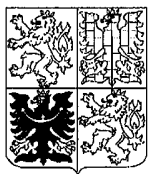


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.06.1998**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.06.1997**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/877057**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.06.2000**
(Věstník č. 6/2000)
(86) PCT číslo: **PCT/US98/11500**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/57959**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 4471

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:
C 07 D 401/12
C 07 D 401/14
A 61 K 31/47
A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:
SCHERING CORPORATION,
Kenilworth, NJ, US;

(72) Původce:
Doll Ronald J., Maplewood, NJ, US;
Kelly Joseph M., Parlin, NJ, US;
Mallams Alan K., Hackettstown, NJ, US;
Njoroge George F., Union, NJ, US;
Remiszewski Stacy W., Washington Township,
NJ, US;
Taveras Arthur G., Rockaway, NJ, US;

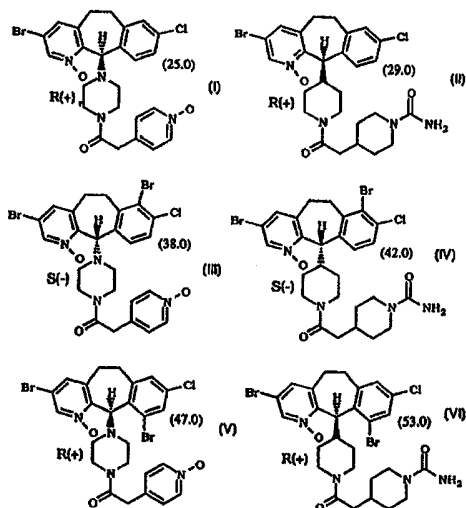
(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
140 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sloučeniny pro inhibici
farnesyl-proteintransferázy, způsob jejich
použití a je obsahující farmaceutické
prostředky**

(57) Anotace:

Nové sloučeniny, mající vzorce (I), (II), (III), (IV), (V) a (VI).
Způsoby inhibice nenormálního růstu buněk a inhibice
farnesylproteintransferázy za použití těchto nových sloučenin.
Použití sloučenin k přípravě léčiv pro léčení rakovin.



Sloučeniny pro inhibici farnesyl-proteintransferázy, způsob jejich použití a je obsahující farmaceutické prostředky.

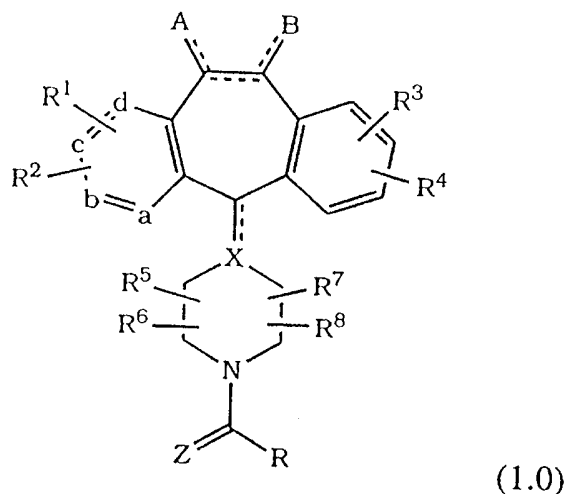
Oblast techniky

Tento vynález popisuje nové sloučeniny, vhodné pro inhibici nenormálního růstu buněk, inhibici farnesyl-proteintransferázy a léčení rakovin. Popisuje také způsoby inhibice nenormálního růstu buněk, inhibice farnesyl-proteintransferázy a léčení rakovin, za použití těchto nových sloučenin.

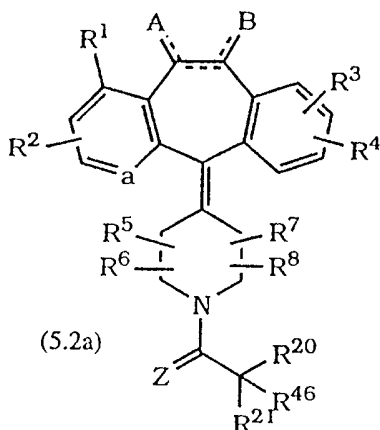
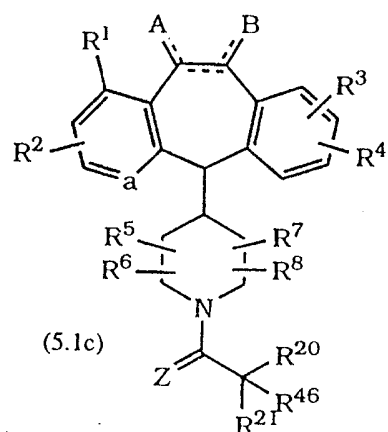
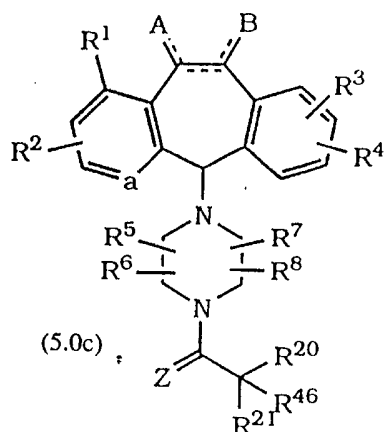
Dosavadní stav techniky

Biologický význam Ras-onkogenu a role Ras a enzymu, známého jako farnesyl-proteintransferáza, v přeměně normálních buněk na rakovinné buňky, jsou popsány v PCT International Publication No. WO95/00497 a WO95/10516. Obě tyto publikace také popisují rozdílné skupiny sloučenin, které inhibují aktivitu enzymu farnesyl-proteintransferázy a tím farnesylaci Ras-proteinu.

PCT International Publication No. WO95/10516 se týká tricyklických amidových a močovinových sloučenin obecného vzorce (1.0)



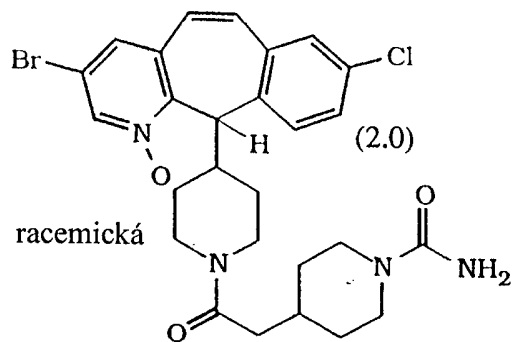
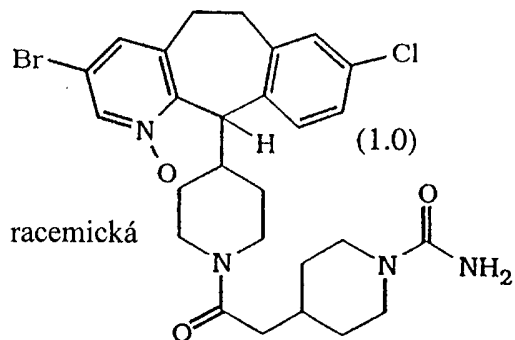
a jejich použití při inhibici funkce Ras a nenormálního růstu buněk. Je v ní popsána řada podskupin sloučenin vzorce (1.0), které zahrnují sloučeniny vzorců (5.0c), (5.1c) a (5.2a),

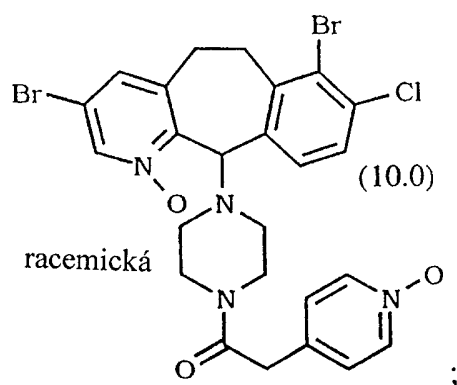
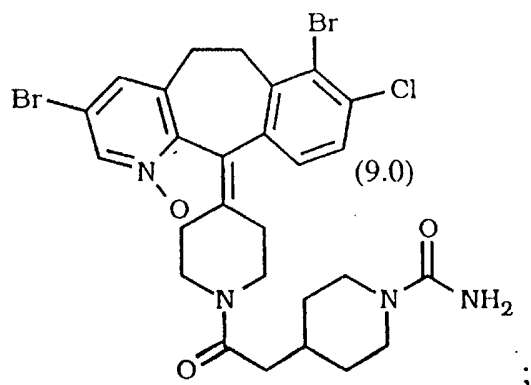
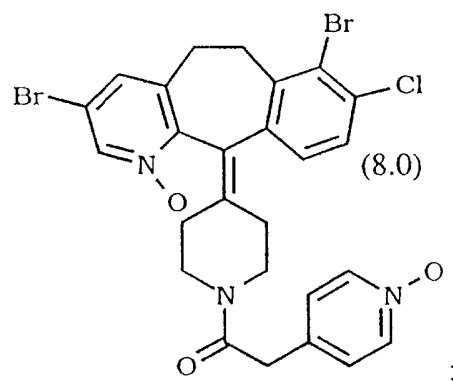
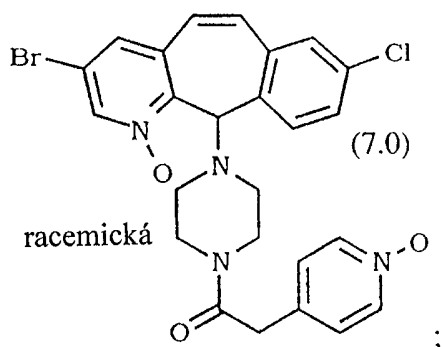
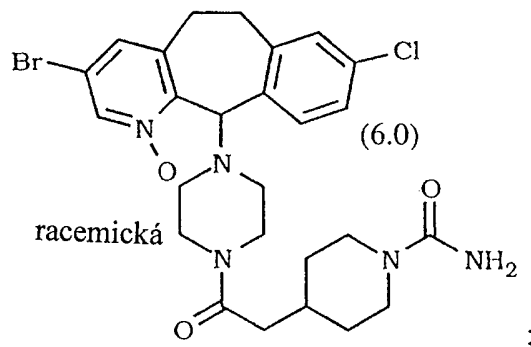
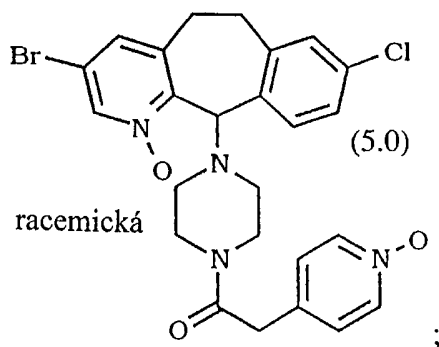
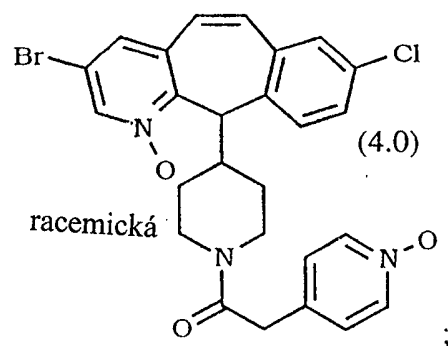
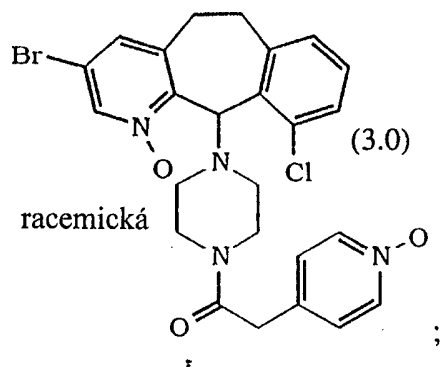


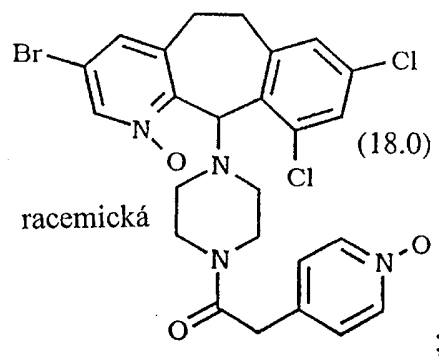
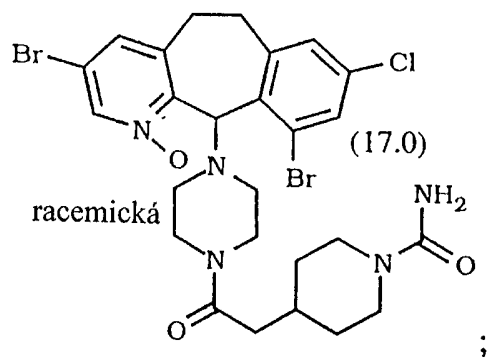
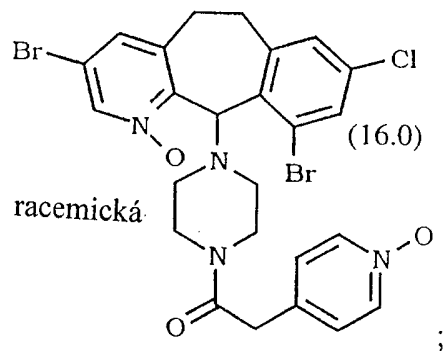
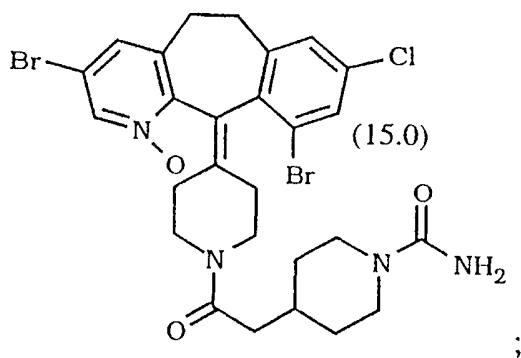
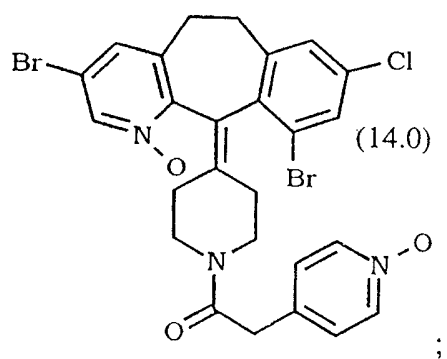
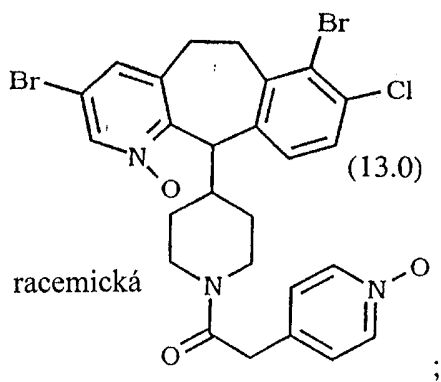
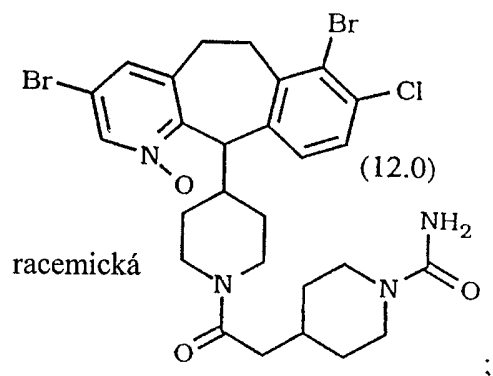
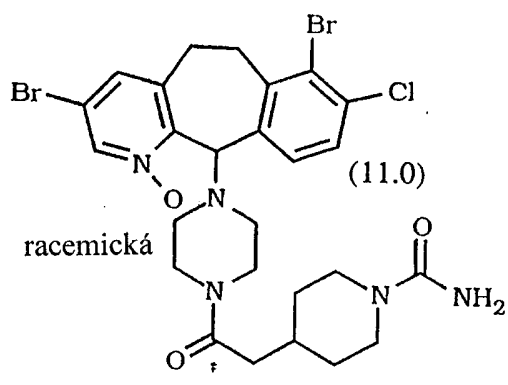
stejně jako 11-R-izomer a 11-S-izomery sloučenin (5.0c) a (5.1c). Je v ní také popsána řada konkrétních sloučenin v každé podskupině, stejně jako biologická aktivita těchto sloučenin.

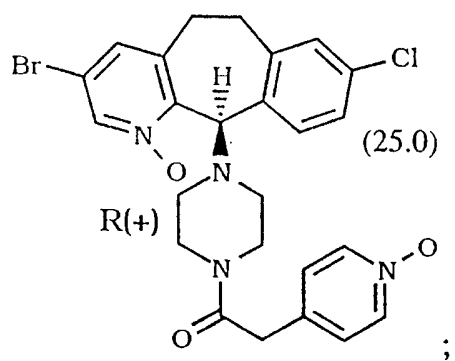
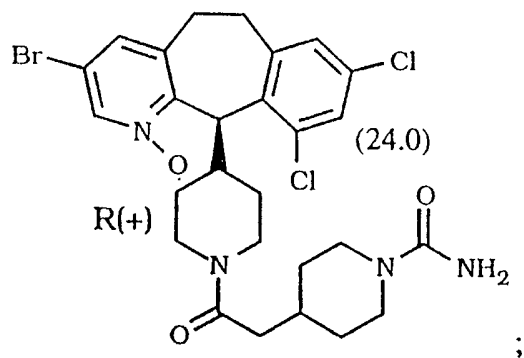
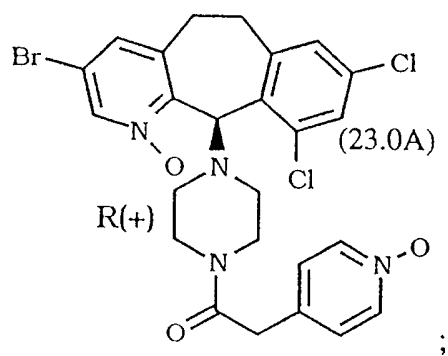
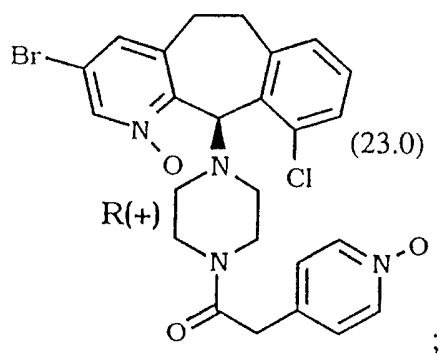
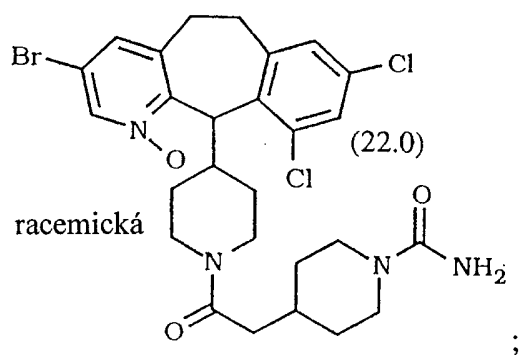
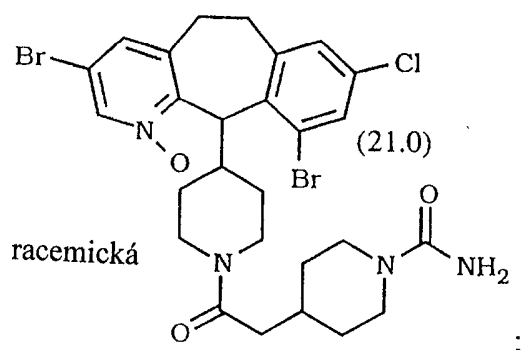
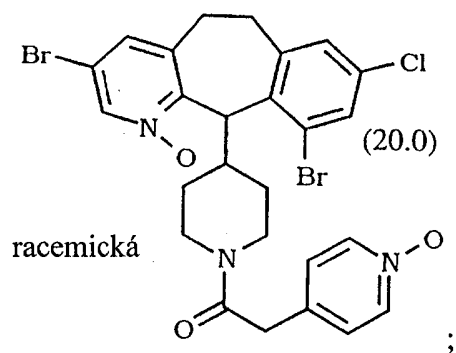
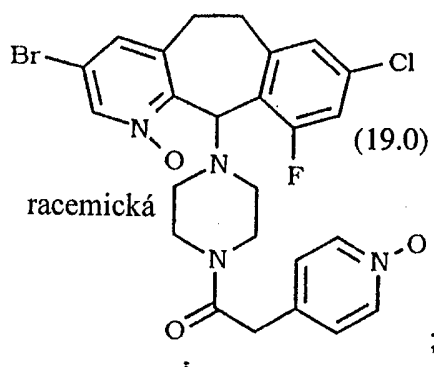
Podstata vynálezu

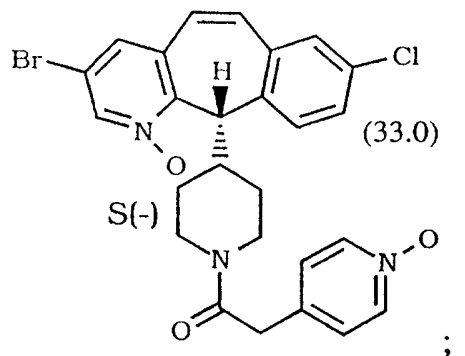
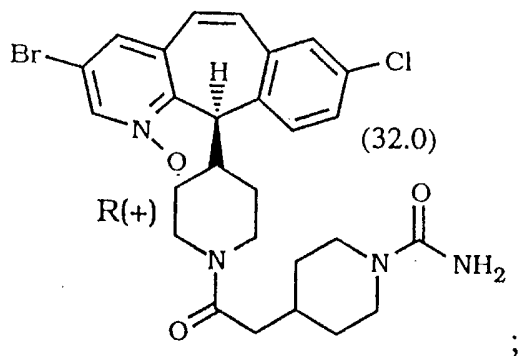
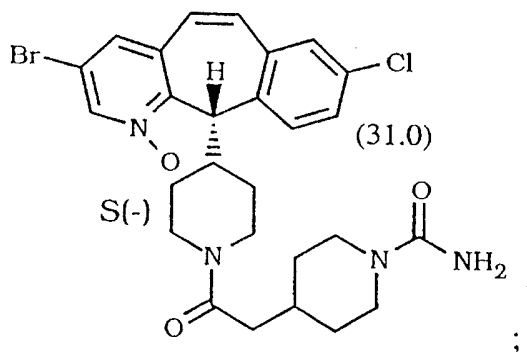
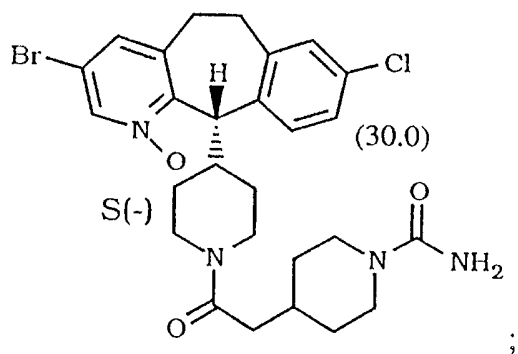
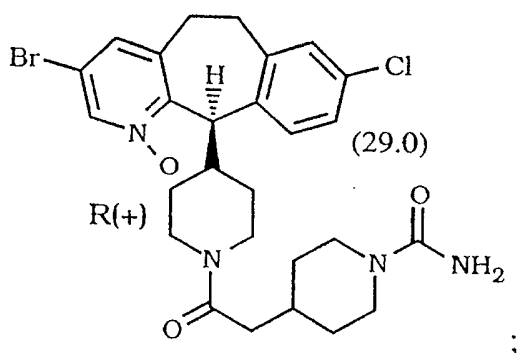
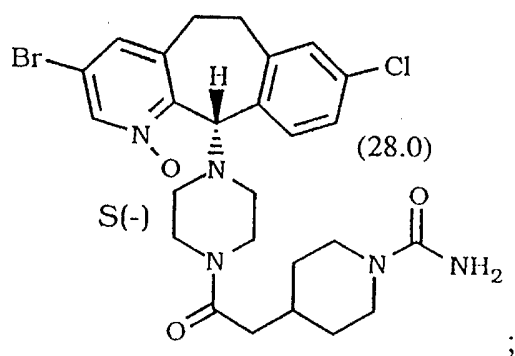
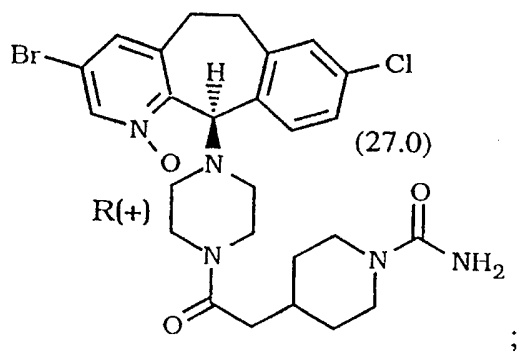
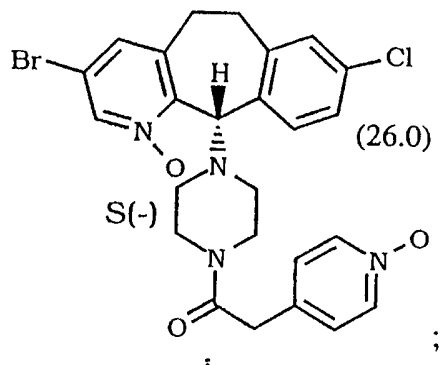
Předkládaný vynález poskytuje nové tricyklické amidové sloučeniny, vybrané ze skupiny, obsahující :

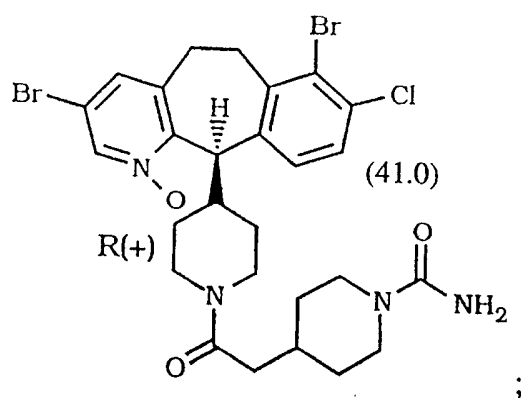
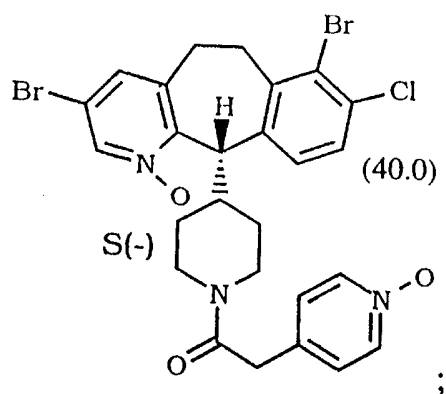
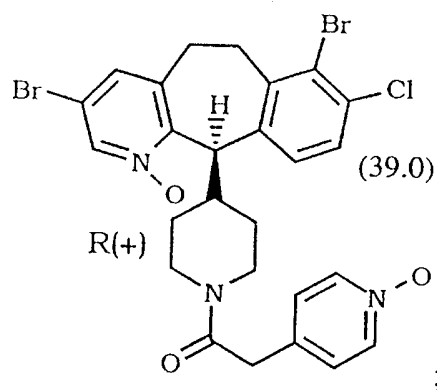
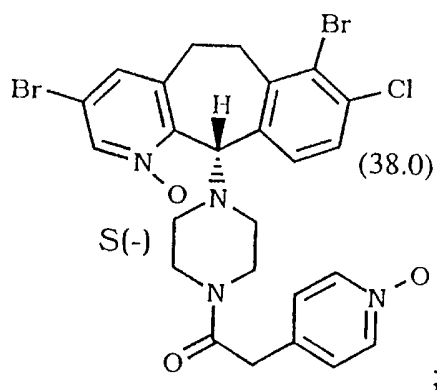
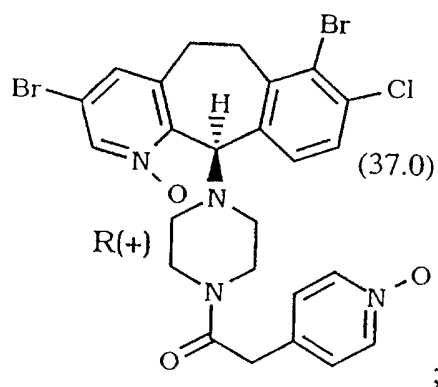
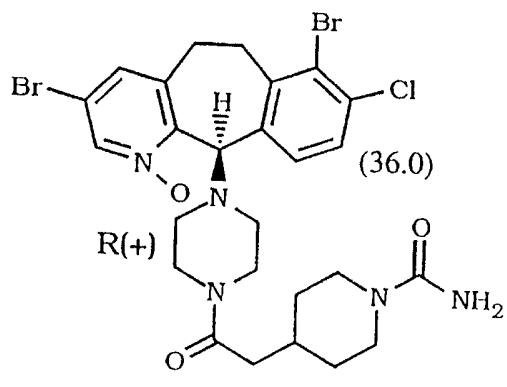
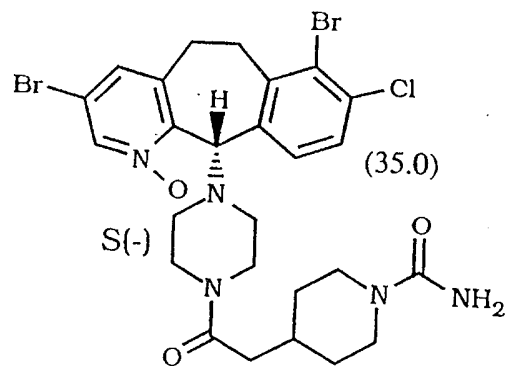
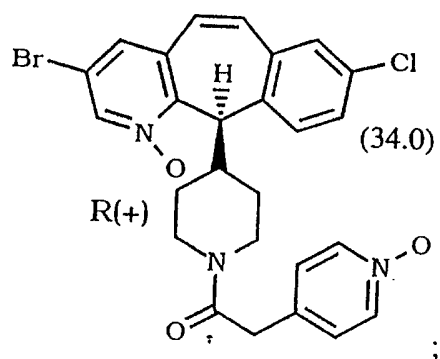


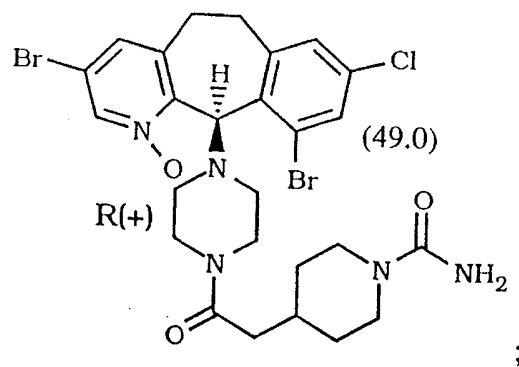
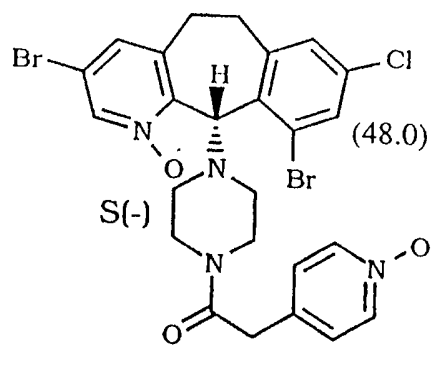
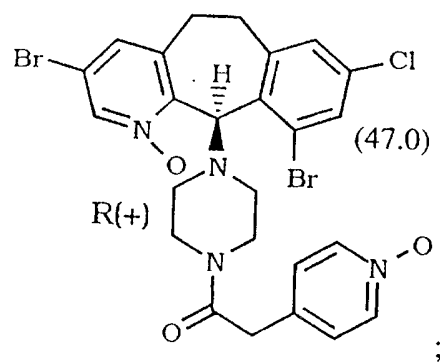
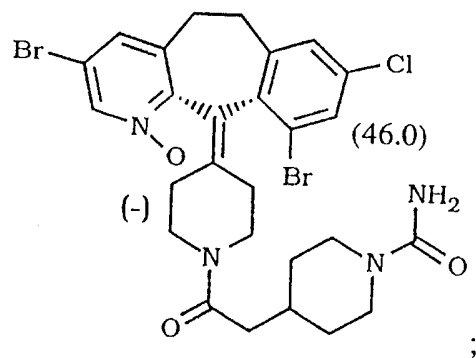
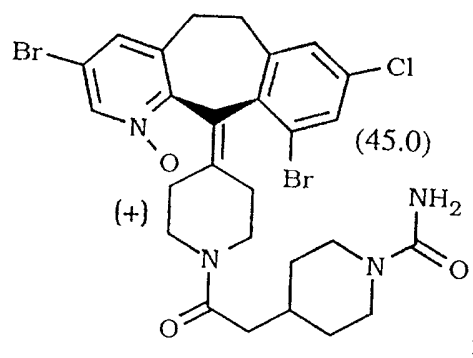
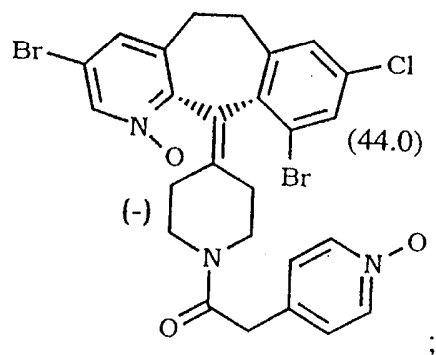
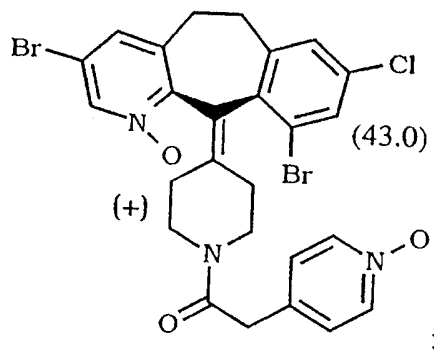
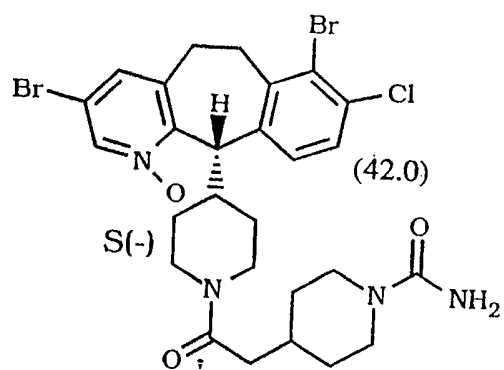


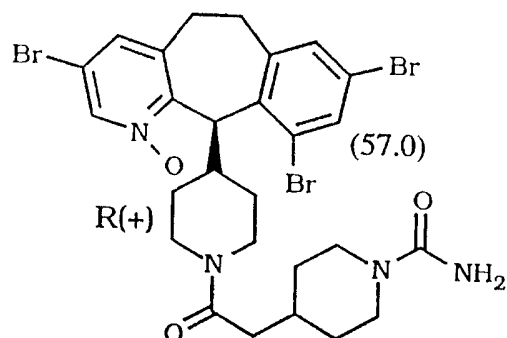
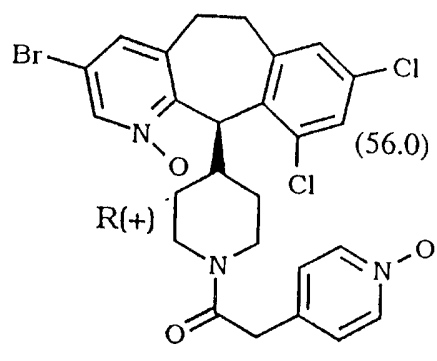
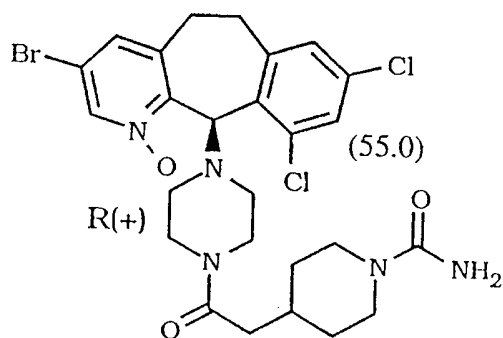
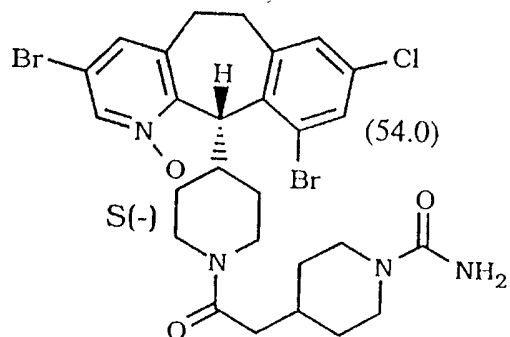
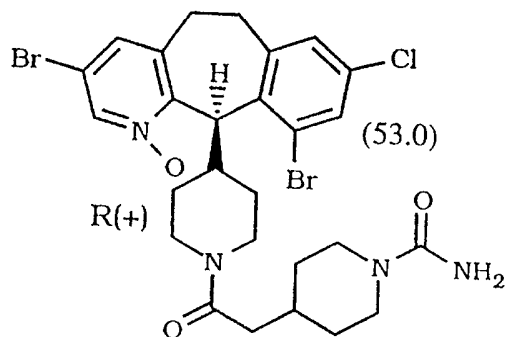
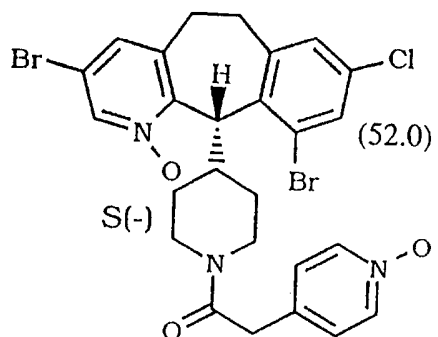
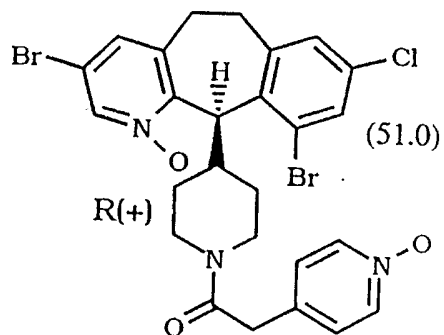
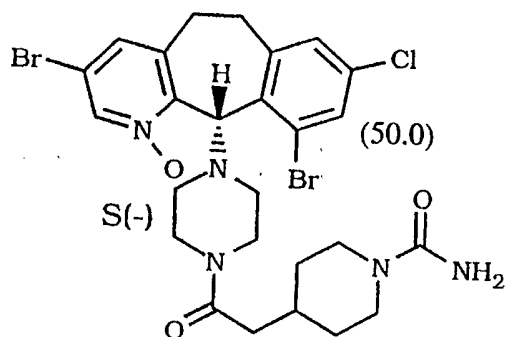


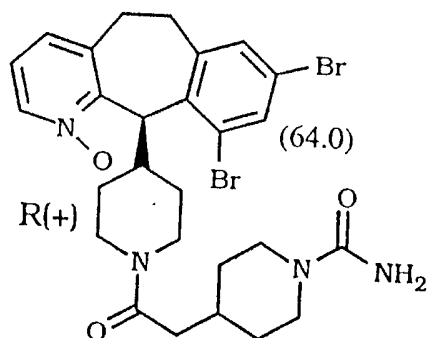
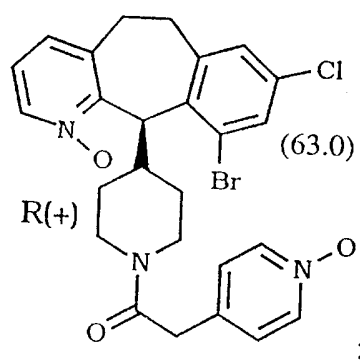
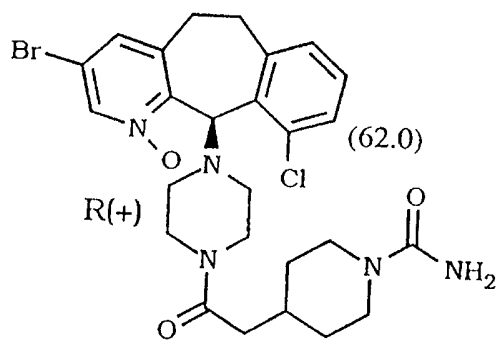
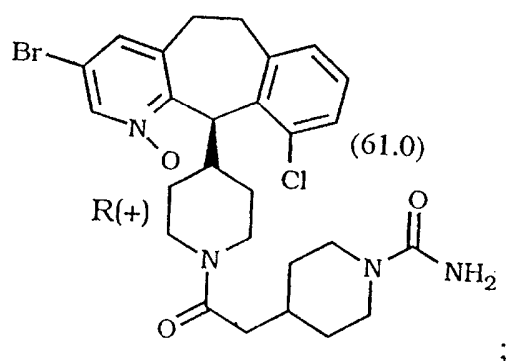
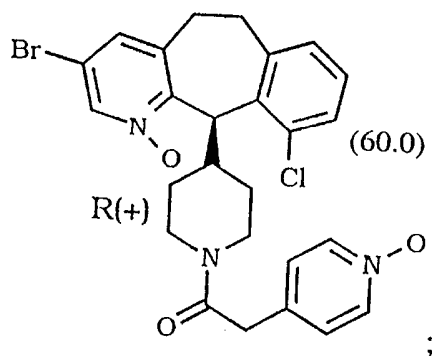
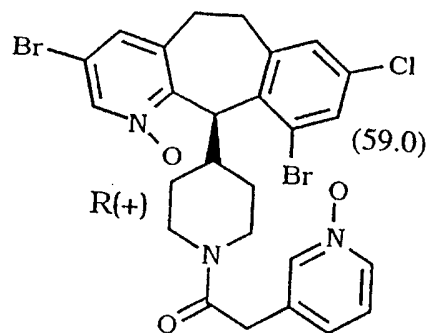
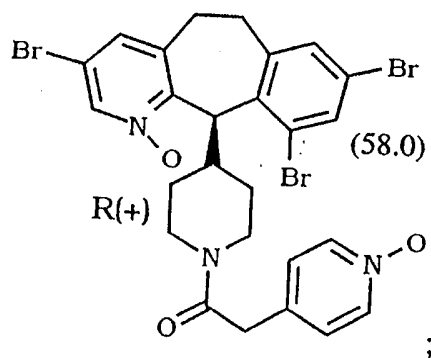




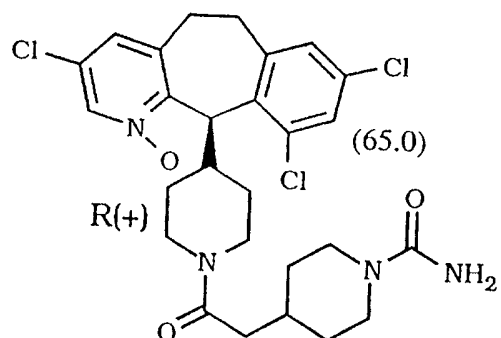








a



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.

Optické rotace sloučenin ((+)- nebo (-)-) jsou měřeny v methanolu nebo ethanolu při 25 °C .

Tento vynález zahrnuje výše zobrazené sloučeniny v amorfním nebo krystalickém stavu.

Mezi sloučeniny tohoto vynález tedy patří sloučeniny, vybrané za skupiny, obsahující : sloučeniny 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 7.0 a 6.0, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde jsou zmíněné sloučeniny takové, jak bylo definováno výše.

Mezi sloučeniny tohoto vynález také patří sloučeniny, vybrané za skupiny, obsahující : sloučeniny 10.0, 11.0, 12.0, 13.0, 16.0, 17.0, 18.0, 19.0, 20.0, 21.0 a 22.0, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde jsou zmíněné sloučeniny takové, jak bylo definováno výše.

Mezi sloučeniny tohoto vynález také patří sloučeniny, vybrané za skupiny, obsahující : sloučeniny 8.0, 9.0, 14.0 a 15.0, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde jsou zmíněné sloučeniny takové, jak bylo definováno výše.

Mezi sloučeniny tohoto vynález také patří sloučeniny, vybrané za skupiny, obsahující : sloučeniny 23.0, 25.0, 26.0, 27.0, 28.0, 29.0, 30.0, 31.0, 32.0, 33.0, 34.0, 60.0, 61.0, 62.0, 63.0 a 64.0, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde jsou zmíněné sloučeniny takové, jak bylo definováno výše

Mezi sloučeniny tohoto vynález také patří sloučeniny, vybrané za skupiny, obsahující : sloučeniny 23.0A, 24.0, 35.0, 36.0, 37.0, 38.0, 39.0, 40.0, 41.0, 42.0, 47.0, 48.0, 49.0, 50.0, 51.0, 52.0, 53.0, 54.0, 55.0, 56.0, 57.0, 58.0, 59.0 a 65.0, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde jsou zmíněné sloučeniny takové, jak bylo definováno výše.

Mezi sloučeniny tohoto vynález také patří sloučeniny, vybrané za skupiny, obsahující : sloučeniny 43.0, 44.0, 45.0 a 46.0, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde jsou zmíněné sloučeniny takové, jak bylo definováno výše.

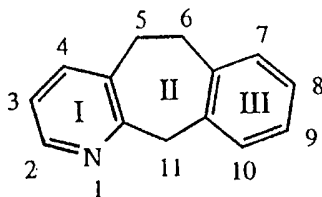
Mezi upřednostňované sloučeniny patří sloučeniny 5.0, 7.0, 25.0, 27.0, 29.0 a 34.0.

Mezi upřednostňované sloučeniny také patří sloučeniny 51.0 a 53.0.

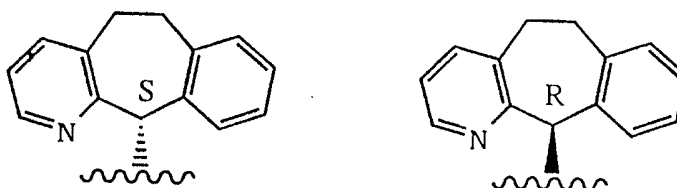
Mezi upřednostňované sloučeniny také patří sloučeniny 40.0 a 42.0.

Více upřednostňovanými sloučeninami jsou sloučeniny 25.0, 27.0, 51.0 a 53.0.

Odborníci v oboru pochopí, že je tento tricyklický systém číslován :



Odborníci v oboru také pochopí, že S a R prostorová uspořádání na vazbě C-11 jsou :



Inhibice farnesyl-proteintransferázy tricyklickými sloučeninami tohoto vynálezu ještě nebyla popsána. Tento vynález tedy poskytuje způsob inhibice farnesyl-proteintransferázy za použití tricyklických sloučenin tohoto vynálezu, které : (i) účinně inhibují farnesyl-proteintransferázu, ale ne geranylgeranyl-proteintransferázu I, in vitro; (ii) blokují fenotypickou změnu, indukovanou formou transformujícího Ras, která je akceptor farnesylu, ale ne formou transformujícího Ras, která byla vytvořena tak, aby byla akceptorem geranylgeranylu; (iii) blokuje intracelulární úpravu Ras, který je akceptorem farnesylu, ale ne Ras, který byl vytvořen tak, aby byl akceptorem geranylgeranylu, a (iv) blokuje nenormální buněčný růst v kulturách, indukovaných transformujícím Ras.

Tento vynález poskytuje způsob inhibice nebo léčení nenormálního růstu buněk, včetně transformovaných buněk, podáváním účinného množství sloučeniny tohoto vynálezu. Nenormální růst buněk označuje buněčný růst, který je nezávislý na normálních regulačních mechanismech (např. ztráta kontaktní inhibice). Zahrnuje nenormální růst : (1) nádorových buněk (nádorů), exprimujících aktivovaný Ras-onkogen; (2) nádorových buněk, ve kterých je Ras-protein aktivován jako výsledek onkogenní mutace v jiném genu; (3) benigních a maligních buněk jiných proliferativních poruch, ve kterých dochází k chybné aktivaci Ras.

Tento vynález také poskytuje způsob inhibice nebo léčení nádorového růstu (rakoviny) podáváním účinného množství tricyklických, zde popsaných, sloučenin, savci, (např. člověku), který takovouto léčbu potřebuje. Konkrétně tento vynález poskytuje způsob inhibice nebo léčení růstu nádorů, exprimujících aktivovaný Ras-onkogen, podáváním účinného množství výše popsaných sloučenin. Příklady nádorů, které mohou být inhibovány nebo léčeny, zahrnují, ale ne pouze, rakovinu plic (např. plicní adenokarcinom), rakovinu slinivky břišní (např. pankreatický karcinom, jako je např. exokrinní pankreatický karcinom), rakovinu tlustého střeva (např. kolorektální karcinomy, jako je např. adenokarcinom tlustého střeva a adenom tlustého střeva), míšní leukemii (např. akutní myelogenní leukemii (AML)), rakovinu folikulů štítné žlázy, myelodisplastický syndrom (MDS), karcinom žlučníku, epidermální karcinom, rakoviny prsu a

rakoviny prostaty.

Má se za to, že tento vynález také poskytuje způsob inhibice proliferativních poruch, jak benigních tak i maligních, kde jsou Ras-proteiny chybně aktivovány, jako výsledek onkogenní mutace v jiných genech -- to jest, Ras-gen sám není aktivován mutací na onkogenní formu --, kde je zmíněné inhibice dosaženo podáváním účinného množství tricyklických, zde popsanych, sloučenin savci, (např. člověku), který takovouto léčbu potřebuje. Zde popsány tricyklickými sloučeninami může být inhibována např. benigní proliferativní porucha neurofibromatóza, nebo nádory, ve kterých je aktivace Ras způsobena mutací nebo nadexpresí tyrosinkinázových onkogenů (např. neu, src, abl, lck a fyn).

Sloučeniny tohoto vynálezu inhibují farnesyl-proteintransferázu a farnesylovaný onkogenního proteinu Ras. Tento vynález dále poskytuje způsob inhibice ras farnesyl-proteintransferázy u savců, zejména u člověka, podáváním účinného množství tricyklických sloučenin, popsanych výše. Podávání sloučenin tohoto vynálezu pacientům, za účelem inhibice farnesyl-proteintransferázy, je užitečné při léčení výše popsanych rakovin.

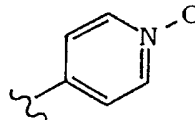
Tyto tricyklické sloučeniny, užitečné v metodách tohoto vynálezu, inhibují nenormální růst buněk. Má se za to, že tyto sloučeniny mohou fungovat přes inhibici funkce G-proteinu, jako je ras p21, blokováním isoprenylace G-proteinu, což je činí užitečnými při léčení proliferativních poruch, jako je nádorový růst a rakovina. Má se zato, že tyto sloučeniny inhibují ras farnesyl-proteintransferázu a vykazují tedy antiproliferativní aktivitu u buněk transformovaných ras.

Když jsou zde použity, jsou následující termíny použity tak, jak je definováno níže, pokud není uvedeno jinak :

M^+ - představuje molekulový ion molekuly v hmotnostní spektru;

MH^+ - představuje molekulový ion plus vodík molekuly v hmotnostní spektru;

Pyridyl-N-oxidy jsou zde představovány slupinou



Následující rozpouštědla a činidla jsou představována uvedenými zkratkami : tetrahydrofuran (THF); ethanol (EtOH); methanol (MeOH); kyselina octová (HOAc nebo AcOH); ethylacetát (EtOAc); N,N-dimethylformamid (DMF); kyselina trifluoroctová (TFA); anhydrid kyseliny trifluoroctové (TFAA); 1-hydroxybenzotriazol (HOBt); kyselina m-chlorbenzoová (MCPBA); triethylamin (Et_3N); diethylether (Et_2O); ethylchlormravenčan ($ClCO_2Et$); hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (DEC); hydrid diisobutylhlíníku (DIBAL); isopropanol (iPrOH); dimethylsulfoxid (DMSO).

Některé sloučeniny předkládaného vynálezu mohou existovat v různých izomerních formách (např. enantiomery nebo diastereoizomery) včetně atropizomerů (to jest sloučenin, které mají 7-členný kruh v ustálené konformaci tak, že je uhlíkový atom v pozici 11 umístěn nad nebo pod rovinou fúzovaných benzenových kruhů, kvůli přítomnosti bromového substituentu v pozici 10). Tento vynález zahrnuje všechny takovéto izomery jak v čisté formě tak i ve směsích, včetně směsí racemických. Enol formy jsou zahrnuty také.

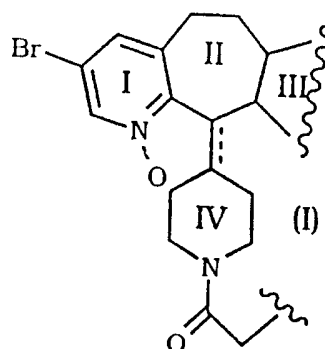
Některé zásadité tricyklické směsi také vytvářejí farmaceuticky přijatelné soli, např. soli vzniklé přidáním kyselin. Například, dusíkové atomy pyridinu mohou vytvářet soli se silnými kyselinami. Příklady vhodných kyselin pro tvorbu solí jsou kyselina sírová, fosforečná, octová, citronová, oxalová, malonová, salicylová, jablečná, fumarová, jantarová, askorbová, maleinová, methansulfonová a jiné anorganické a karboxylové kyseliny, dobře známé v oboru. Tyto soli jsou připraveny setkáním formy s volnou bází s dostatečným množstvím požadované kyseliny pro vznik soli běžným způsobem. Formy s volnou bází mohou obnoveny tak, že je na sůl působeno zředěným, vodným roztokem vhodné báze, jako je např. zředěný vodný NaOH, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný nebo amonný. Formy s volnou bází se trochu liší od jim odpovídajících solí v některých fyzikálních vlastnostech, jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech, ale soli kyselin nebo bází jsou jinak pro účely tohoto vynálezu rovnocenné formám s volnou bází.

Všechny takovéto soli jsou považovány za farmaceuticky přijatelné a pro účely tohoto vynálezu považovány za rovnocenné volným formám jim odpovídajících sloučenin.

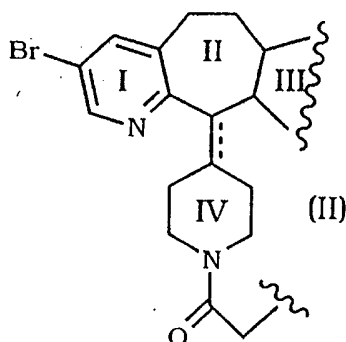
Sloučeniny předkládaného vynálezu mohou být připraveny pomocí postupů, které jsou popsány níže.

Příprava piperidinových sloučenin

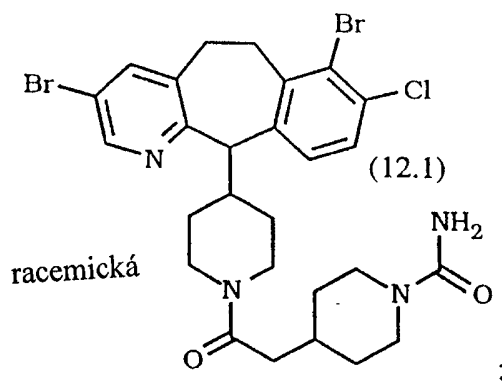
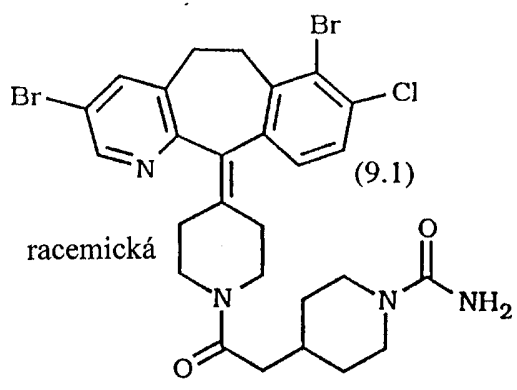
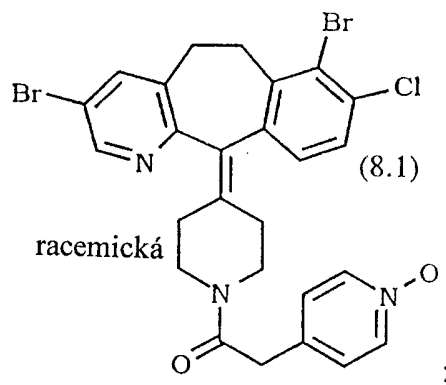
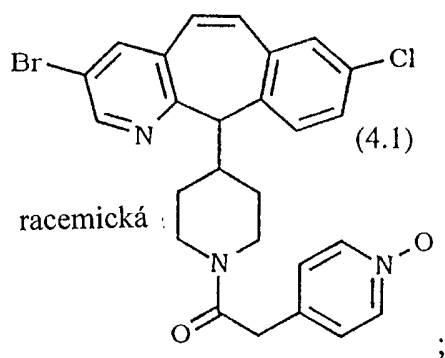
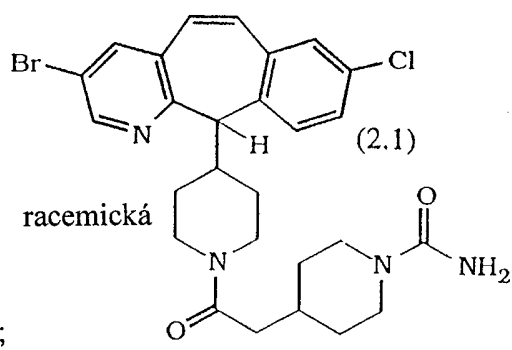
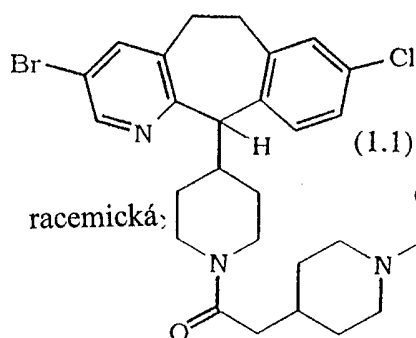
Sloučeniny tohoto vynálezu, mající piperidinový kruh (kruh IV) :

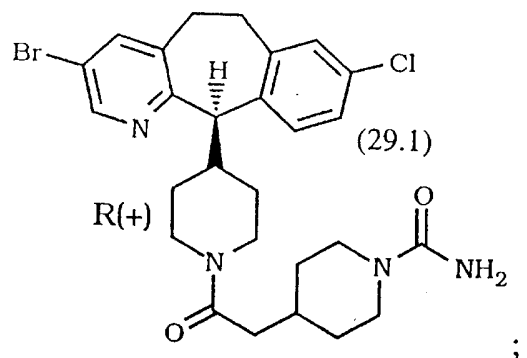
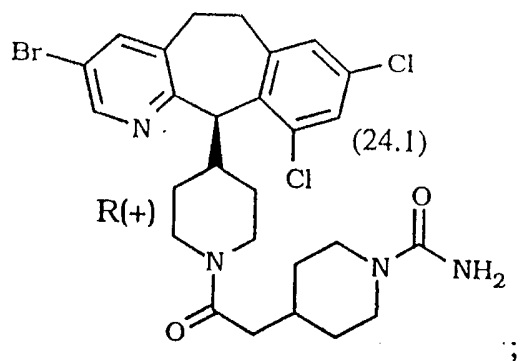
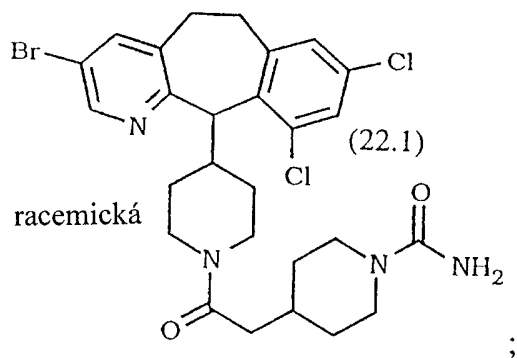
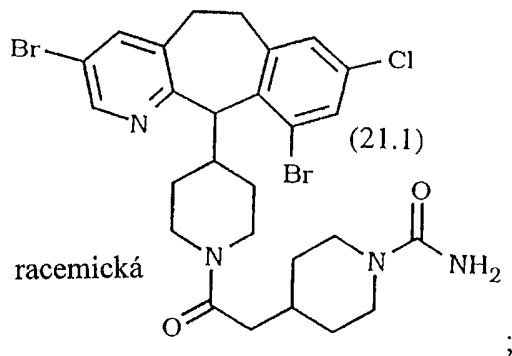
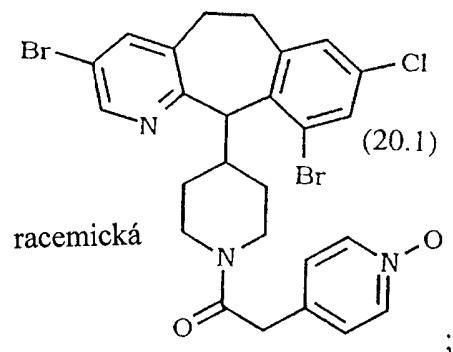
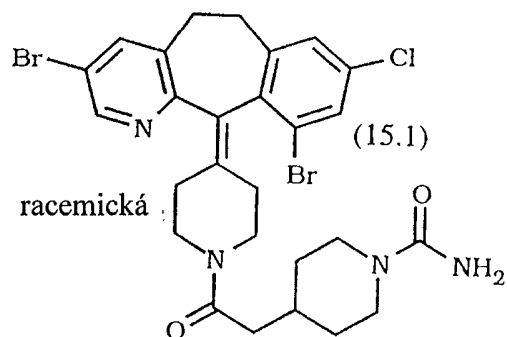
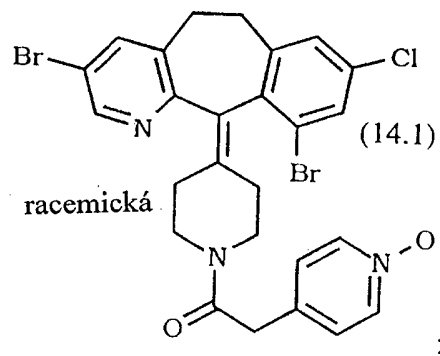
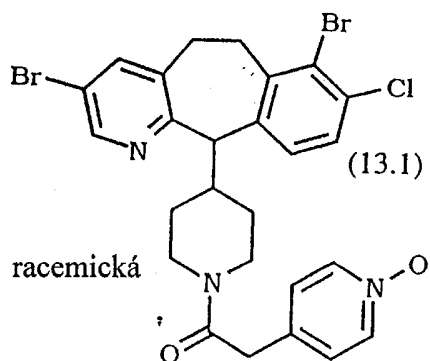


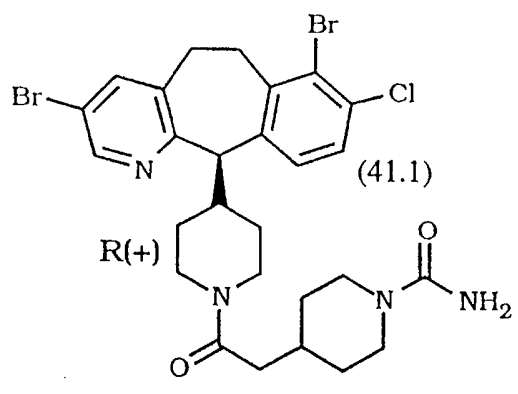
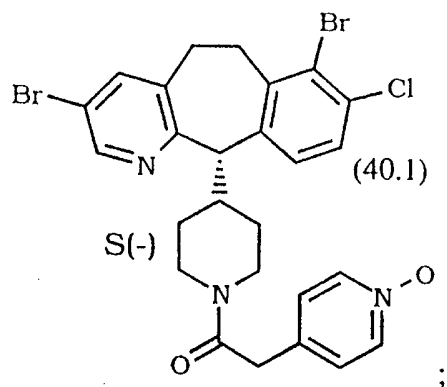
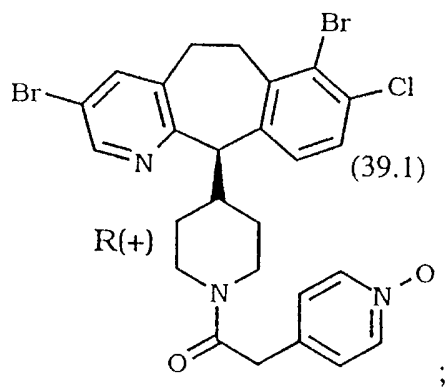
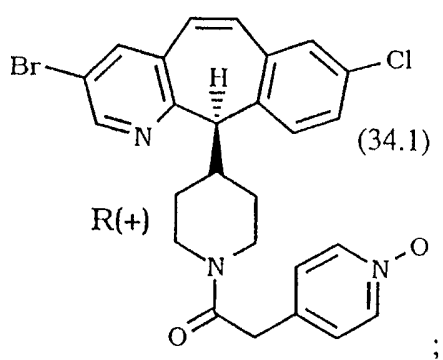
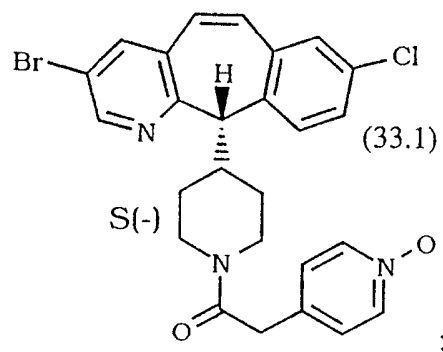
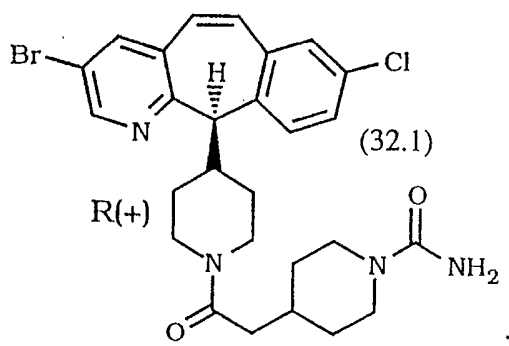
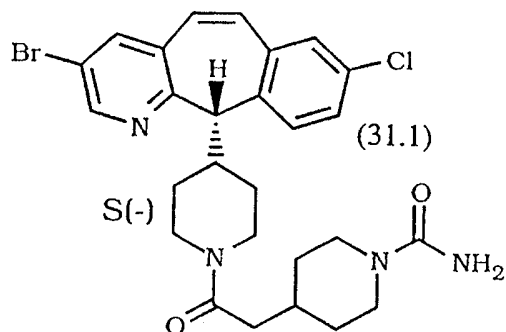
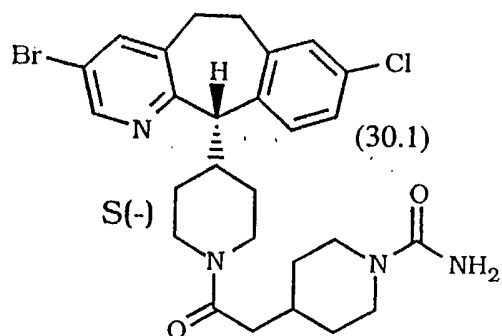
mohou být připraveny, technikami, které jsou v oboru dobře známé, z odpovídajících neoxidovaných pyridylových sloučenin :

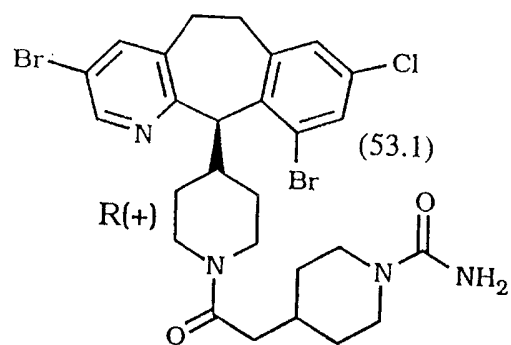
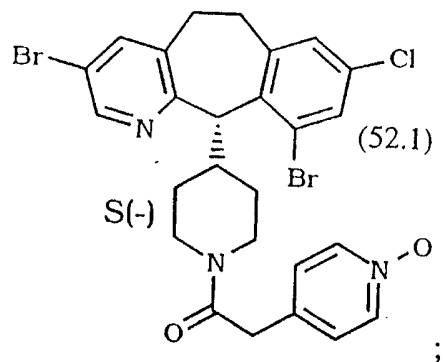
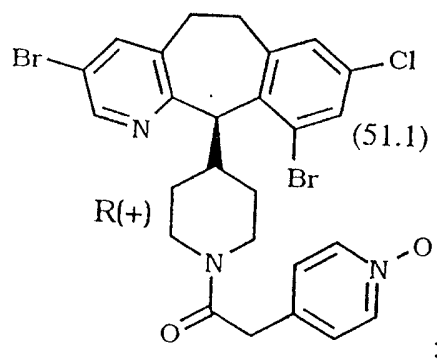
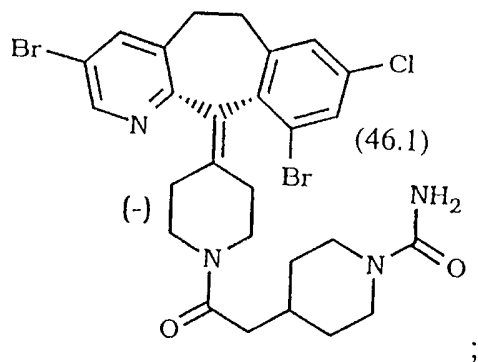
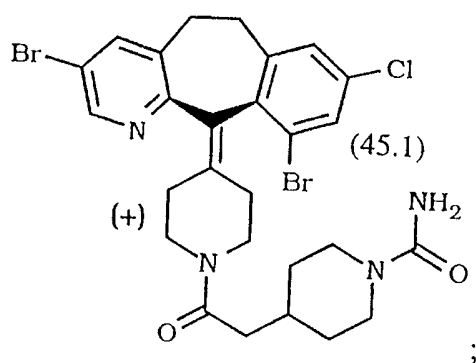
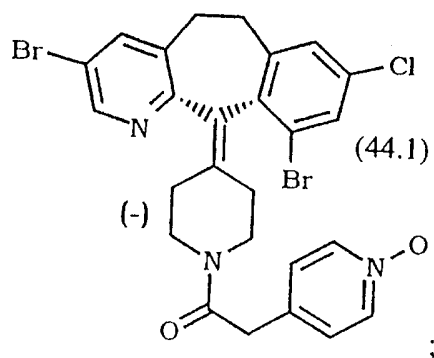
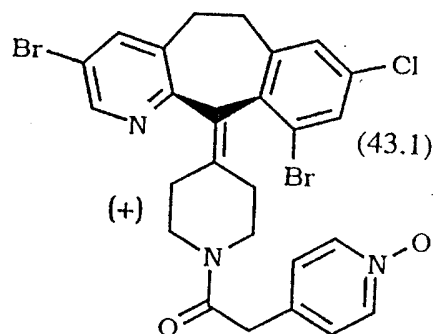
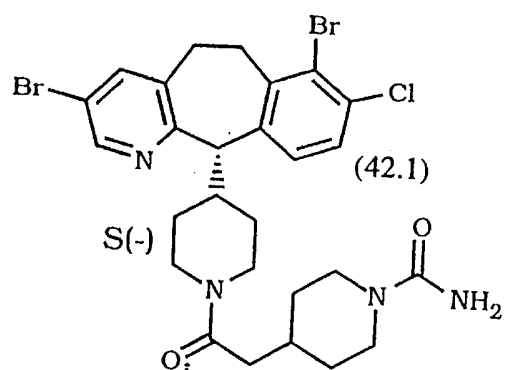


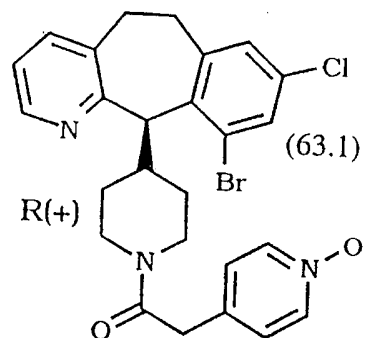
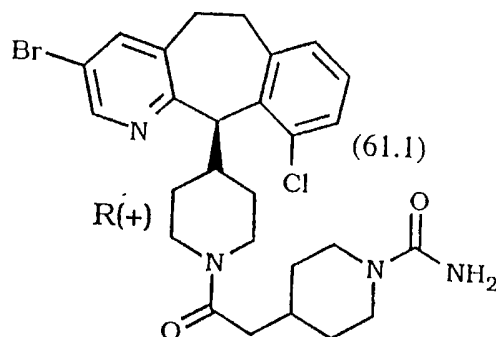
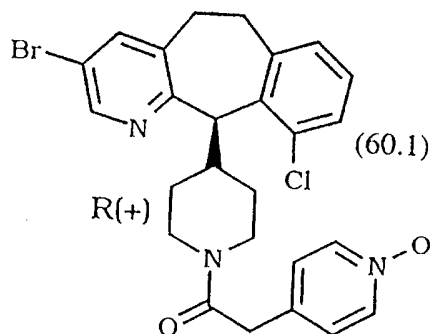
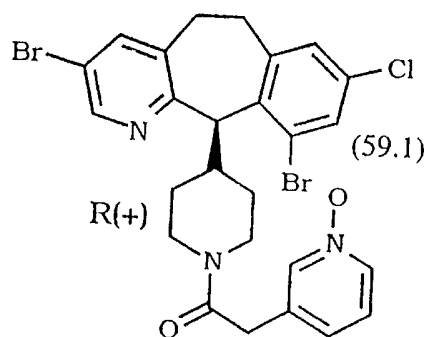
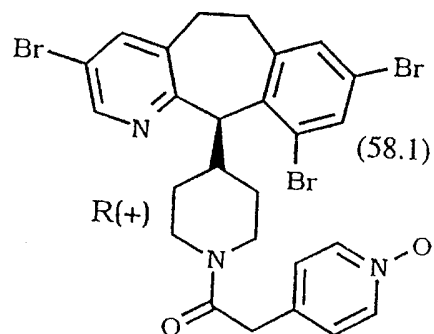
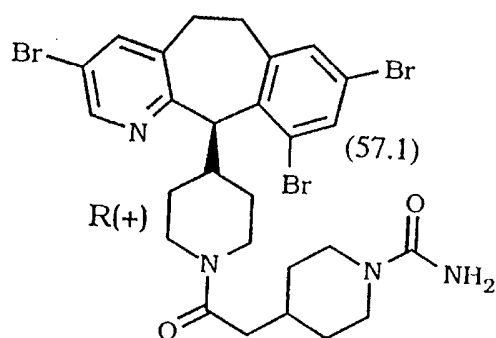
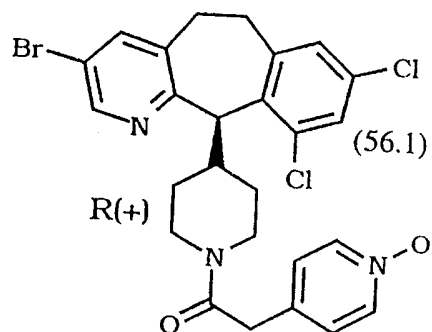
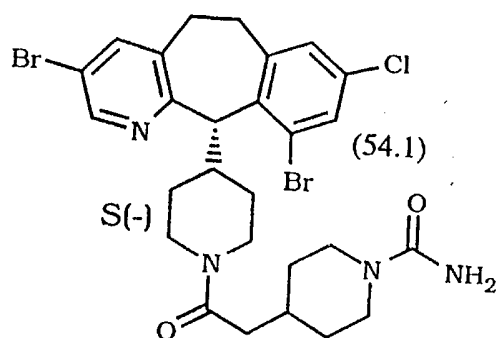
Sloučeniny tohoto vynálezu tedy mohou být připraveny z :

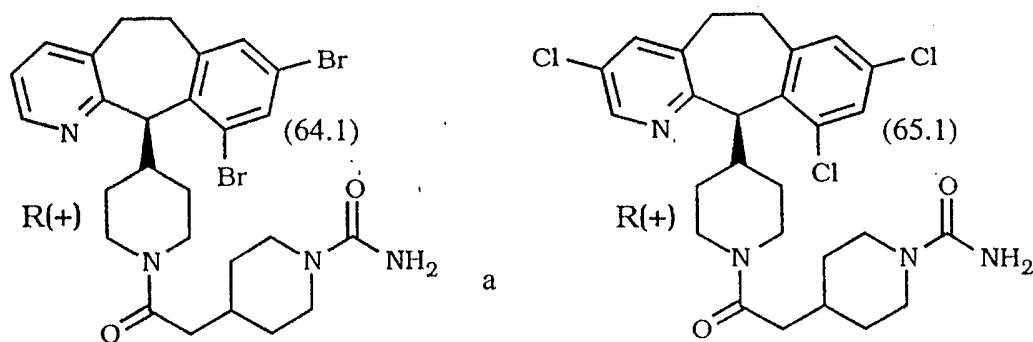








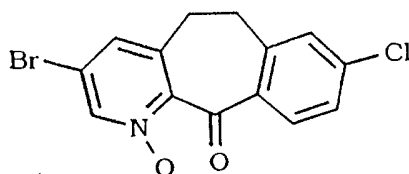




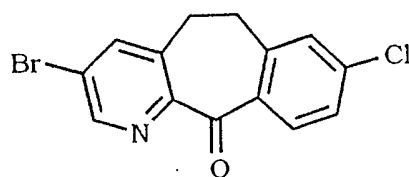
Piperidinové sloučeniny (vzorec I) tohoto vynálezu mohou být připraveny z výše zobrazených pyridylových sloučenin oxidací kyselinou meta-chlorperoxybenzoovou. Tato reakce je prováděna ve vhodném organickém rozpouštědle, např. dichlormethanu (obvykle bezvodém) nebo methylenchloridu, za vhodné teploty, za vzniku sloučenin tohoto vynálezu, které mají v pozici 1 kruhu I tricyklického systému N-O substituent.

Obecně je roztok výchozí tricyklické sloučeniny v organické rozpouštědle před přidáním kyseliny meta-chlorperoxybenzoové ochlazen na 0 °C. Reakční směs poté v průběhu reakce nechá zahřát na pokojovou teplotu. Požadovaný produkt může být poté získán standardními separačními způsoby. Reakční směs může být například promyta vodným roztokem vhodné báze, např. nasyceným hydrogenuhličitanem sodným nebo NaOH (např. 1 N NaOH) a poté vysušena pomocí bezvodého síranu hořečnatého. Roztok obsahující produkt může být zahuštěn ve vakuu. Produkt může být purifikován standardními způsoby, např. chromatografií za použití silikagelu (např. flash kolonovou chromatografií).

Alternativně mohou být piperidinové sloučeniny (vzorec I) tohoto vynálezu vytvořeny z intermediátových sloučenin vzorců 1.1 až 65.1, za použití oxidačního postupu kyselinou m-chlorperoxybenzoovou. Tyto oxidované interamediátové sloučeniny se poté nechají reagovat, za použití metod známých v oboru, aby vznikly sloučeniny tohoto vynálezu. Například, 3,8-dihalogenové sloučeniny mohou být vytvořeny z tohoto intermediátu :

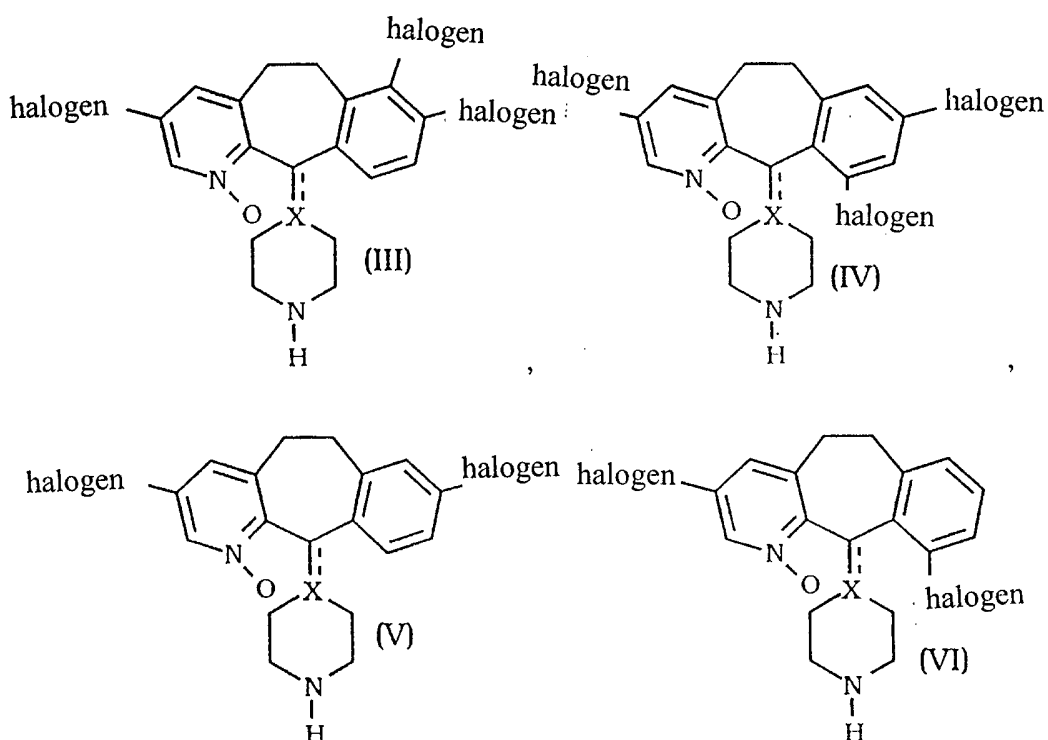


který je vytvořen oxidací této pyridylové sloučeniny

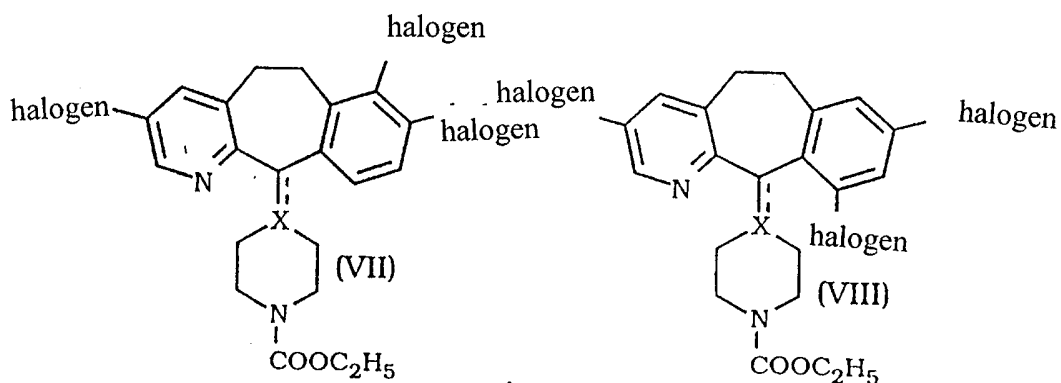


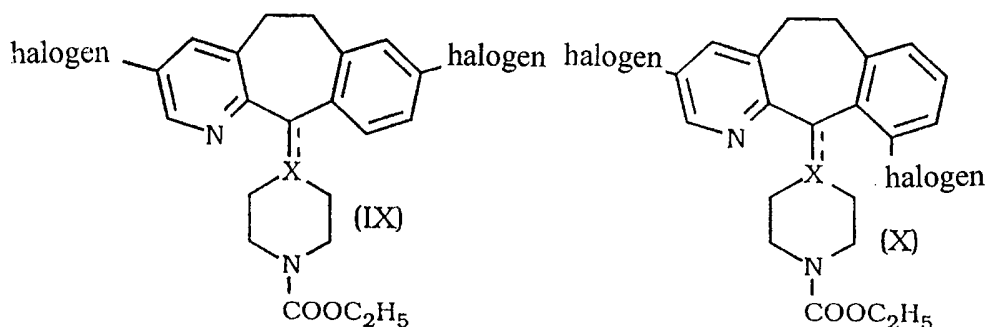
kyselinou m-chorperoxybenzoovou.

3,7,8-trihalogenové sloučeniny, 3,8,10-trihalogenové sloučeniny, 3,8-dihalogenové sloučeniny a 3,10-dihalogenové sloučeniny mohou být vytvořeny jednotlivě z těchto intermediátů :

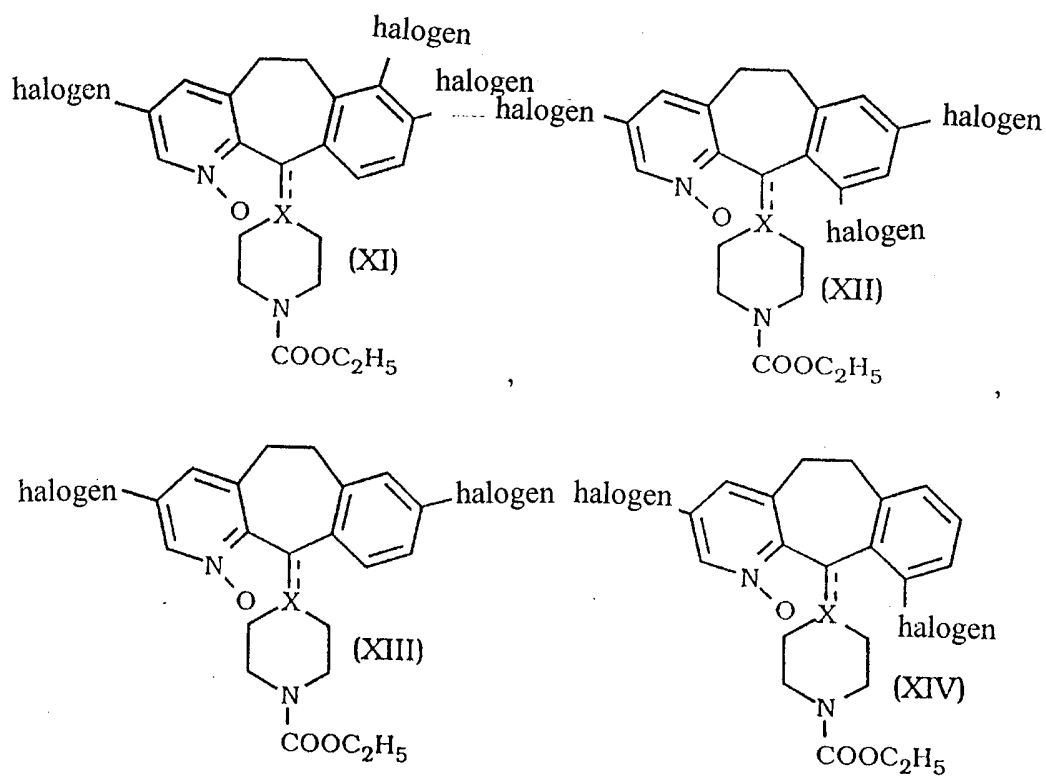


Sloučeniny III až VI mohou být jednotlivě připaveny za použití výše popsaného oxidačního postupu kyselinou m-chorperoxybenzoovou a pyridylových sloučenin





jednotlivě za vzniku těchto sloučenin.



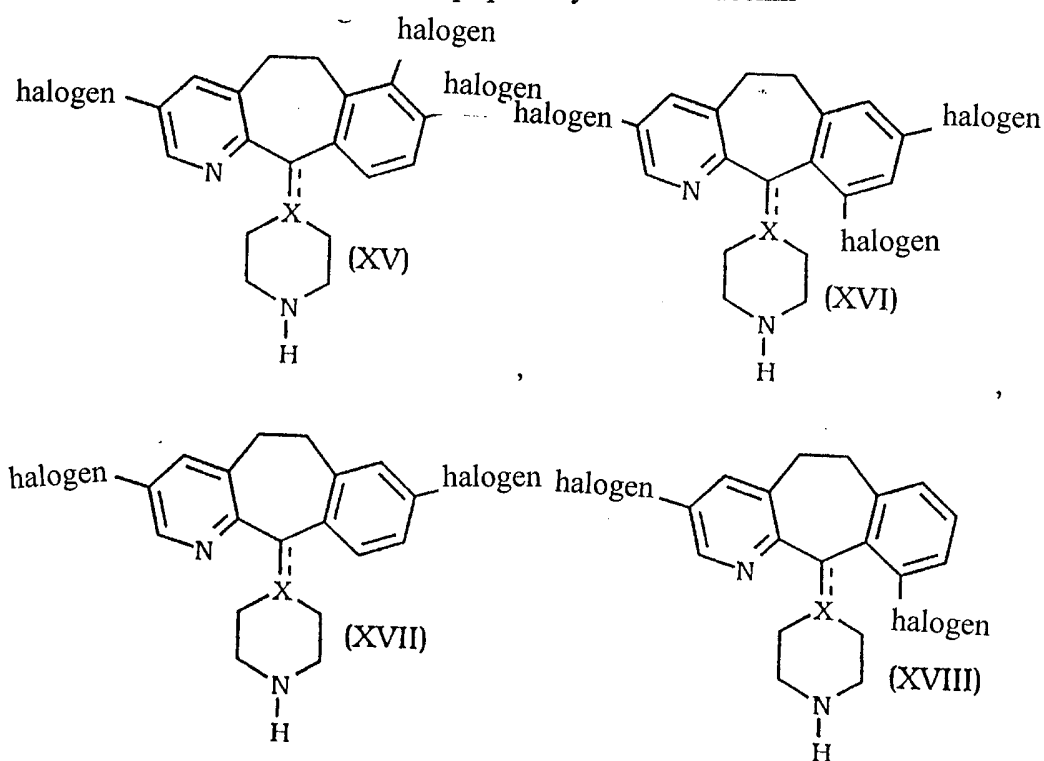
Sloučeniny XI až XIV mohou být jednotlivě přeměněny na sloučeniny III až IV, metodami známými v oboru.

U výše zobrazených sloučenin představuje přerušovaná čára (---) volitelnou vazbu a X představuje CH, když tato volitelná vazba chybí, a C, když je tato volitelná vazba přítomna. N-O intermediáty se poté nechají dále reagovat, aby vznikly sloučeniny tohoto vynálezu.

Odborníci v oboru ocení, že tato oxidační reakce může být provedena u racemických směsí a izomery mohou být poté odděleny známými technikami, nebo mohou být izomery nejdříve odděleny a poté oxidovány na odpovídající N-oxidy

Odborníci v oboru pochopí, že, když je prováděna oxidační reakce u sloučenin, majících v C-11 piperidinového kruhu IV dvojnou vazbu (např. sloučeniny 5.1, 6.1, 9.1 apod.), je upřednostňováno vyvarování se přebytku kyseliny m-chloperoxybenzoové. V těchto reakcích by přebytek kyseliny m-chloperoxybenzoové mohl způsobit oxidaci dvojně vazby v pozici C-11.

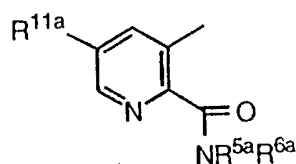
Intermediátové sloučeniny VII, VIII, IX a X jsou připraveny metodami známými v oboru, např. metodami, popsány v WO 95/10516, v U.S. 5 151 423, a těmi, popsány níže. Například sloučeniny VII až X mohou být jednotlivě připraveny reakcí sloučenin



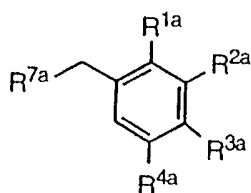
s $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCOC}\text{Cl}$ a Et_3N v nějakém inertním rozpouštědle (např. CH_2Cl_2).

Intermediátové sloučeniny XV, XVI, XVII a XVIII, kde je pozice C-3 pyridinového kruhu tricyklické struktury substituována bromem, mohou být také připraveny postupem, obsahujícím následující kroky :

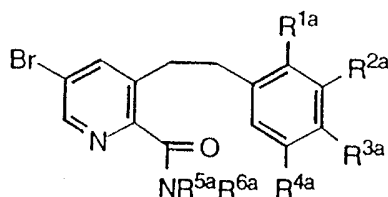
(a) reakci amidu vzorce



kde R^{11} je Br, R^5 je vodík a R^6 je C_1 - C_6 -alkyl, aryl nebo heteroaryl; R^{5a} je C_1 - C_6 -alkyl, aryl nebo heteroaryl a R^{6a} je vodík; R^{5a} a R^{6a} jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující C_1 - C_6 -alkyl a aryl; nebo R^{5a} a R^{6a} , společně s dusíkovým atomem, na který jsou vázány, vytváří kruh, obsahující 4 až 6 uhlíkových atomů nebo obsahuje 3 až 5 uhlíkových atomů a jednu heteroskupinu, vybranou ze skupiny, obsahující -O- a -NR^{9a}-, kde R^{9a} je H, C_1 - C_6 -alkyl nebo fenyl; se sloučeninou vzorce

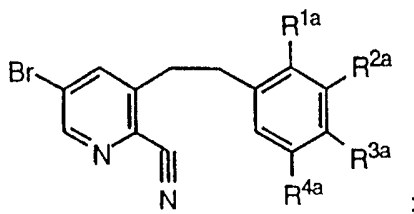


kde R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} a R^{4a} jsou nezávisle vybrány ze skupiny, obsahující vodík a halogen, a R^{7a} je Cl nebo Br, v přítomnosti nějaké silné báze, za získání sloučeniny vzorce



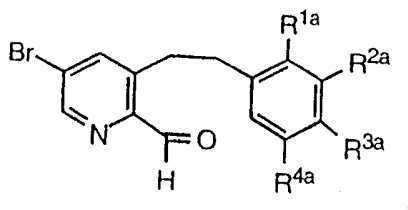
(b) reakci sloučeniny z kroku (a) s

(i) POCl₃ za získání kyanosloučeniny vzorce

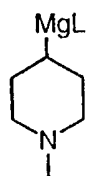


nebo

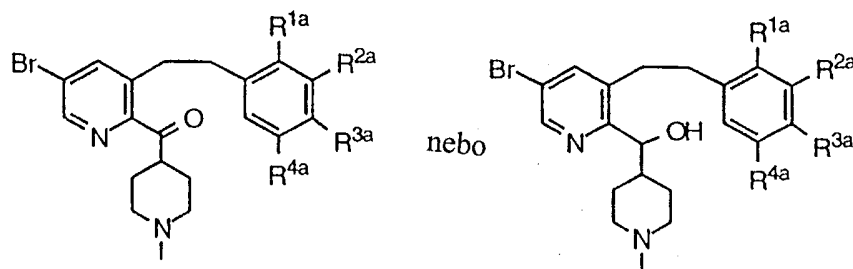
(ii) DIBALH za získání aldehydu vzorce



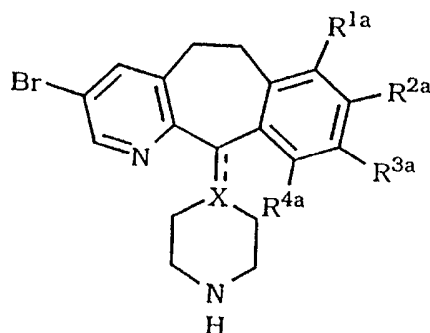
(c) reakci této kyanosloučeniny nebo tohoto aldehydu s derivátem piperidinu vzorce



kde L je odštěpovaná skupina, vybraná ze skupiny, obsahující Cl a Br, za získání buď ketonu nebo alkoholu vzorce :



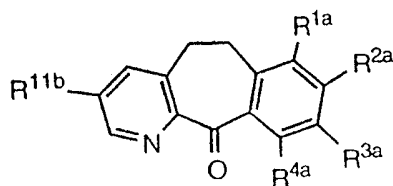
(d) (i) cyklizaci tohoto ketonu $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, za získání sloučeniny vzorce



kde přerušovaná čára představuje dvojnou vazbu; nebo

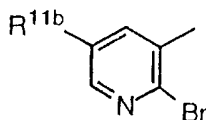
(d) (ii) cyklizaci tohoto alkoholu kyselinou polyfosforečnou za získání intermediátové sloučeniny, kde přerušovaná čára představuje jednoduchou vazbu.

Způsoby pro přípravu těchto intermediátových sloučenin popsané v WO 95/10516, U.S. 5 151 423 a popsané níže, využívají tricyklického ketonového intermediátu. Takového intermediátu vzorce

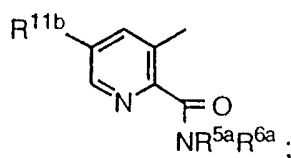


kde R^{11b} , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} a R^{4a} jsou nezávisle vybrány ze skupiny, obsahující vodík a halogen, může být připraven pomocí následujícího postupu, který zahrnuje :

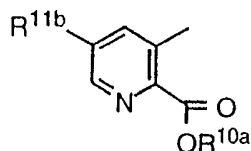
(a) reakci sloučeniny vzorce



(i) s aminem vzorce $\text{NHR}^{5a}\text{R}^{6a}$, kde R^{5a} a R^{6a} jsou definovány ve výše uvedeném postupu; v přítomnosti paladiového katalyzátoru a oxidu uhličitého, za získání amidu vzorce

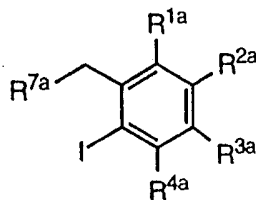


(ii) s alkoholem vzorce $R^{10a}OH$, kde R^{10} je nižší C_1 - C_6 -alkyl nebo C_3 - C_6 -cykloalkyl, v přítomnosti paladiového katalyzátoru a oxidu uhličitého, za získání esteru vzorce

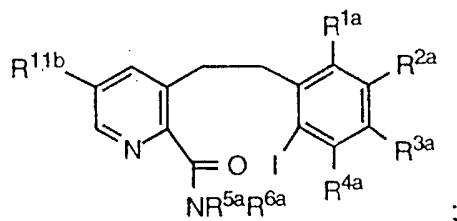


a dále reakci tohoto esteru s aminem vzorce $NHR^{5a}R^{6a}$, za získání amidu;

(b) reakci tohoto amidu s benzylovou sloučeninou, substituovanou iodem, vzorce

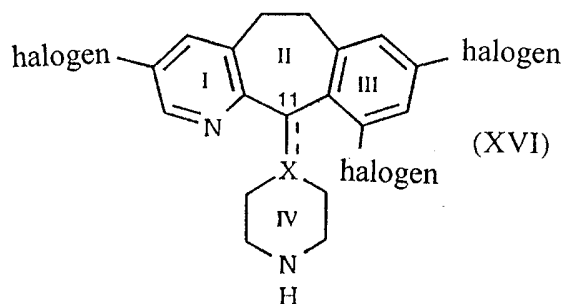


kde R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} a R^{7a} jsou definovány výše, v přítomnosti silné báze, za získání sloučeniny vzorce



(c) cyklizaci sloučeniny kroku (b) činidlem vzorce $R^{8a}MgL$, kde R^{8a} je C_1 - C_6 -alkyl, aryl nebo heteroaryl a L je Br nebo Cl, kde se před cyklizací sloučeniny, kde je R^{5a} a R^{6a} vodík, nechají reagovat s vhodnou N-blokující skupinou.

(+)-Izomery sloučenin vzorce XVI



kde X je CH mohou být připraveny vyšší enantioselektivitou, za použití postupu, který obsahuje enzymem katalyzovanou transesterifikaci. Přednostně se racemická sloučenina vzorce XVI, kde X je C a dvojná vazba je přítomna, nechá reagovat s enzymem, jako je ToYobo LIP-300 a nějakým acylačním činidlem, jako je trifluoethylisobutyrate; výsledný (+)-amid je poté hydrolyzován, například refluxováním s nějakou kyselinou, jako je H_2SO_4 , za získání odpovídajícího opticky obohaceného (+)-izomeru, kde X je CH.

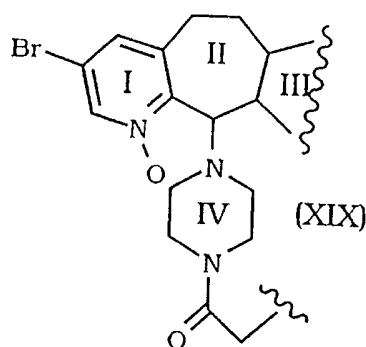
Alternativně je racemická sloučenina vzorce XVI, kde X je C a dvojná vazba je přítomna, nejdříve redukována na odpovídající racemickou sloučeninu vzorce XVI, kde X je CH, a poté se na ní působí enzymem (Toyobo LIP-300) a nějakým acylačním činidlem, jak jest popsáno výše, za získání (+)-amidu, který je hydrolyzován, za získání odpovídajícího opticky obohaceného (+)-izomeru.

Sloučenina příkladu 21 je získána v krystalickém stavu. Odborníci v oboru pochopí, že sloučeniny, získané v amorfním stavu, mohou být získány v krystalickém stavu krystalizací amorfních látek z rozpouštědel nebo směsí rozpouštědel, jako je aceton, diethylether, ethylacetát, ethanol, 2-propanol, terc.-butylether, voda apod, podle postupů, v oboru dobře známých.

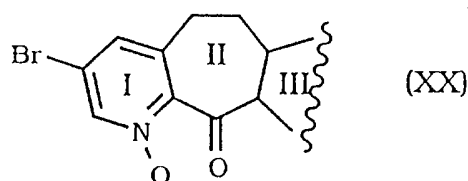
Odborníci v oboru také pochopí, že racemická směs sloučeniny 11.0 může být vytvořena podle níže popsaných postupů. Například, pro přípravu sloučeniny 11.0 může být použit intermediát příkladu 6.

Příprava piperazinových sloučenin

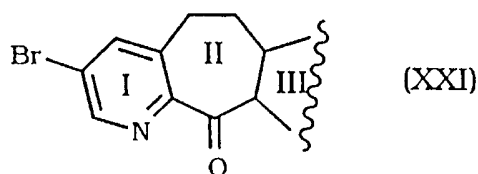
Sloučeniny tohoto vynálezu, mající piperazinový kruh



mohou být připraveny z tricyklického ketonu :

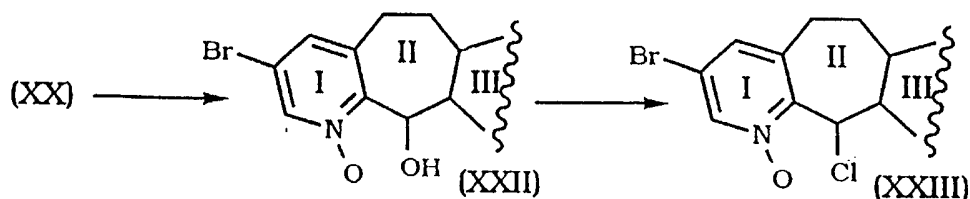


Keton XX může být připraven oxidací odpovídající pyridylové sloučeniny :

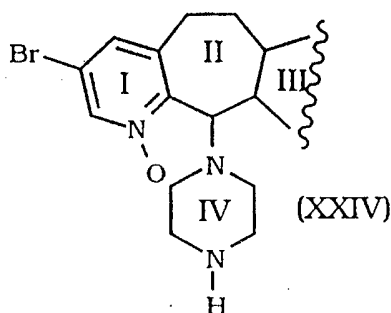


kyselinou m-chlorperoxybenzoovou

Keton XX může být přeměněn na odpovídající C-11-hydroxysloučeninu, která může být přeměněna na odpovídající sloučeninu s chlorem v pozici C-11.



Sloučenina XXIII může poté reagovat s piperazinem za vzniku tohoto intermediátu :



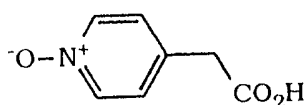
Intermediát XXIV může poté reagovat s těmi činidly, která poskytnou požadovaný konečný produkt.

Výše uvedené reakce jsou v oboru dobře známé a jsou objasněny v následujících příkladech.

Následující příklady mají objasňovat tento nárokovaný vynález a neměly by být chápány jako omezující popis nebo tento nárokovaný vynález.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1



Krok A:



Smíchejte 10 g (60,5 mmol) ethyl-4-pyridylacetátu a 120 ml bezvodého CH_2Cl_2 při $-20\text{ }^\circ\text{C}$, přidejte 10,45 g (60,5 mmol) MCPBA a míchejte při $-20\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 1 hodiny a poté při $25\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 67 hodin. Přidejte dalších 3,48 g (20,2 mmol) MCPBA a míchejte při $25\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 24 hodin. Zřeďte CH_2Cl_2 a promyjte nasyceným NaHCO_3 (vodným) a poté vodou. Vysušte pomocí MgSO_4 , zahustěte ve vakuu a chromatografujte (silikagel, 2%-5,5% (10% NH_4OH v MeOH)/ CH_2Cl_2) za získání 8,12 g produktu.

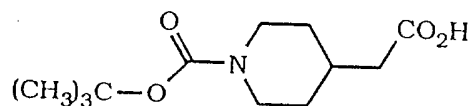
Hmot. spektr.: $\text{MH}^+ = 182,15$

Krok B:



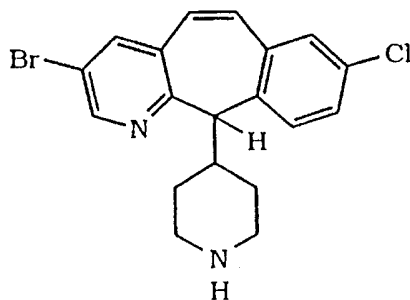
Smíchejte 3,5 g (19,3 mmol) produktu kroku A, 17,5 ml EtOH a 96,6 ml 10% NaOH (vodného) a tuto směs zahřívejte při $67\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 2 hodin. Přidáním 2 N HCl (vodné) a upravte pH na 2,37 a zahustěte ve vakuu. Přidejte 200 ml bezvodého EtOH, přefiltrujte přes celite® a filtrační koláč promyjte bezvodým EtOH (2x50 ml). Zahustěte smíchané filtráty ve vakuu za získání 2,43 g cílové sloučeniny.

Příklad 2

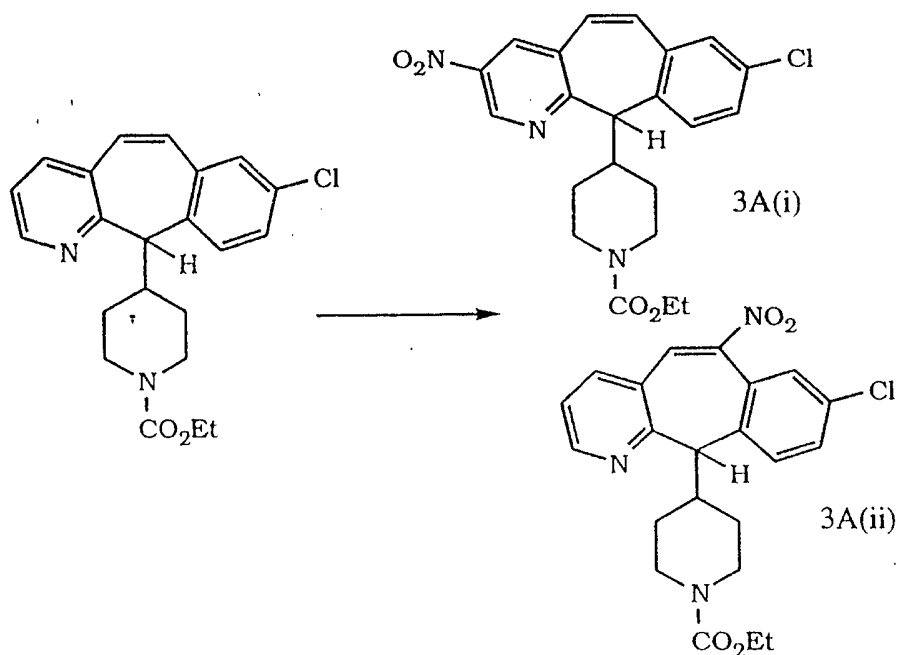


Cílová sloučenina byla připravena postupem, popsáním v PCT International Publication No. WO95/10516

Příklad 3



Krok A:

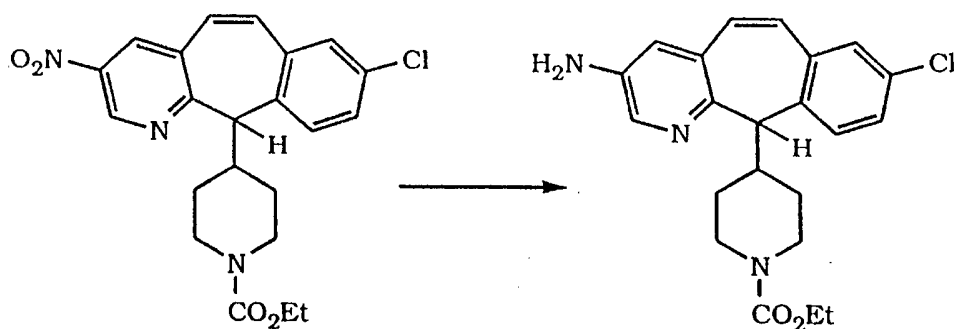


Smíchejte 14,95 g (39 mmol) 8-chlor-11-(1-ethoxykarbonyl-4-piperidinyl)-11H-benzo [5,6]cyklohepta[1,2-b]-pyridinu a 150 ml CH_2Cl_2 , poté přidejte 13,07 (42,9 mmol) $(\text{nBu})_4\text{NNO}_3$ a tuto směs ochlaďte na 0 °C. Pomalu (po kapkách), po dobu 1,5 hodiny, přidávejte roztok 6,09 ml (42,9 mmol) TFAA v 20 ml CH_2Cl_2 . Směs udržujte přes noc v 0 °C a poté ji postupně promyjte nasyceným NaHCO_3 (vodným), vodou a roztokem NaCl . Tento organický roztok vysušte pomocí Na_2SO_4 , zahustěte ve vakuu a chromatografujte (silikagel, EtOAc/hexanový gradient) za získání 4,32 g a 1,90 g dvou produktů 3A(i) a 3A(ii).

Hmot. spektr. pro sloučeninu 3A(i) : $\text{MH}^+ = 428,2$.

Hmot. spektr. pro sloučeninu 3A(ii) : $\text{MH}^+ = 428,3$.

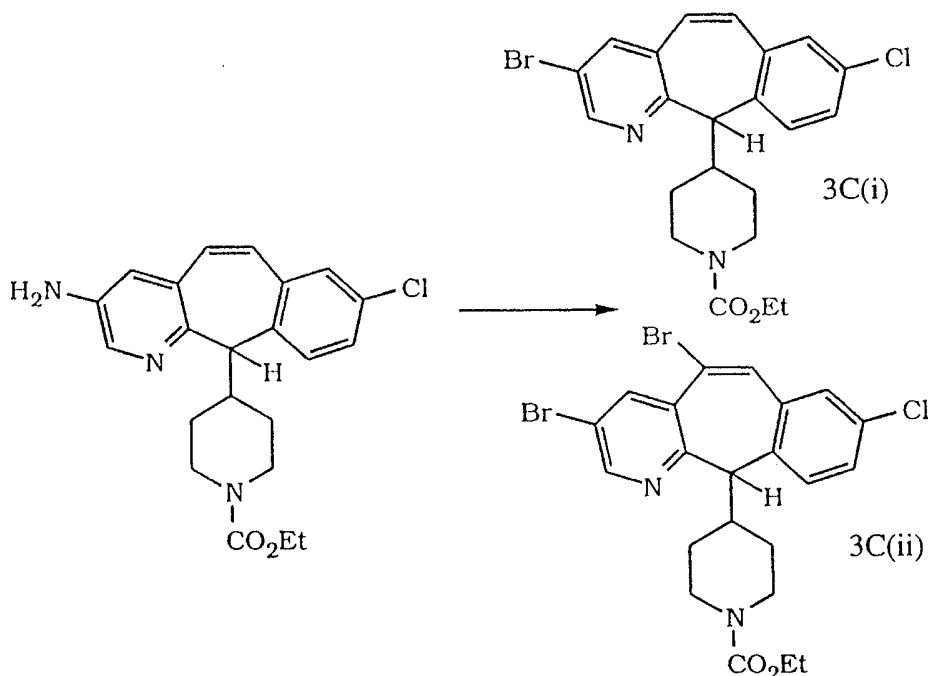
Krok B:



Smíchejte 22 g (51,4 mmol) produktu 3A(i) kroku A, 150 ml 85% EtOH (vodného), 25,85 g (0,463 mol) Fe prášku a 2,42 g (21,8 mmol) CaCl_2 a zahřívajte přes noc pod zpětným chladičem. Přidejte 12,4 g (0,222 mol) Fe prášku a 1,2 g (10,8 mmol) CaCl_2 ml a zahřívajte pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Přidejte dalších 12,4 g (0,222 mol) Fe prášku a 1,2 g (10,8 mmol) CaCl_2 ml a zahřívajte pod zpětným chladičem po dobu dalších 2 hodin. Tuto horkou směs přefiltrujte přes celite®, tento celite® promyjte 50 ml horkého EtOH a filtrát zahustěte ve vakuu. Přidejte 100 ml bezvodého EtOH, zahustěte a chromatografujte (silikagel, MeOH/ CH_2Cl_2 gradient) za získání 16,47 g produktu.

$\text{MH}^+ = 398$.

Krok C:



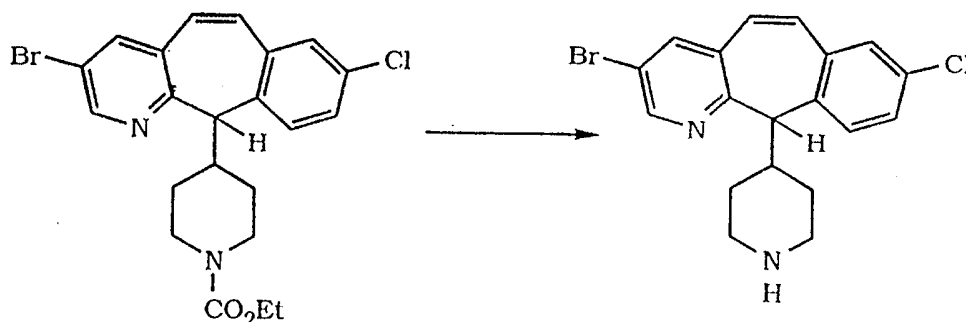
Smíchejte 16,47 g (41,4 mmol) produktu kroku B a 150 ml 48% HBr (vodné) a ochlaďte na $-3\text{ }^\circ\text{C}$. Pomalu (po kapkách) přidejte 18 ml bromu, poté pomalu (po kapkách) přidejte roztok

8,55 g (0,124 mmol) NaNO_2 v 85 ml vody. Míchejte po dobu 45 minut při -3 až 0°C a poté upravte pH na 10, přidáním 50% NaOH (vodného). Extrahujte EtOAc , extrakty promyjte roztokem NaCl a vysušte je pomocí Na_2SO_4 . Zahustěte a chromatografujte (silikagel, EtOAc /hexanový gradient) za získání 10,6 g a 3,28 g dvou produktů 3C(i) a 3C(ii).

Hmot. spektr. pro sloučeninu 3C(i) : $\text{MH}^+ = 461,2$.

Hmot. spektr. pro sloučeninu 3C(ii) : $\text{MH}^+ = 539$.

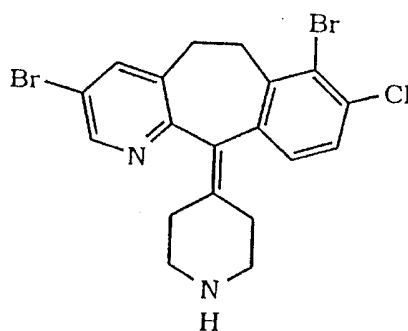
Krok D:



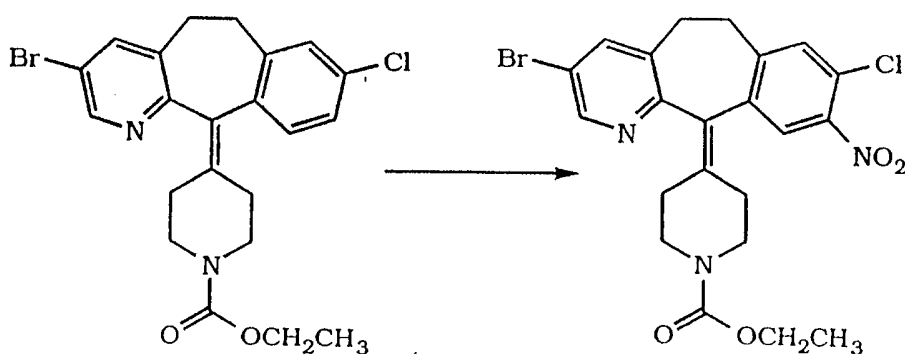
Hydrolyzujte produkt 3C(i) kroku C rozpuštěním v koncentrované HCl a zahřátím na asi 100°C na dobu 16 hodin. Směs ochlaďte a poté ji neutralizujte 1 M NaOH (vodným). Extrahujte CH_2Cl_2 , extrakty vysušte pomocí MgSO_4 , přefiltrujte je a zahustěte ve vakuu za získání cílové sloučeniny

Hmot. spektr.: $\text{MH}^+ = 466,9$

Příklad 4



Krok A:



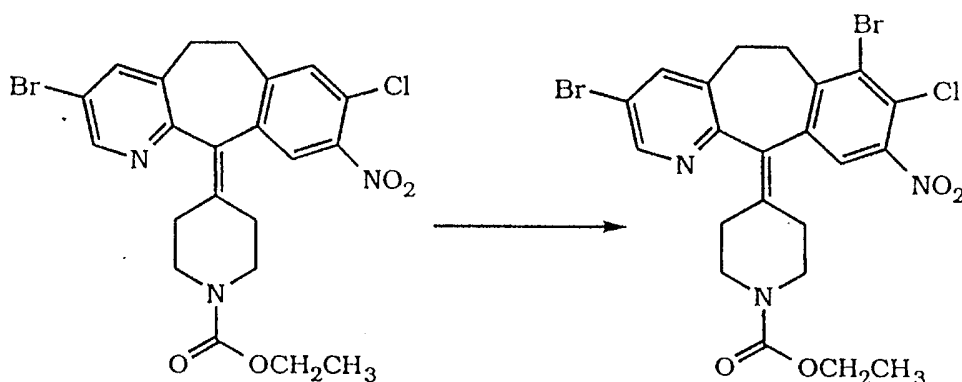
Smíchejte 25,86 g (55,9 mmol) ethylesteru kyseliny 4-(8-chlor-3-brom-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]-pyridin-11-yliden)-1-piperidin-1-karboxylové a 250 ml koncentrované H_2SO_4 při $-5\text{ }^\circ\text{C}$, poté přidejte 4,8 g (56,4 mmol) NaNO_3 a míchejte po dobu 2 hodin. Tuto směs přilijte k 600 g ledu a alkalizujte ji přidáním koncentrovaného NH_4OH (vodného). Směs přefiltrujte a promyjte 300 ml vody, poté extrahujte 500 ml CH_2Cl_2 . Extrakt promyjte 200 ml vody, vysušte jej pomocí MgSO_4 , poté jej přefiltrujte a zahustěte ve vakuu. Chromatografujte (silikagel, $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ gradient) za získání 24,4 g (výtěžek 86 %) produktu.

m. p. = $165\text{--}176\text{ }^\circ\text{C}$, hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 506$ (CI).

Prvková analýza : vypočteno - C-52,13; H-4,17; N-8,29

zjištěno - C-52,18; H-4,51; N-8,16.

Krok B:

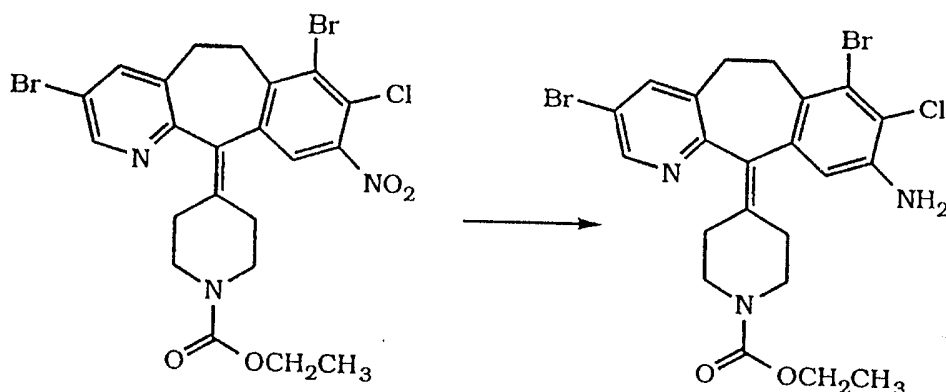


Smíchejte 29 g (40,5 mmol) produktu kroku A a 200 ml koncentrované H_2SO_4 při $20\text{ }^\circ\text{C}$, poté směs ochlaďte na $0\text{ }^\circ\text{C}$. K této směsi přidejte 7,12 (24,89 mmol) 1,3-dibrom-5,5-dimethylhydantoinu a míchejte po dobu 3 hodin při $20\text{ }^\circ\text{C}$. Ochlaďte na $0\text{ }^\circ\text{C}$, přidejte další 1 g (3,5 mmol) dibromhydantoinu a míchejte při $20\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 2 hodin. Tuto směs přilijte k 400 g ledu a zvyšte pH přidáním koncentrovaného NH_4OH (vodného) při $0\text{ }^\circ\text{C}$ a výslednou pevnou látku shromážděte filtrací. Promyjte ji 300 ml vody, suspendujte ve 200 ml acetonu a přefiltrujte, za získání 19,79 g (výtěžek 85,6 %) produktu. m. p. = $236\text{--}237\text{ }^\circ\text{C}$, hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 584$ (CI).

Prvková analýza : vypočteno - C-45,11; H-3,44; N-7,17

zjištěno - C-44,95; H-3,57; N-7,16.

Krok C:



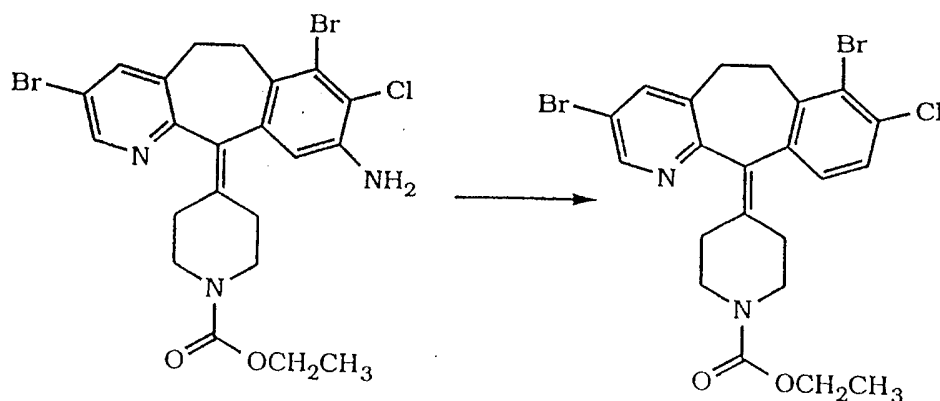
Smíchejte 25 g (447 mmol) Fe náplní, 10 g (90 mmol) CaCl₂ a suspenzi 20 g (34,19 mmol) produktu kroku B v 700 ml směsi EtOH/voda (90 : 10) při 50 °C. Tuto směs zahřívejte pod zpětným chladičem přes noc, přefiltrujte ji přes celite® a filtrační koláč promyjte 2x200 ml horkého EtOH. Spojte filtrát a promytí a zahustěte ve vakuu. Extrahujte 600 ml CH₂Cl₂, promyjte 300 ml vody a vysušte pomocí MgSO₄. Přefiltrujte a zahustěte ve vakuu., poté chromatografujte (silikagel, 30 EtOAc/CH₂Cl₂) za získání 11,4 g (výtěžek 60 %) produktu. m.p. = 211-212 °C

hmot. spektr. : MH⁺ = 554 (Cl).

Prvková analýza : vypočteno - C-47,55; H-3,99; N-7,56

zjištěno - C-47,45; H-4,31; N-7,49.

Krok D:



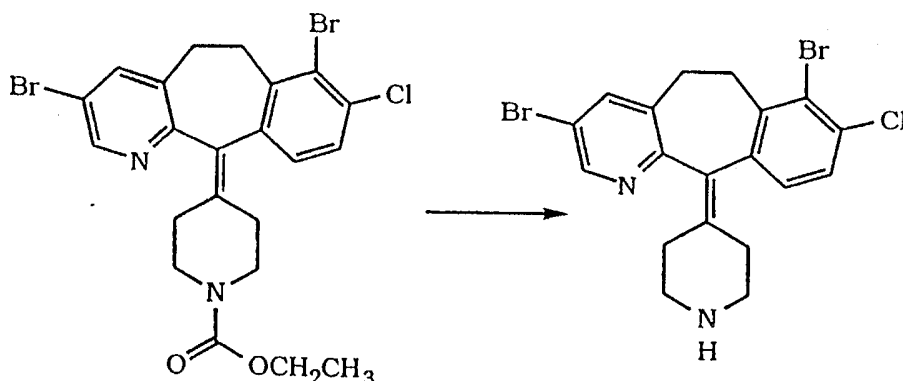
Pomalou (po částech) přidávejte 20 g (35,9 mmol) produktu kroku C k roztoku 8 g (116 mmol) NaNO₂ ve 120 ml koncentrované HCl (vodné) při -10 °C. Výslednou směs míchejte při 0 °C po dobu 2 hodin, poté pomalu (po kapkách) při 0 °C, po dobu 1 hodiny, přidávejte 150 ml (1,44 mol) 50% H₃PO₄. Tuto směs míchejte při 0 °C po dobu 3 hodin, poté ji přilijte k 600 g ledu a alkalizujte přidáním koncentrovaného NH₄OH (vodného). Extrahujte 2 x 300 ml CH₂Cl₂, extrakty vysušte pomocí MgSO₄, poté přefiltrujte a zahustěte ve vakuu. Chromatografujte (silikagel, 25% EtOAc/hexan) za získání 13,67 g (výtěžek 70 %) produktu. m. p. = 163-165 °C,

hmot. spektr. : $MH^+ = 539$ (Cl).

Prvková analýza : vypočteno - C-48,97; H-4,05; N-5,22

zjištěno - C-48,86; H-3,91; N-5,18.

Krok E:

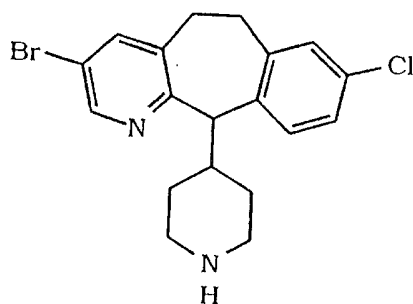


Smíchejte 6,8 g (12,59 mmol) produktu kroku D a 100 ml koncentrované HCl (vodné) a míchejte přes noc při 85 °C. Tuto směs ochlaďte, nalijte ji na 300 g ledu a alkalizujte přidáním koncentrovaného NH_4OH (vodného). Extrahujte 2 x 300 ml CH_2Cl_2 , extrakty poté vysušte pomocí $MgSO_4$. Přefiltrujte a zahustěte ve vakuu, poté chromatografujte (silikagel, 10% MeOH/EtOAc + 2% NH_4OH (vodný)) za získání 5,4 (výtěžek 92 %) produktu. m. p. = 172-174 °C, hmot. spektr. : $MH^+ = 467$.

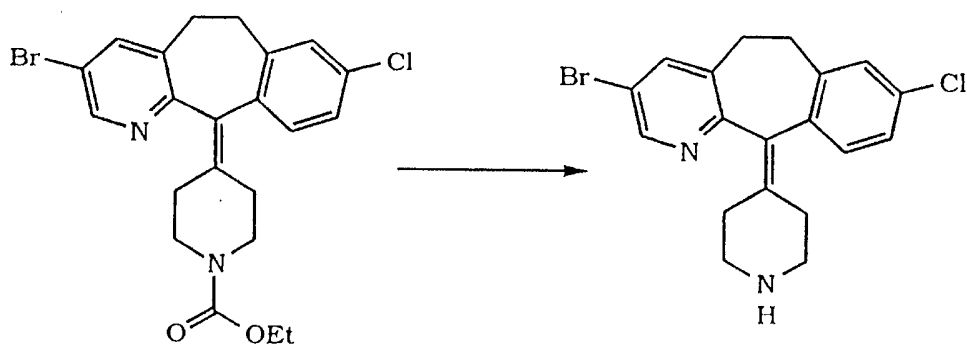
Prvková analýza : vypočteno - C-48,69; H-3,65; N-5,97.

zjištěno - C-48,83; H-3,80; N-5,97.

Příklad 5



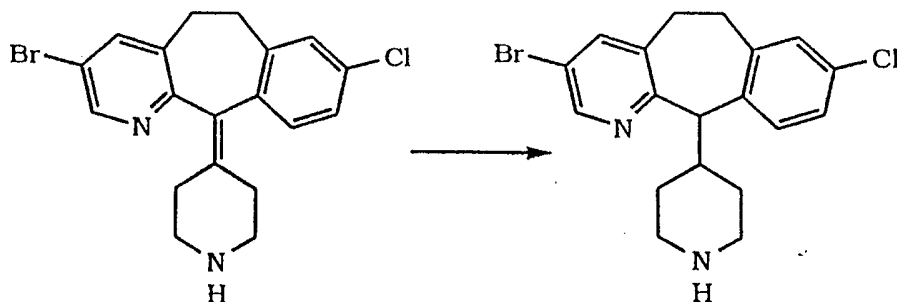
Krok A:



Hydrolyzujte 2,42 g ethylesteru kyseliny 4-(8-chlor-3-brom-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]-pyridin-11-yliden)-1-piperidin-1-karboxylové podle v podstatě stejného postupu, jako je ten, který je popsán v kroku D příkladu 3, za získání 1,39 g (výtěžek 69 %) produktu.

$MH^+ = 389$.

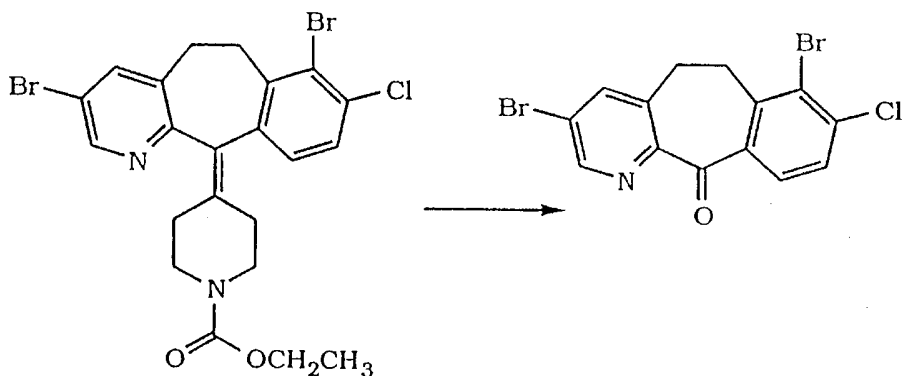
Krok B:



Smíchejte 1g (2,48 mmol) produktu kroku A a 25 ml bezvodého toluenu, přidejte 2,5 ml 1 M DIBAL v toluenu a tuto směs zahřívejte pod zpětným chladičem. Po půl hodině přidejte další 2 ml 1 M DIBAL v toluenu a zahřívejte pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. (Reakce je sledována pomocí TLC, za použití 50% MeOH/CH₂Cl₂ + NH₄OH (bezvodý)). Směs ochlaďte na pokojovou teplotu, přidejte 1 N HCl (vodnou) a míchejte 5 minut. Přidejte 100 ml 1 N NaOH (vodného) a poté extrahujte EtOAc (3 x 150 ml). Extrakty vysušte pomocí MgSO₄, přefiltrujte a zahustěte ve vakuu za získání 1,1 g cílové sloučeniny.

$MH^+ = 391$.

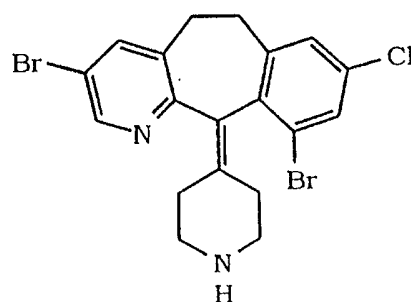
Příklad 6



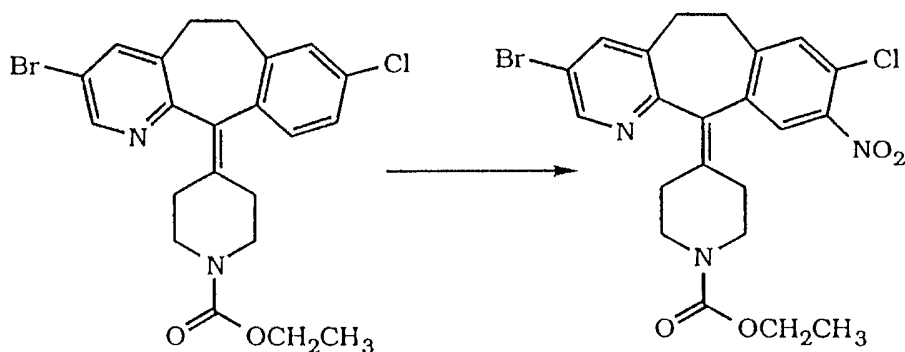
Smíchejte 16,6 (0,03 mol) produktu kroku D příkladu 4 s roztokem (3 : 1) CH₃CN a vody (212,64 ml CH₃CN a 70,8 ml vody) a výslednou suspenzi míchejte přes noc při pokojové

teplotě. Přidejte 32,833 g (0,153 mol) NaIO_4 a poté 0,31 g (2,30 mmol) RuO_2 a míchejte při pokojové teplotě (přidání RuO_2 je doprovázeno exotermní reakcí a zvýšením teploty z 20 °C na 30 °C). Tuto směs míchejte po dobu 1,3 hodiny (teplota asi po 30 min znovu klesne na 25 °C), poté ji přefiltrujte za účelem odstranění pevných látek a ty promyjte CH_2Cl_2 . Filtrát zahustěte ve vakuu a rozpust'te v CH_2Cl_2 . Přefiltrujte za účelem odstranění nerozpustných pevných látek a ty promyjte CH_2Cl_2 . Filtrát promyjte vodou, zahustěte na objem asi 200 ml a promyjte louhem a poté vodou. Extrahujte 6 N HCl (vodnou). Vodný extrakt ochlad'te na 0 °C a pomalu přidávejte 50% NaOH (vodný), za účelem upravení pH na 4, a při tom udržujte teplotu nižší než 30 °C. Extrahujte dvakrát CH_2Cl_2 , vysušte pomocí MgSO_4 a zahustěte ve vakuu. Zbytek suspendujte ve 20 ml EtOH a ochlad'te na 0 °C. Shromážďete výsledné pevné látky filtrací a vysušte je ve vakuu, za získání 7,95 g produktu. ^1H NMR (CDCl_3 , 200 Mhz) : 8,7 (s, 1H); 7,85 (m, 6H); 7,5 (d, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,15 (m, 2H).

Příklad 7



Krok A:



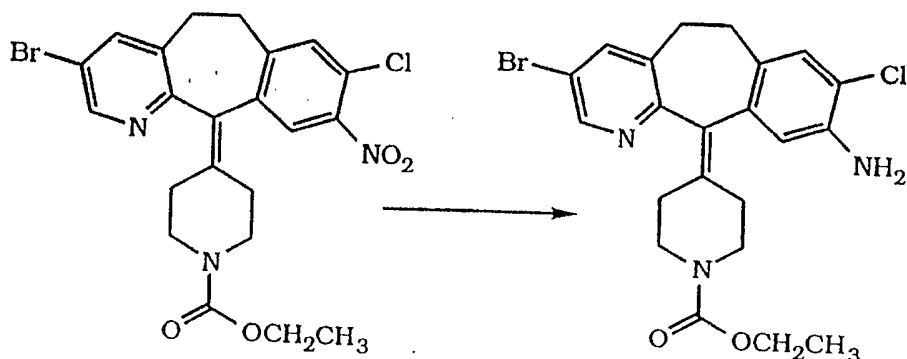
Smíchejte 15 g (38,5 mmol) ethylesteru kyseliny 4-(8-chlor-3-brom-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]-pyridin-11-yliden)-1-piperidin-1-karboxylové a 150 ml koncentrované H_2SO_4 při -5 °C, poté přidejte 3,89 g (38,5 mmol) KNO_3 a míchejte po dobu 4 hodin. Tuto směs přilijte k 3 l ledu a alkalizujte ji přidáním 50% NaOH (vