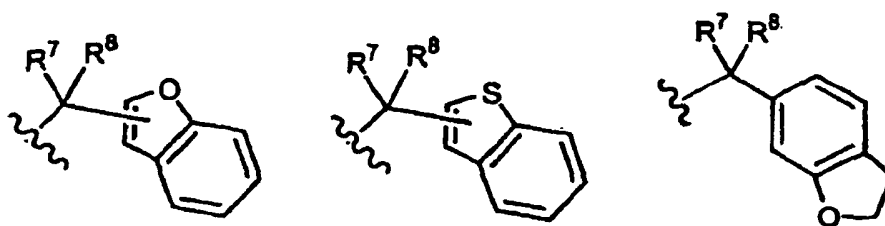
(2)

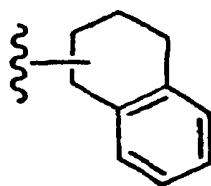




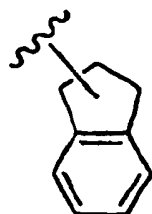
kde uvedené kruhy skupín A sú substituované 1 až 6 substituentmi, každý nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z R⁹ skupín;

5 (3)



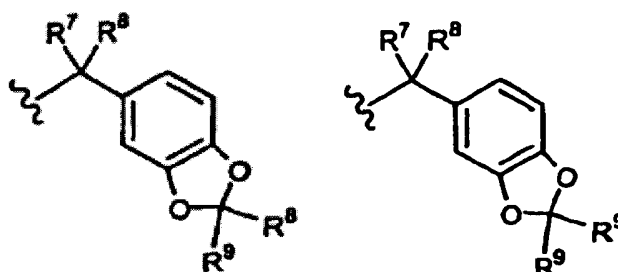


a



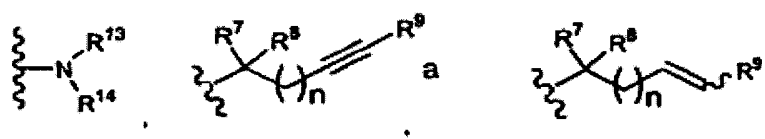
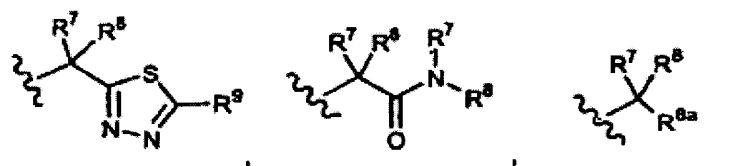
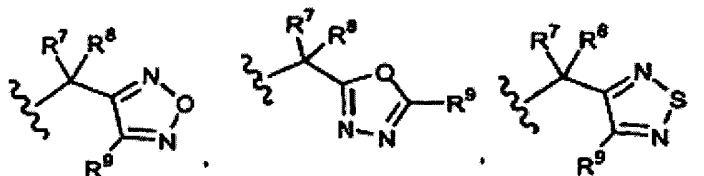
a

- 5 kde jeden alebo oba z uvedených kruhov uvedených A skupín sú substituované 1 až 6 substituentmi, z ktorých každý je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorá pozostáva z R^9 skupín;
(4)

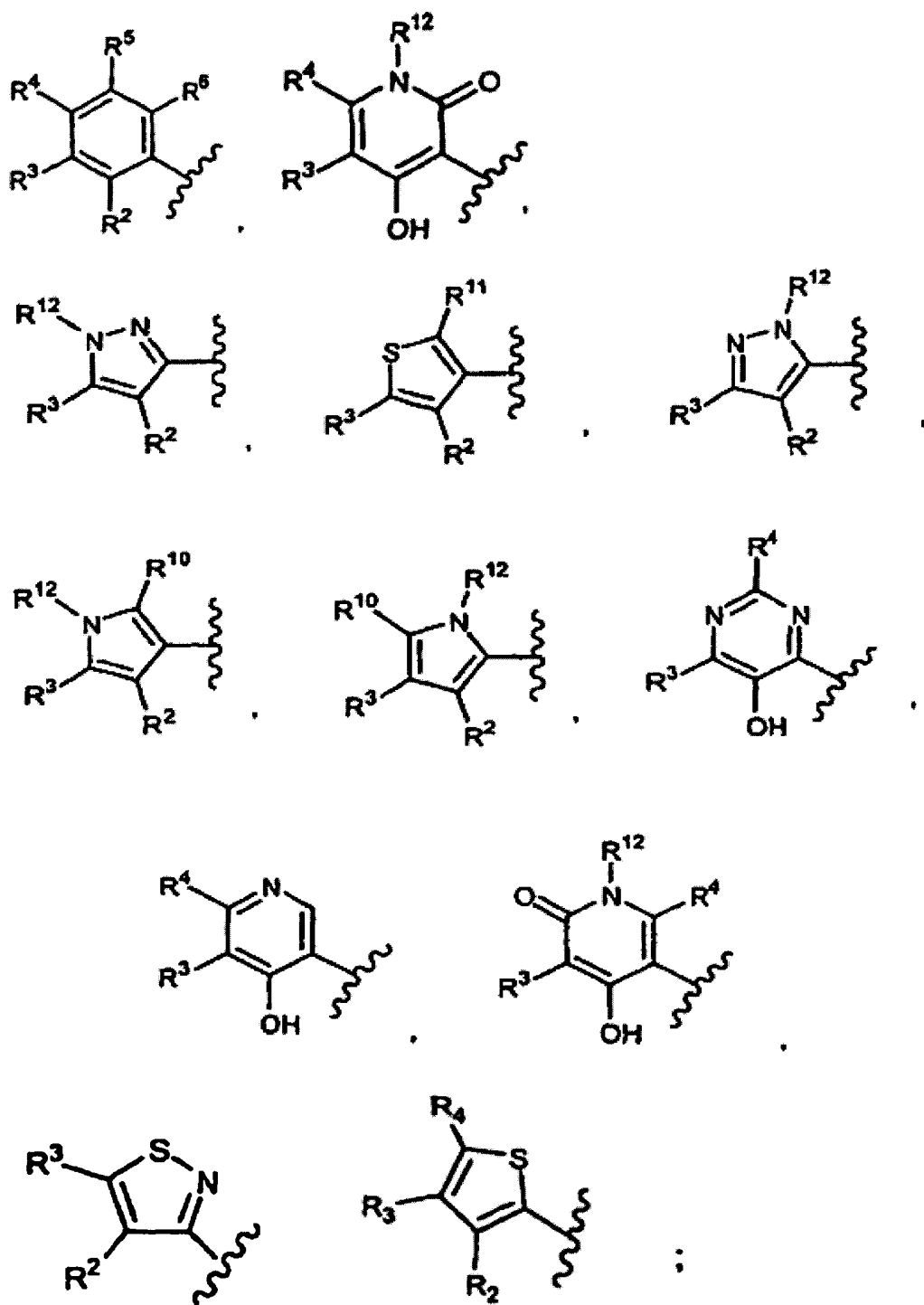


a

- 10 kde uvedené fenylové kruhy uvedených A skupín sú substituované 1 až 3 substituentmi, z ktorých každý je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorá pozostáva z R^9 skupín a
(5)



B je vybrané zo skupiny, pozostávajúcej z:

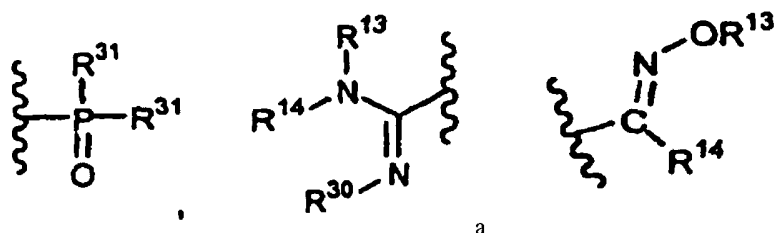


a

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

R² je OH;

R³ je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorú tvoria -C(O)NHR¹⁷, -C(O)NR¹³R¹⁴, a -C(O)NR¹³OR¹⁴, R⁴ je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, kyano skupiny, halogénu, alkylu, alkoxy, -OH, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, C(O)NHR¹⁷, C(O)NR¹³R¹⁴, -SO_(t)NR¹³R¹⁴, -SO_(t)R¹³, C(O)NR¹³OR¹⁴-nesubstituovaný alebo substituovaný aryl, nesubstituovaný alebo substituovaný heteroaryl,



pričom na uvedenej substituovanej arylovej skupine je 1 až 6 substituentov a každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z R^9 skupín; a na uvedenej substituovanej heteroarylovej skupine je 1 až 6 substituentov a každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z R^9 skupín;

- 5 každý R^5 a R^6 sú rovnaké alebo rozdielne a sú nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvoria vodík, halogén, alkyl, alkoxy, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$, kyano, nesubstituovaná alebo substituovaná arylová a nesubstituovaná alebo substituovaná heteroarylová skupina; pričom na uvedenej substituovanej arylovej skupine je 1 až 6 substituentov a každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z R^9 skupín; a pričom na uvedenej substituovanej heteroarylovej skupine je 1 až 6 substituentov a každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z R^9 skupín;

- 10 každý R^7 a R^8 je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorá pozostáva z H, nesubstituovaného alebo substituovaného alkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylalkylu, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, alkinylu, alkenylu a cykloalkenylu; a pričom na uvedených substituovaných R^7 a R^8 skupinách je jeden alebo viac substituentov, pričom každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorú tvoria:

- 20 a) halogén,
b) $-\text{CF}_3$,
c) $-\text{COR}^{13}$,
d) $-\text{OR}^{13}$,
e) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
f) $-\text{NO}_2$,
25 g) $-\text{CN}$,
h) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$,
i) $-\text{Si}(\text{alkyl})_3$, pričom každý alkyl je vybraný nezávisle,
j) $-\text{Si}(\text{aryl})_3$, pričom každý aryl je vybraný nezávisle,
k) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$, pričom každý R^{13} je vybraný nezávisle,
30 l) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,
m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
n) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
o) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
p) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$,
35 q) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
r) $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, a
s) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

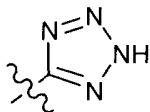
R^{8a} je vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z vodíka, alkylu, cykloalkylu a cykloalkylalkylu;

každý R^9 je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z:

- 40 a) $-\text{R}^{13}$,
b) halogénu,
c) $-\text{CF}_3$,
d) $-\text{COR}^{13}$,
e) $-\text{OR}^{13}$,
45 f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
g) $-\text{NO}_2$,
h) $-\text{CN}$,
i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
50 k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,
l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$,
m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$,

n) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,

o)



p) alkylu, substituovaného jednou alebo viacerými $-\text{OH}$ skupinami,

q) alkylu, substituovaného jednou alebo viacerými $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ skupinami, a

r) $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{SO}_2\text{R}^{14}$;

každý R^{10} a R^{11} je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorú tvoria vodík, alkyl, halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ a kyano;

R^{12} je vybraný zo skupiny, ktorú tvoria vodík, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, nesubstituovaná alebo substituovaná aryllová, nesubstituovaná alebo substituovaná heteroarylová, nesubstituovaná alebo substituovaná arylalkylová, nesubstituovaná alebo substituovaná cykloalkylová, nesubstituovaná alebo substituovaná alkylová, nesubstituovaná alebo substituovaná cykloalkylalkylová a nesubstituovaná alebo substituovaná heteroarylalkylová skupina, pričom na substituovaných R^{12} skupinách je 1 až 6 substituentov a každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z R^9 skupín;

každý R^{13} a R^{14} je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorá pozostáva z H, nesubstituovaného alebo substituovaného alkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylalkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heterocyklu, nesubstituovaného alebo substituovaného fluóralkylu a nesubstituovaného alebo substituovaného hetero-cykloalkylalkylu; pričom na uvedených substituovaných R^{13} a R^{14} skupinách je 1 až 6 substituentov a každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorú tvoria: alkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, alkoxy, aryl, arylalkyl, fluóralkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, hetero-aryl, heteroarylalkyl, $-\text{N}(\text{R}^{40})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ za predpokladu, že R^{15} nie je H, halogén a $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; alebo

R^{13} a R^{14} , keď sa vezmú spolu s dusíkom, na ktorý sú viazané v skupinách $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, tvoria nesubstituovaný alebo substituovaný nasýtený heterocyklický kruh, pričom uvedený kruh voliteľne obsahuje jeden ďalší heteroatóm, vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z O, S a NR^{18} ; pričom na substituovaných cyklizovaných R^{13} a R^{14} skupinách sú 1 až 3 substituenty a každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorú tvoria alkyl, aryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, arylalkyl, fluóralkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, amino, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ za predpokladu, že R^{15} nie je H, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{15}$, halogén a heterocykloalkenylová skupina;

každý R^{15} a R^{16} je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorá pozostáva z H, alkylu, arylu, arylalkylu, cykloalkylu a heteroarylu;

R^{17} je vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z $-\text{SO}_2\text{alkylu}$, $-\text{SO}_2\text{arylu}$, $-\text{SO}_2\text{cykloalkylu}$ alebo $-\text{SO}_2\text{heteroarylu}$;

R^{18} je vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z H, alkylu, arylu, heteroarylu, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ a $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$;

každý R^{19} a R^{20} je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z alkylu, arylu a heteroarylu;

R^{30} je vybraný zo skupiny, ktorú tvoria alkyl, cykloalkyl, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ alebo $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ za predpokladu, že R^{15} nie je H;

každý R^{31} je nezávisle vybraný zo skupiny, ktorá pozostáva z nesubstituovaného alebo substituovaného alkylu, nesubstituovaného alebo substituovaného arylu, nesubstituovaného alebo substituovaného heteroarylu a nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylu; pričom na uvedených substituovaných R^{31} skupinách je 1 až 6 substituentov a každý substituent je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z R^9 skupín;

každý R^{40} je nezávisle vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z H, alkylu a cykloalkylu; a

t je 0, 1 alebo 2,

na výrobu lieku na liečenie chemokínom sprostredkovanej choroby, kde chemokínom sprostredkovaná choroba je vybraná zo skupiny, ktorá pozostáva z psoriázy, atopickej dermatitídy, akné, astmy, chronickej obštrukčnej choroby pľúc, syndrómu dychovej tiesne dospelých, artritídy, zápalovej choroby čriev, Crohnovej choroby, ulceróznej kolitídy, septického šoku, endotoxického šoku, gramnegatívnej sepsy, syndrómu toxického šoku, mŕtvice, srdcového a obličkového reperfúzneho poškodenia, glomerulonefritídy alebo trombózy, Alzheimerovej choroby, reakcie medzi štepom a hosťiteľom, odmietnutia aloimplantátov, cystickej fibrózy, malárie, syndrómu akútnej respiračnej poruchy, hypersenzitívnej reakcie neskorého typu, aterosklerózy a mozgovej a srdcovej ischémie,

pričom

uvedený alkenyl je C₂ až C₂₀ alkenyl;

uvedený alkoxy je C₁ až C₂₀ alkoxy;

uvedený alkyl je C₁ až C₂₀ alkyl;

uvedený alkynyl je C₂ až C₁₅ alkynyl;

5 uvedený aryl je C₆ až C₁₄ aryl;

uvedený arylalkyl je (C₆ až C₁₄)aryl(C₁ až C₂₀)alkyl;

uvedený cycloalkenyl je C₃ až C₁₀ cycloalkenyl;

uvedený cycloalkyl je C₃ až C₁₀ cycloalkyl;

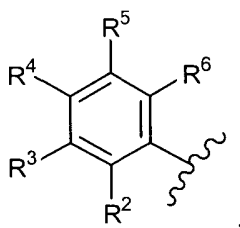
uvedený cycloalkylalkyl je (C₃ až C₁₀)cycloalkyl(C₁ až C₂₀)alkyl;

10 uvedený heteroaryl obsahuje 5 až 14 kruhových atomů;

uvedený heteroarylalkyl je heteroaryl (C₁ až C₂₀)alkyl, kde uvedený heteroaryl obsahuje 5 až 14 kruhových atomů.

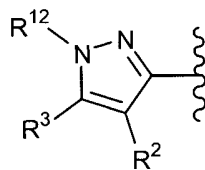
8. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde B je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

15 (1)

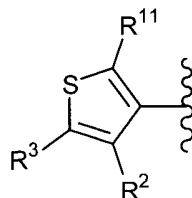


kde R³ je vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z: -C(O)NR¹³R¹⁴,
a všetky ostatné substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I);

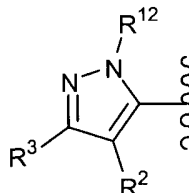
20 (2)



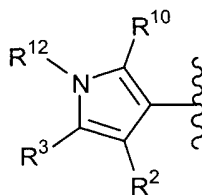
kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I);
(3)



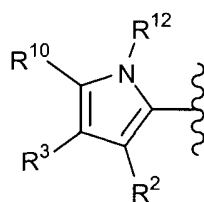
25 kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I);
(4)



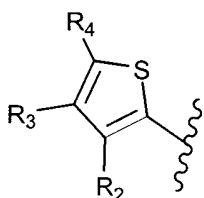
kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I);
(5)



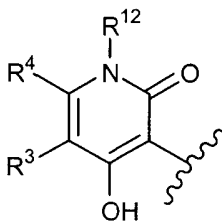
30 kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I);
(6)



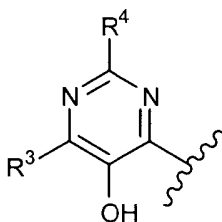
kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I);
(7)



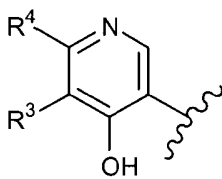
5 kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I);
(8)



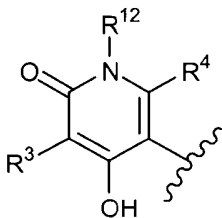
10 kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I);
(9)



kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I);
(10)

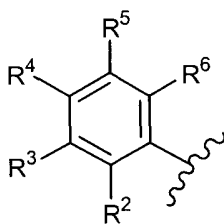


15 kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I);
(11)



kde všetky substituenty boli určené pre všeobecný vzorec (I).

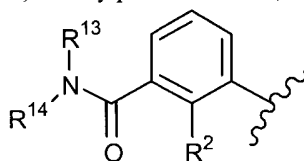
9. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa nároku 8, kde B je:



kde R^3 je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z $-C(O)NR^{13}R^{14}$.

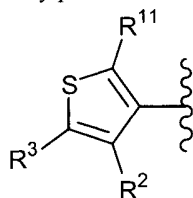
10. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa nároku 9, kde R^{13} a R^{14} sú rovnaké alebo rozdielne alkylové skupiny.

5 11. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa nároku 8, kde B skupinou je:



12. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa nároku 11, kde R^{13} a R^{14} sú rovnaké alebo rozdielne alkylové skupiny.

13. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa nároku 8, kde B skupinou je:



10

14. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa nároku 13, kde R^{11} je vodík.

15. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa nároku 13, alebo 14, kde R^3 je: $-C(O)NR^{13}R^{14}$.

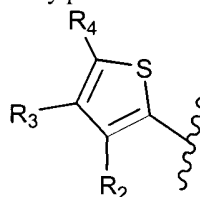
16. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 13 až 15, kde R^{13} a R^{14} sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z nasledujúcich zvyškov: alkyl, nesubstituovaný heteroaryl a substituovaný heteroaryl.

15

17. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa nároku 16, kde jeden z R^{13} alebo R^{14} je alkyl.

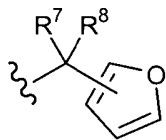
18. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa nároku 17, kde uvedeným alkylom je metyl.

19. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa nároku 8, kde skupinou B je:



20

20. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 8 až 19, kde skupinou A je:



v ktorom furánový kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný.

21. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa nároku 20, kde furánový kruh je substituovaný.

25

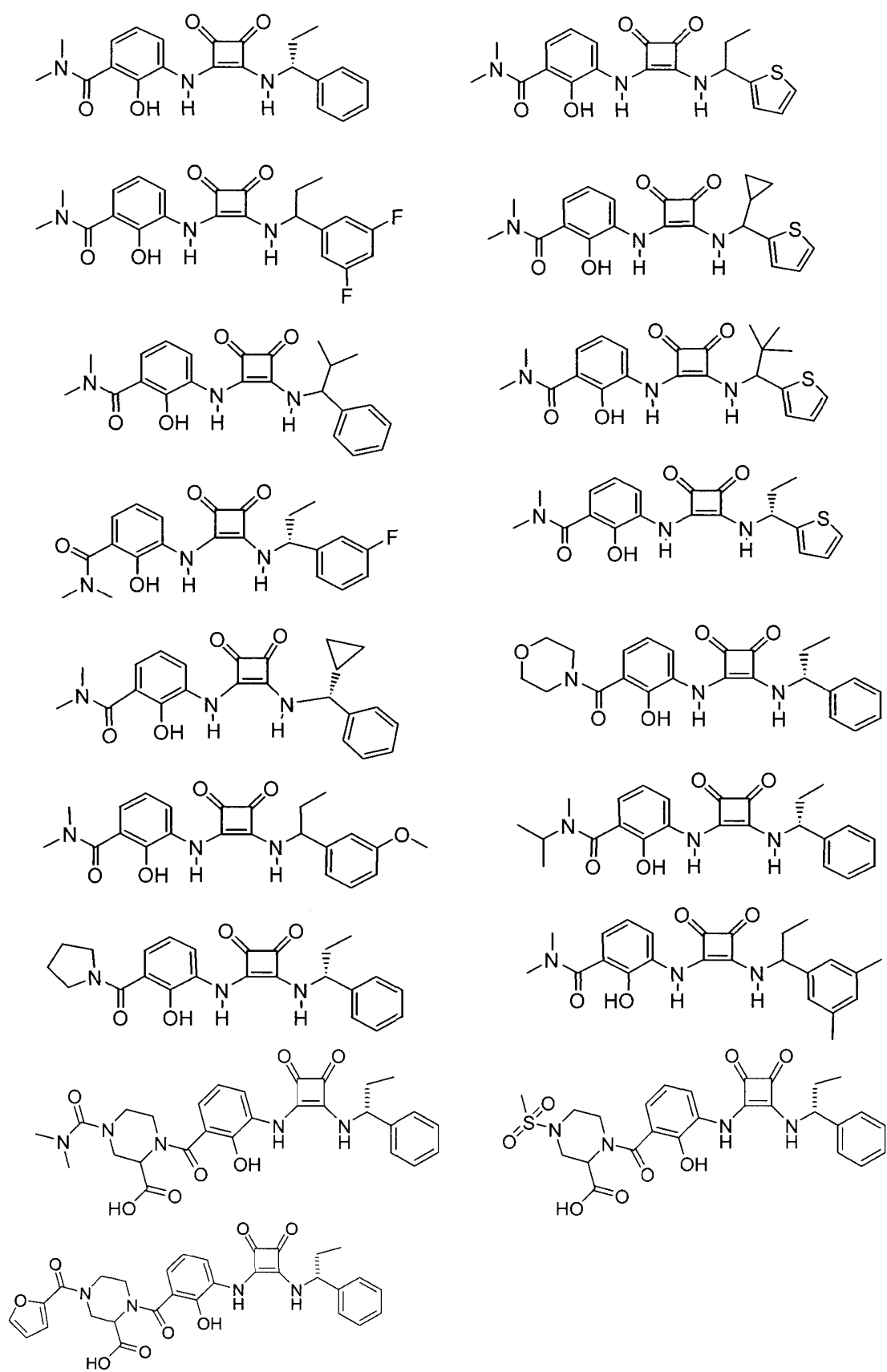
22. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa nároku 21, kde furánový kruh je substituovaný pri najmenšom jednou alkylovou skupinou.

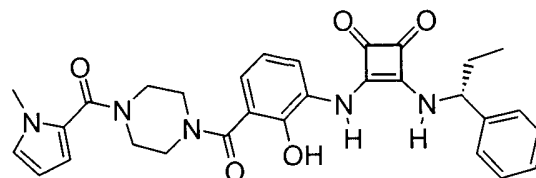
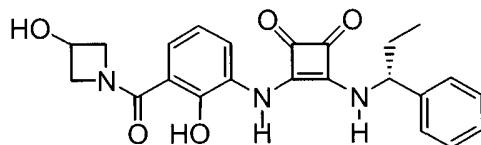
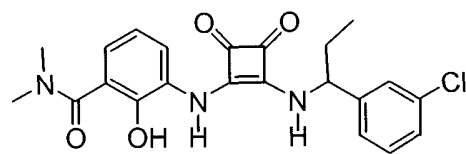
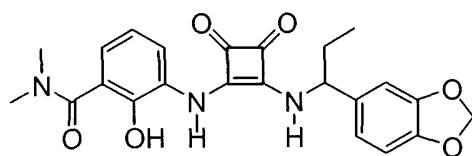
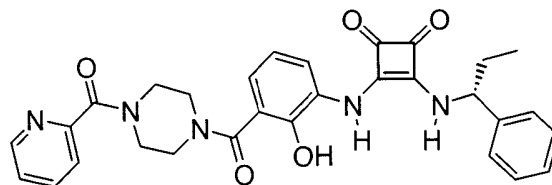
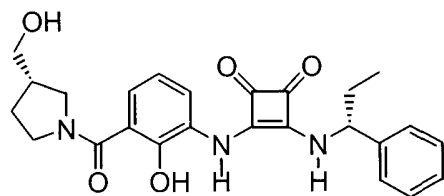
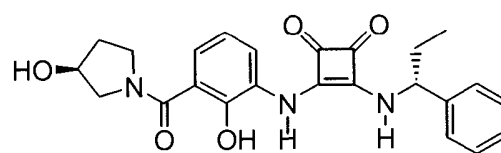
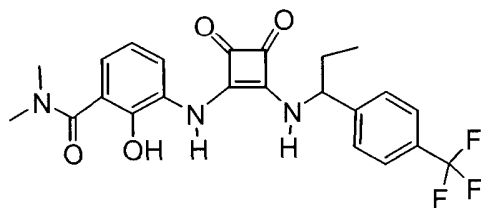
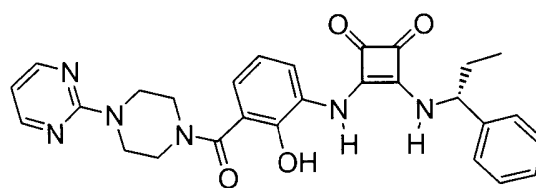
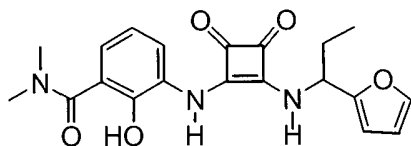
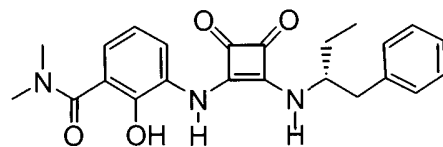
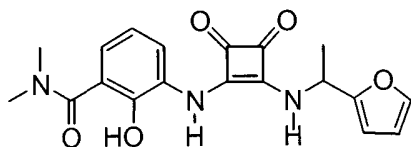
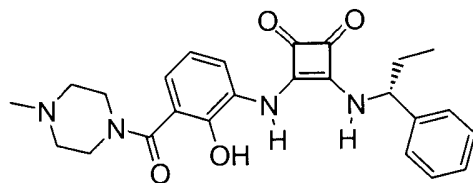
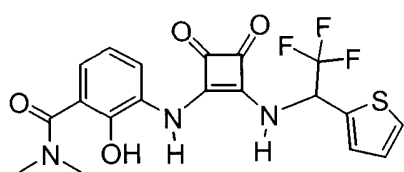
23. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 20 až 22, kde R^7 a R^8 sú rovnaké alebo rozdielne a každý je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z: vodík a alkyl.

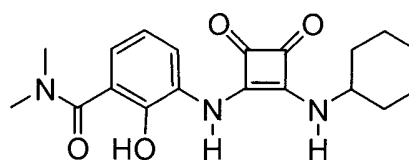
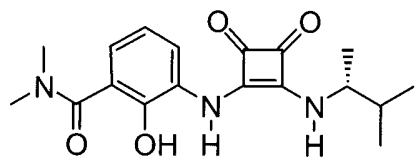
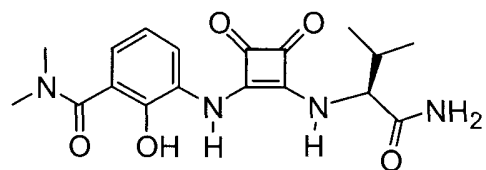
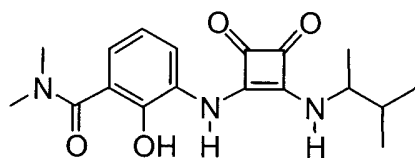
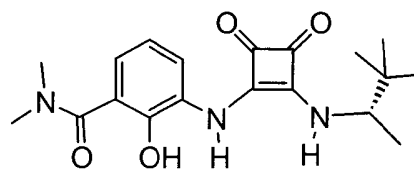
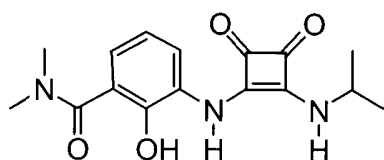
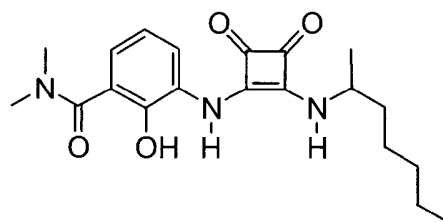
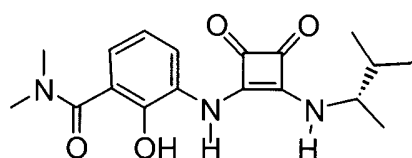
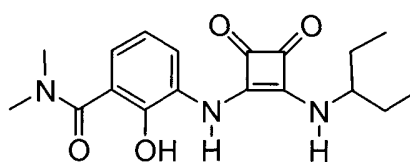
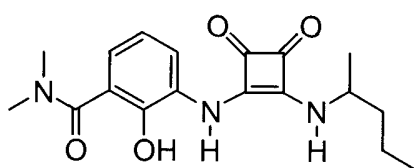
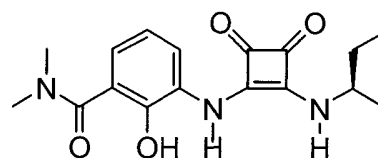
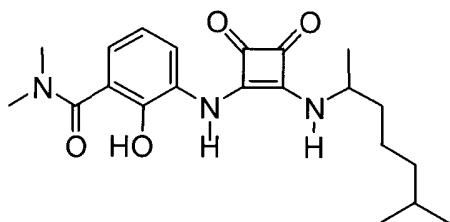
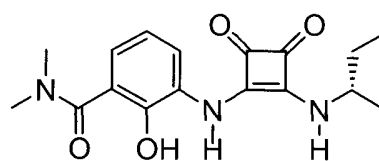
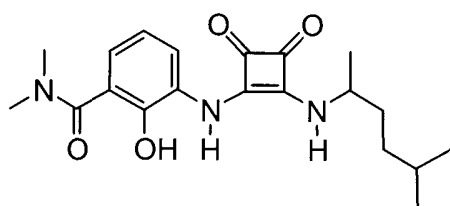
24. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa nároku 23, kde R^7 je vodík a R^8 je alkyl.

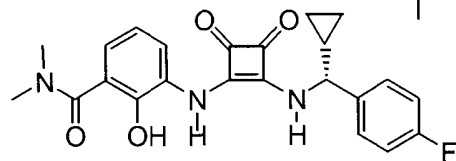
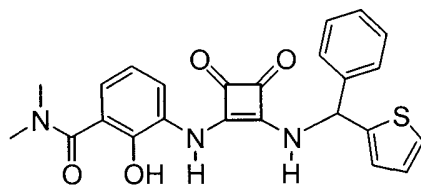
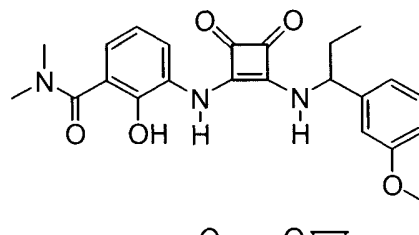
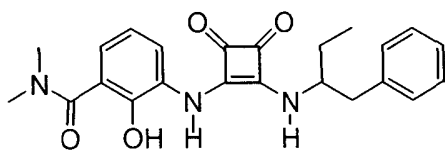
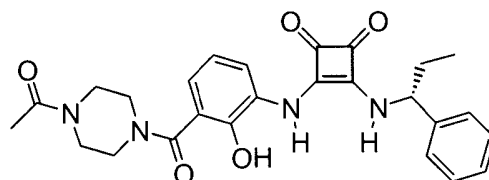
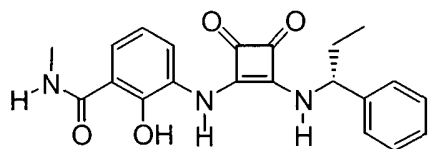
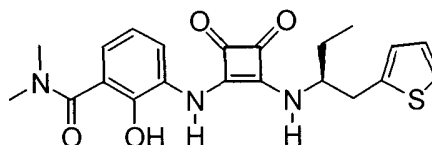
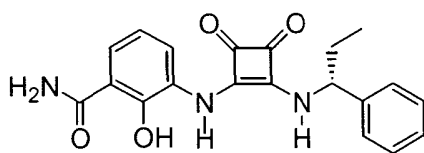
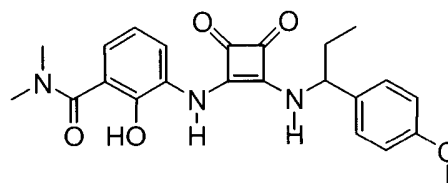
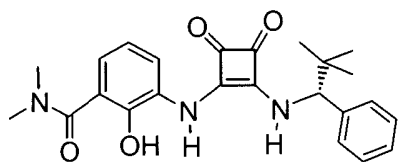
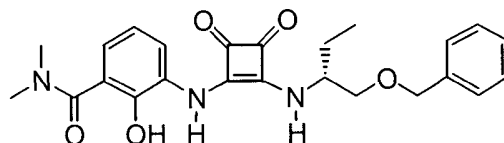
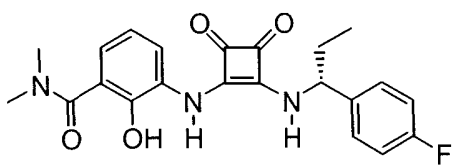
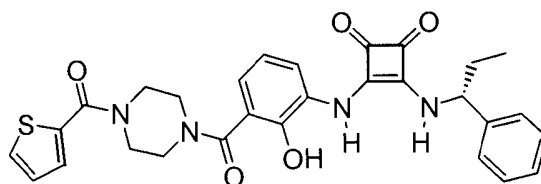
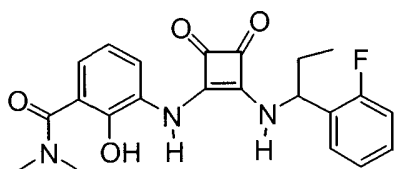
30

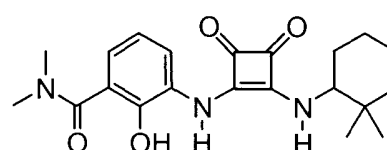
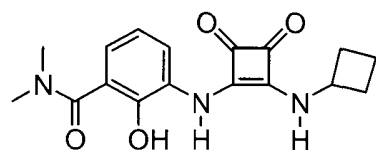
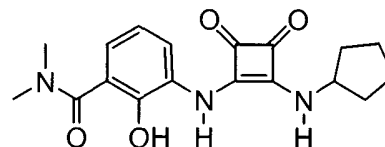
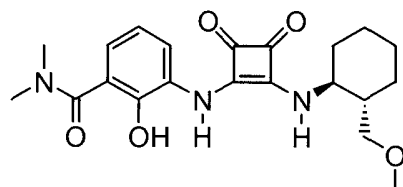
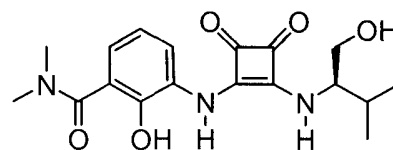
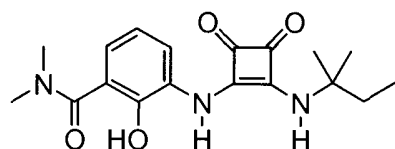
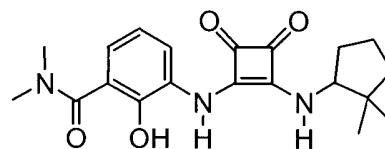
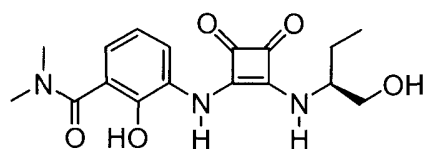
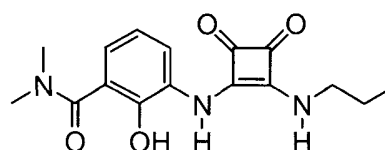
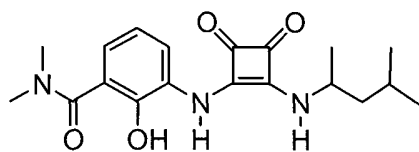
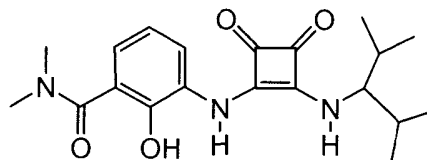
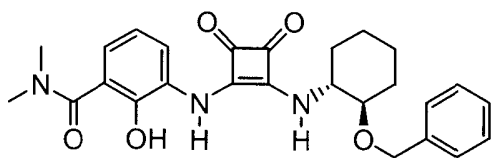
25. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa nároku 1 vybraná zo skupiny pozostávajúcej z:

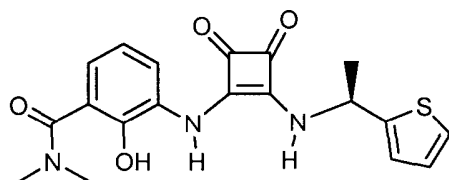
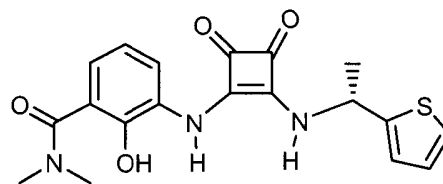
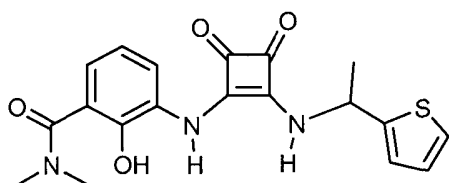
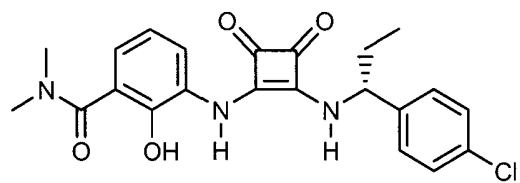
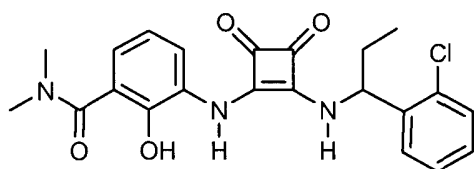
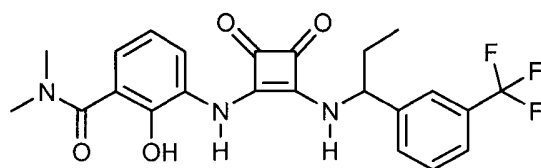
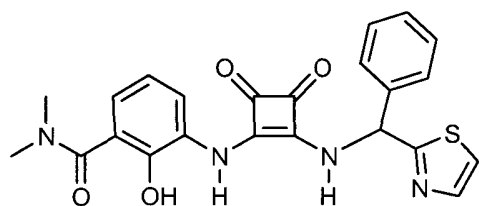
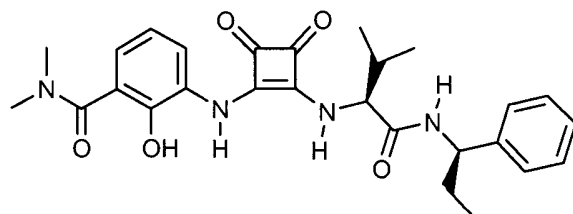
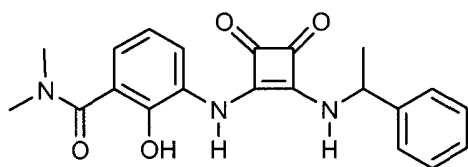
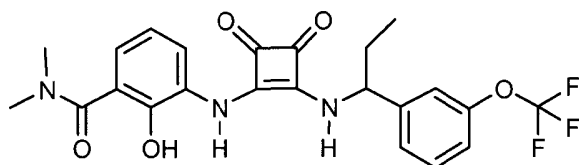
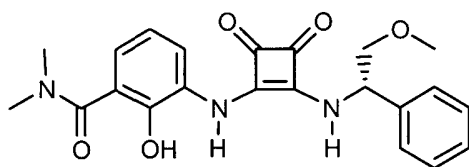
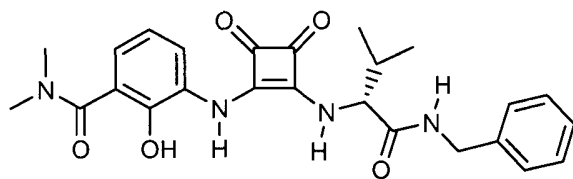


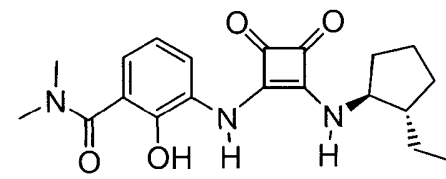
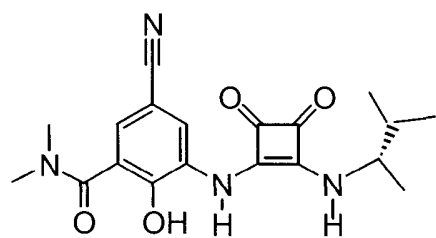
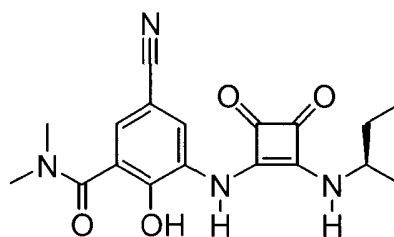
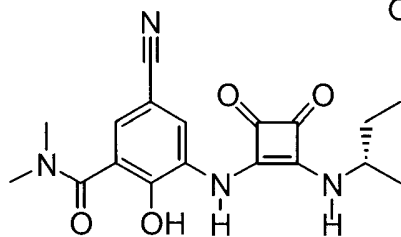
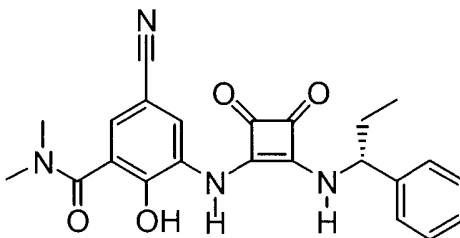
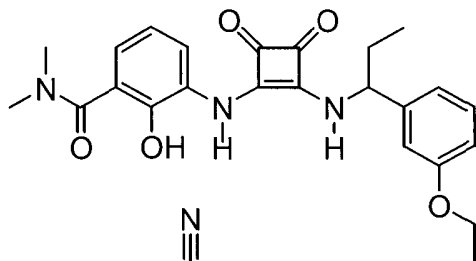
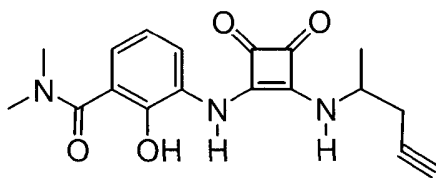
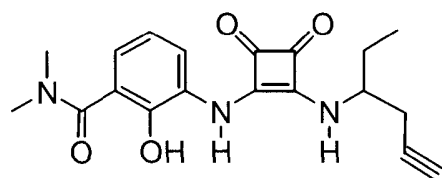
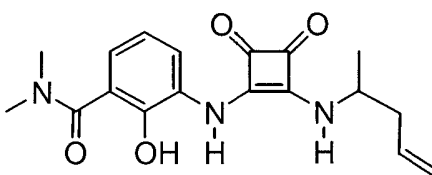
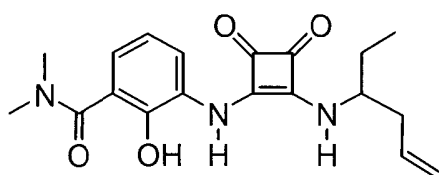
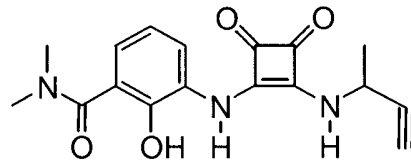
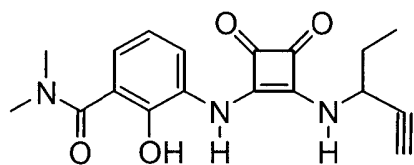
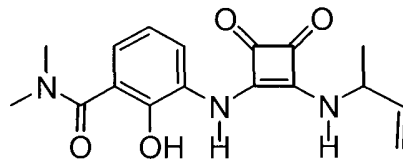
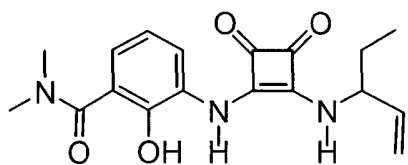


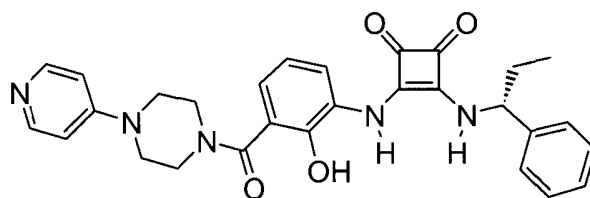
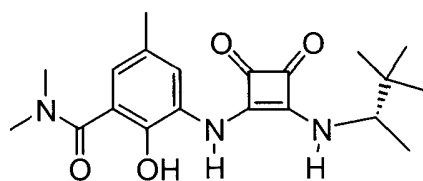
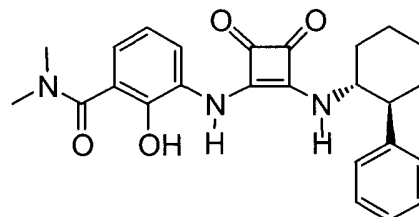
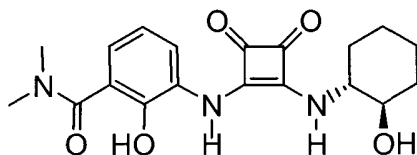
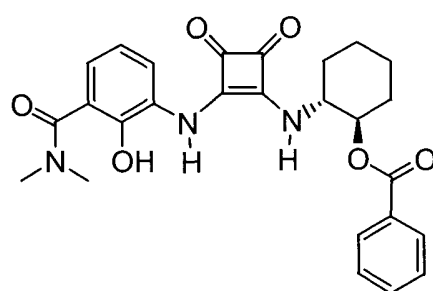
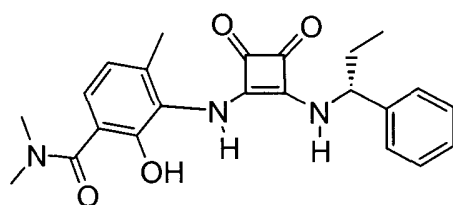
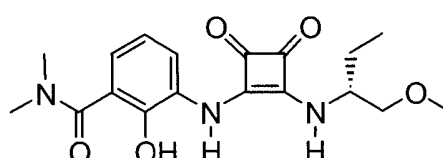
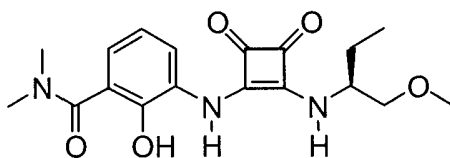
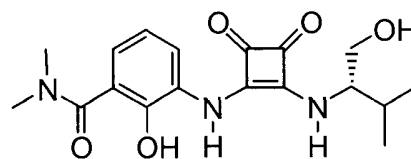
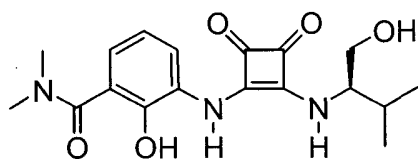
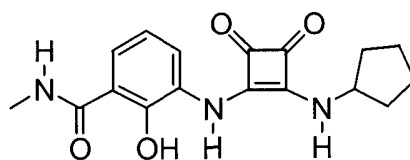
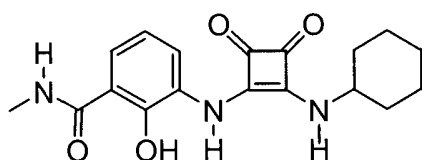
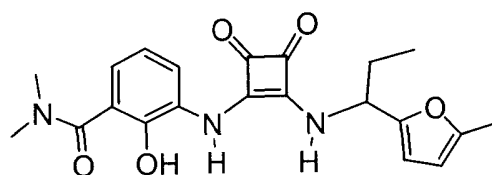
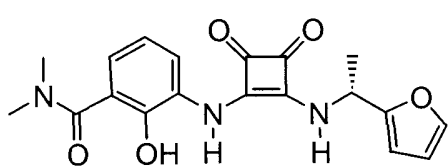


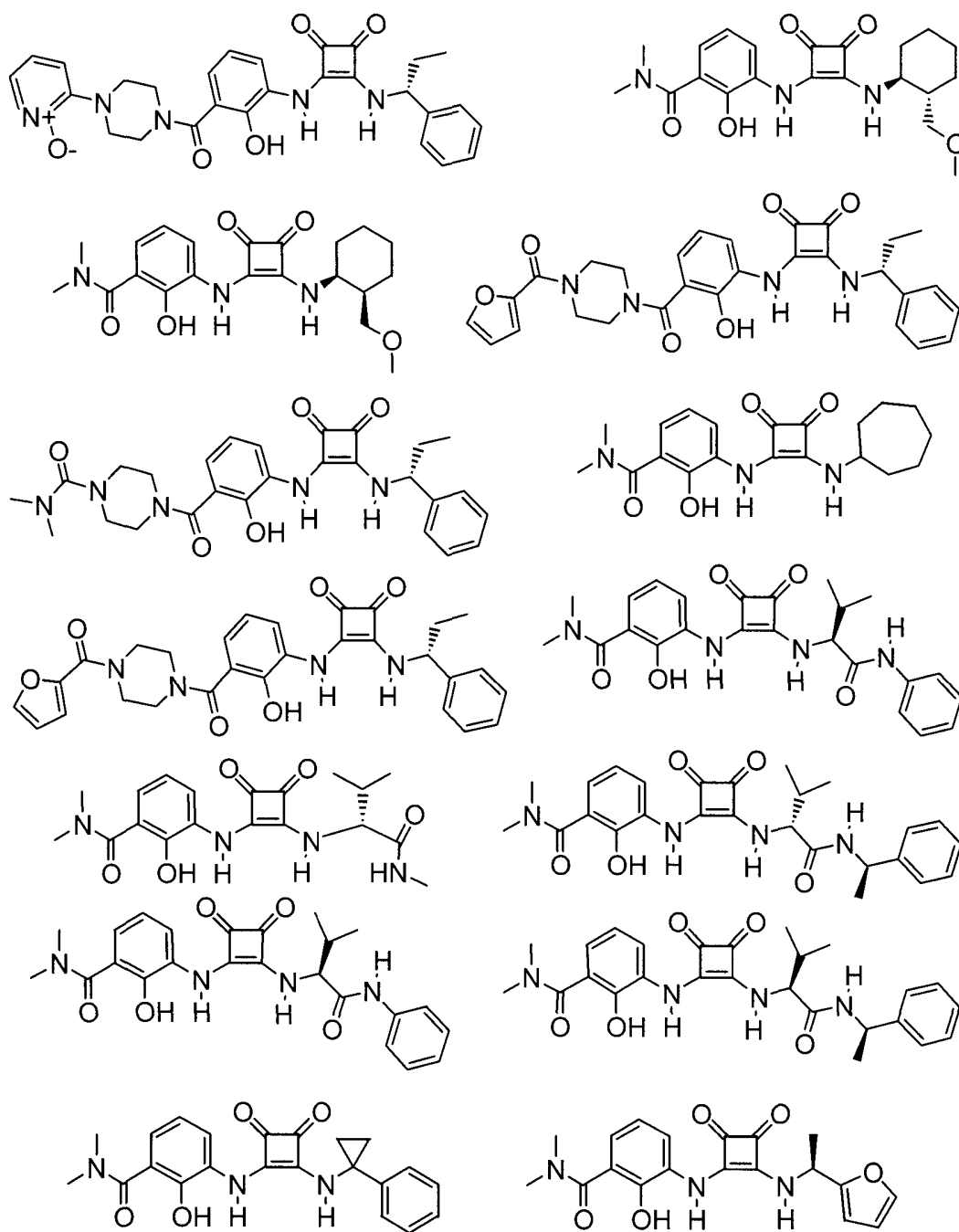


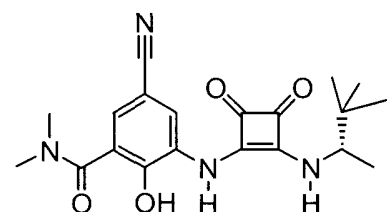
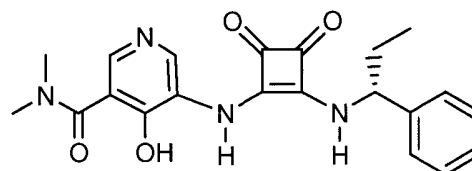
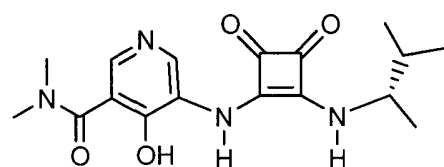
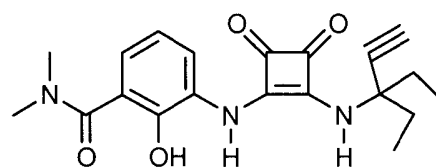
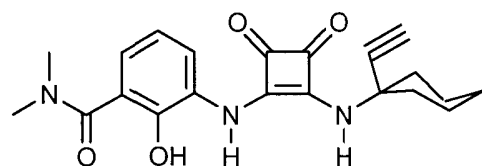
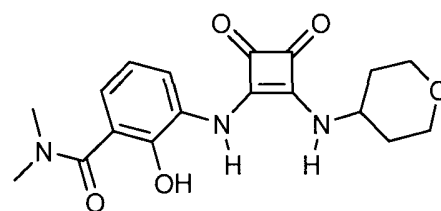
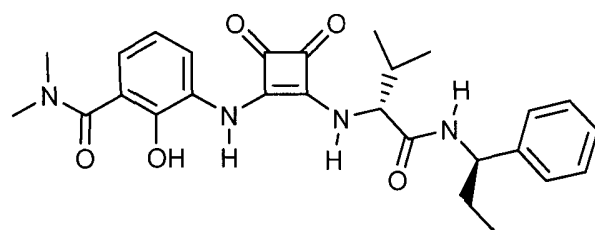
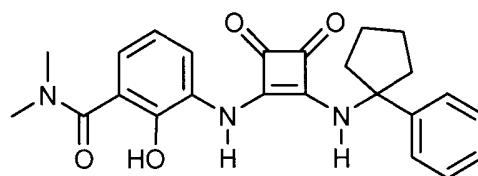
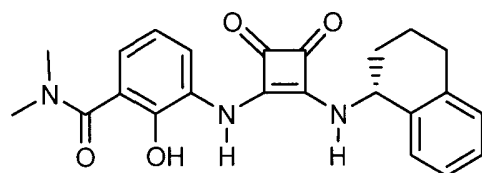
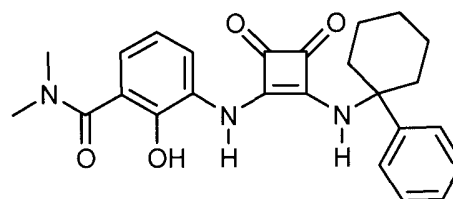
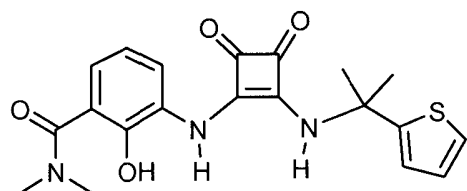
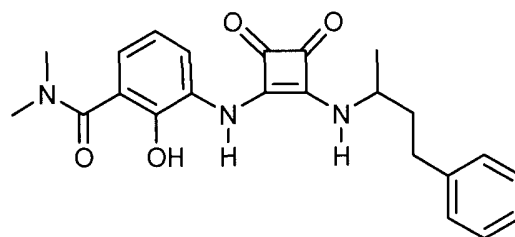
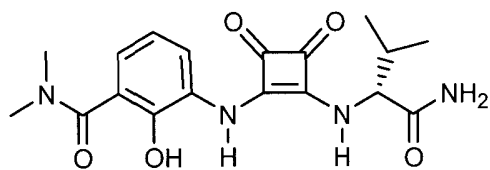


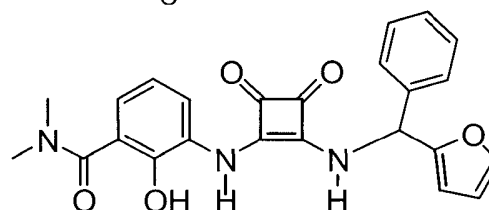
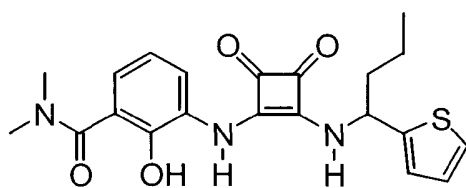
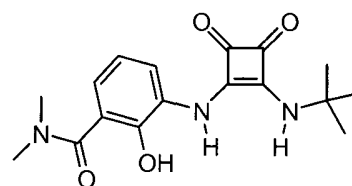
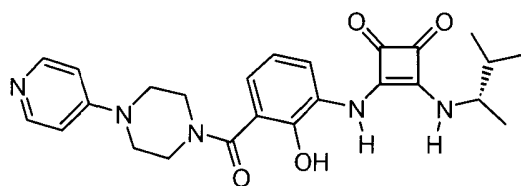
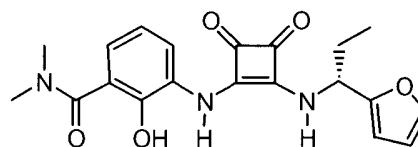
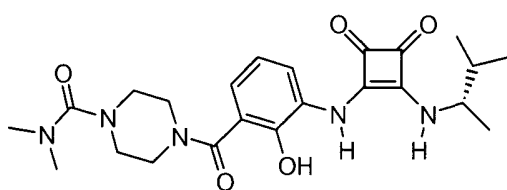
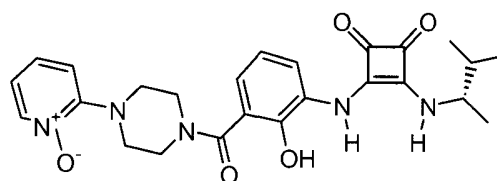
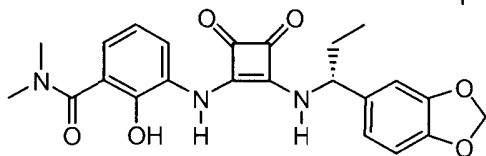
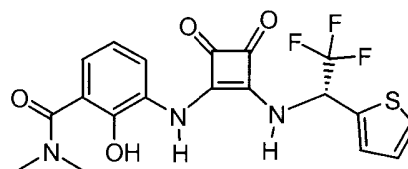
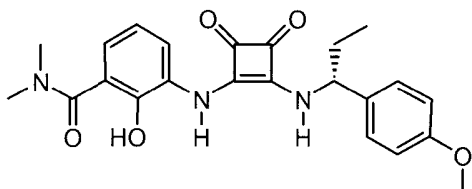
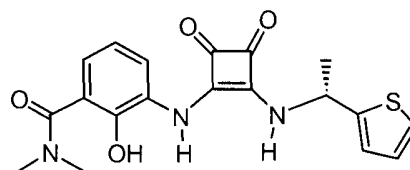
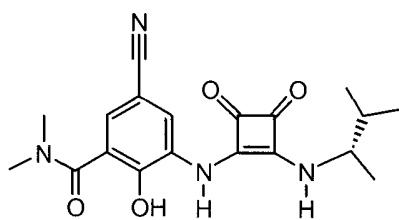
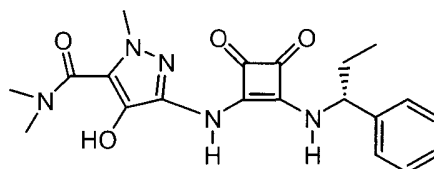
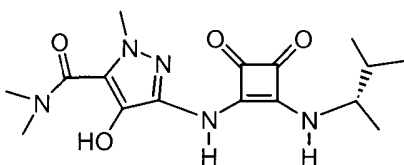
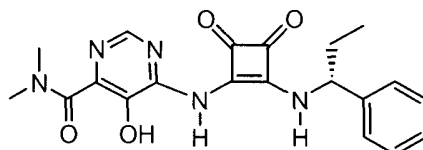
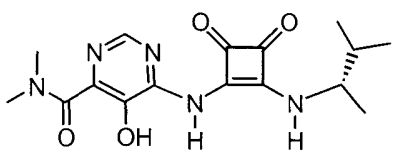


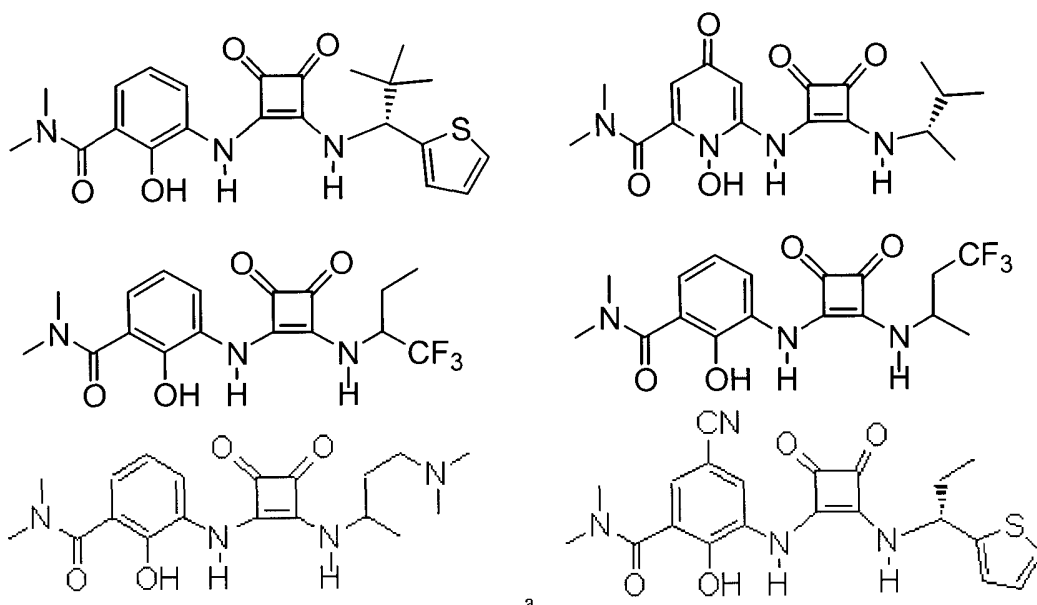






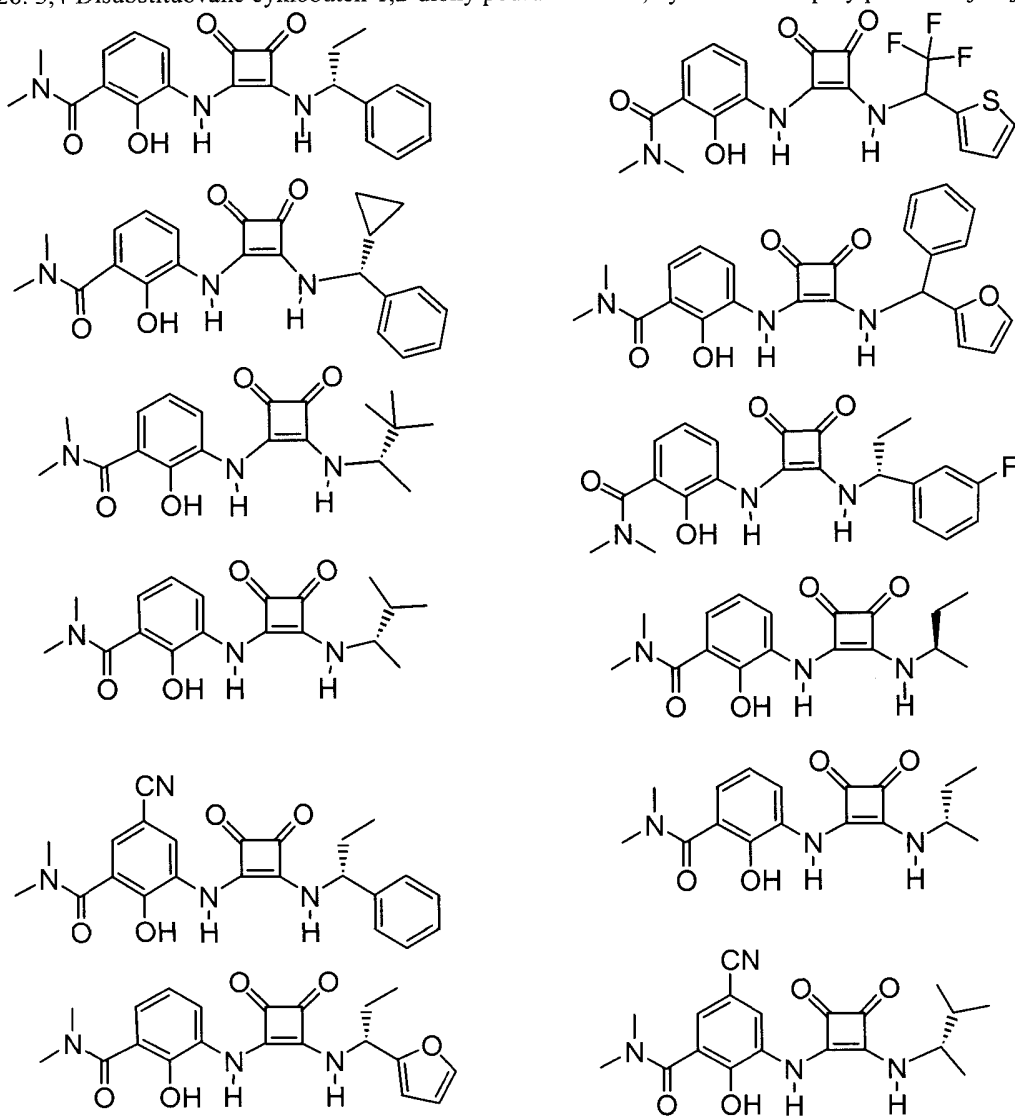


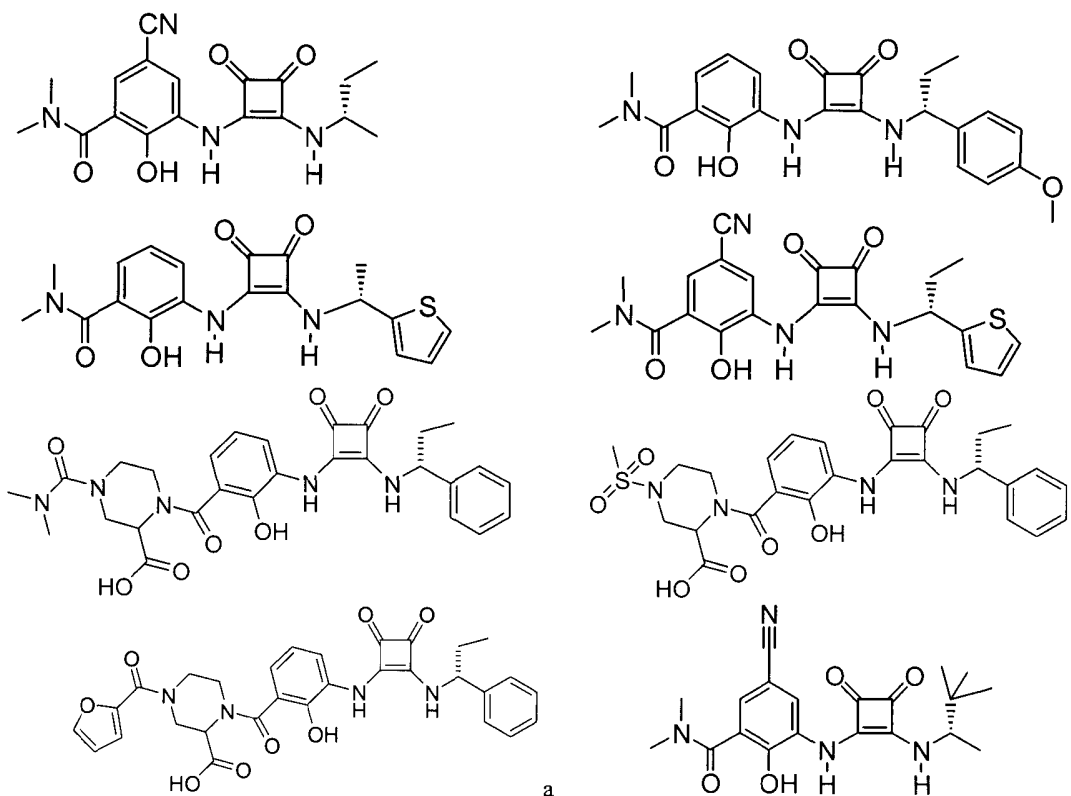




a

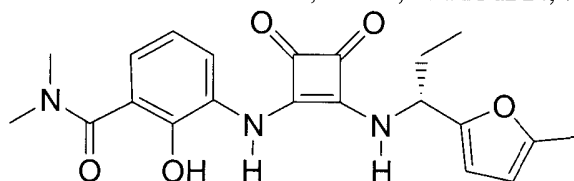
26. 3,4-Disubstituované cyklobutén-1,2-dióny podľa nároku 1, vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:





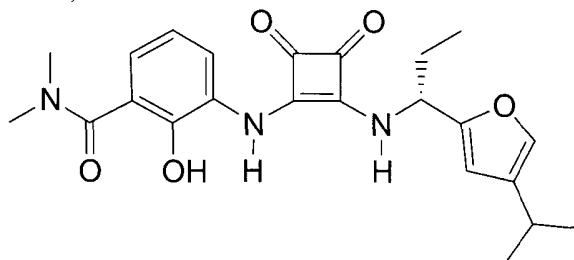
27. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, 9 až 12, 20 a 21 až 24, vzorca:

5



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej solvát.

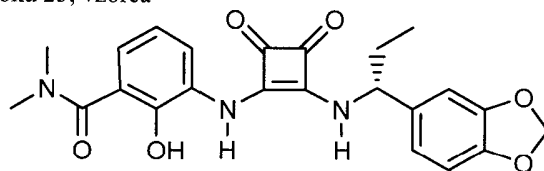
28. Zlúčenina podľa nároku 1, vzorca



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej solvát.

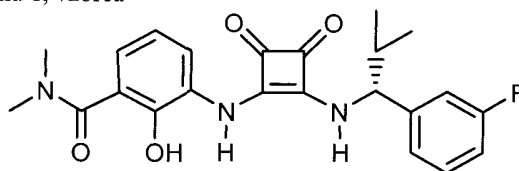
10

29. Zlúčenina podľa nároku 25, vzorca



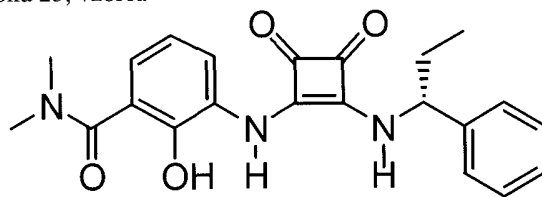
alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej solvát.

30. Zlúčenina podľa nároku 1, vzorca



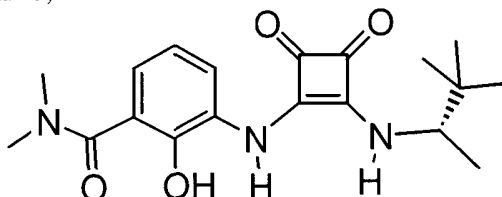
alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát.

31. Zlúčenina podľa nároku 25, vzorca



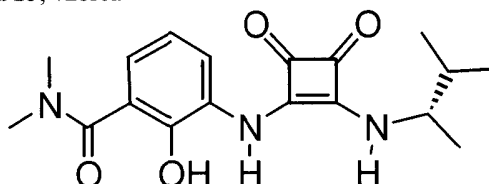
alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát.

5 32. Zlúčenina podľa nároku 25, vzorca



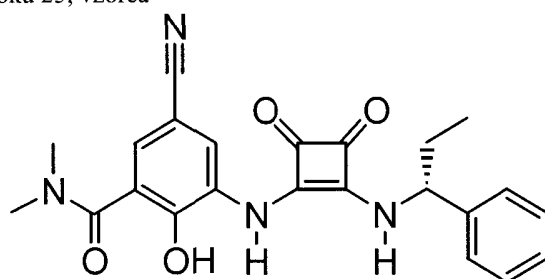
alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát.

33. Zlúčenina podľa nároku 25, vzorca



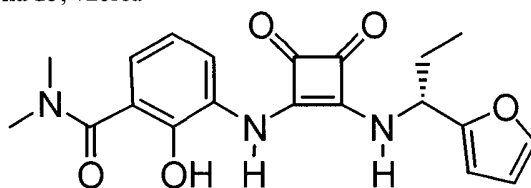
10 alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát.

34. Zlúčenina podľa nároku 25, vzorca



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát.

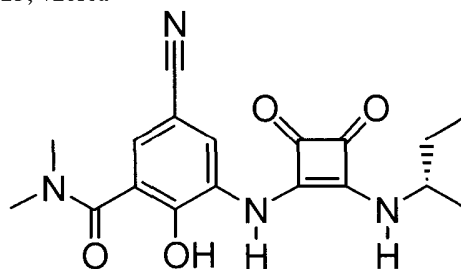
35. Zlúčenina podľa nároku 25, vzorca



15

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát.

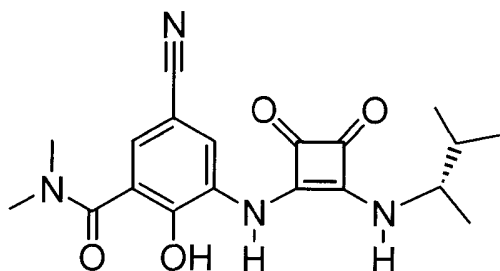
36. Zlúčenina podľa nároku 25, vzorca



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát.

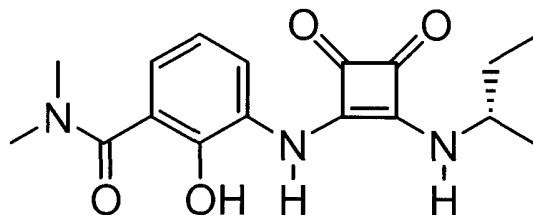
20

37. Zlúčenina podľa nároku 25, vzorca



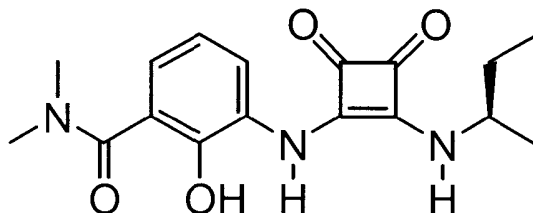
alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát.

38. Zlúčenina podľa nároku 25, vzorca



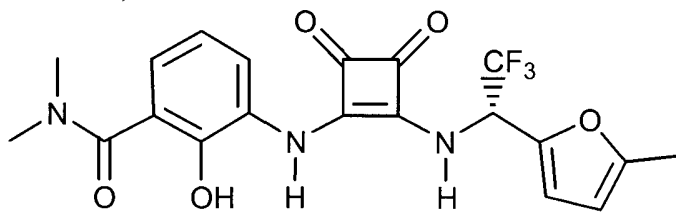
5 alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát.

39. Zlúčenina podľa nároku 25, vzorca



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát.

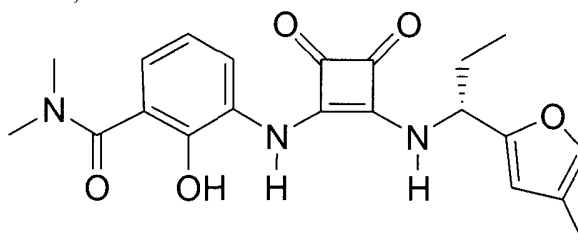
40. Zlúčenina podľa nároku 1, vzorca



10

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát.

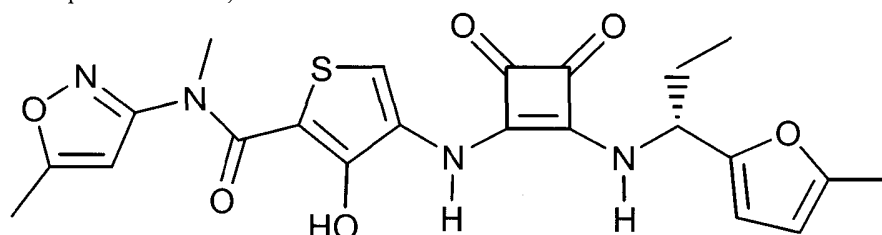
41. Zlúčenina podľa nároku 1, vzorca



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát.

15

42. Zlúčenina podľa nároku 1, vzorca



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát.

43. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 alebo 8 až 42 na výrobu lieku na liečenie chemokínom sprostredkovanej choroby, kde chemokínom sprostredkovaná choroba je vybraná zo skupiny,

ktorá pozostáva z psoriázy, atopickej dermatitídy, akné, astmy, chronickej obštrukčnej choroby pľúc, syndrómu dychovej tiesne dospelých, artritídy, zápalovej choroby čriev, Crohnovej choroby, ulceróznej kolitídy, septického šoku, endotoxického šoku, gramnegatívnej sepsy, syndrómu toxického šoku, mŕtvice, srdcového a obličkového reperfúzneho poškodenia, glomerulonefritídy alebo trombózy, Alzheimerovej choroby, reakcie medzi štepom a hostiteľom, odmietnutia aloimplantátov, cystickej fibrózy, malárie, syndrómu akútnej respiračnej poruchy, hypersenzitívnej reakcie neskorého typu, aterosklerózy a mozgovej a srdcovej ischémie.

44. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 alebo 8 až 42 na výrobu lieku na liečenie rakoviny.

45. Použitie podľa nároku 44, kde uvedené liečivo je použité v kombinácii s protirakovinovou látkou.

46. Použitie podľa nároku 45, kde protirakovinová látka je vybraná zo skupiny, pozostávajúcej z alkylačných činidiel, antimetabolitov, prírodných produktov a ich derivátov, hormónov, antihormónov, antiangiogénnych činidiel a steroidov a syntetických látok.

47. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 alebo 8 až 42 na výrobu lieku na inhibovanie angiogenézy.

48. Použitie podľa nároku 47, kde uvedené liečivo je použité v kombinácii s najmenej jednou antiangiogénnou zlúčeninou na inhibovanie angiogenézy.

49. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 alebo 8 až 42 na výrobu lieku na liečenie choroby, vybranej zo skupiny, pozostávajúcej z gingivitídy, respiračných vírusov, herpesových vírusov, vírusov hepatitídy, HIV, vírusu spojeného s Kaposiho sarkómom, a aterosklerózy.

50. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 alebo 8 až 42 na výrobu lieku na liečenie angiogénnej očnej choroby.

51. Použitie podľa nároku 50, kde angiogénna očná choroba je vybraná zo skupiny, pozostávajúcej zo zápalu očí, retinopatie nedonosených, diabetickej retinopatie, degenerácie makuly, výhodne vlhkého typu, a neovaskularizácie rohovky.

52. Použitie podľa nároku 44, kde liečenou rakovinou je melanóm, karcinóm žalúdka alebo nie malobunkový karcinóm pľúc.

53. Použitie podľa nároku 45, kde liečenou rakovinou je melanóm, karcinóm žalúdka alebo nie malobunkový karcinóm pľúc.

54. Použitie podľa nároku 46, kde liečenou rakovinou je melanóm, karcinóm žalúdka alebo nie malobunkový karcinóm pľúc.

55. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje účinné množstvo zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 a 8 až 42 v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom.

56. Sodná soľ ktorejkoľvek zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 a 8 až 42.

57. Vápenatá soľ ktorejkoľvek zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 a 8 až 42.

58. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje účinné množstvo zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 56 alebo 57 v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom.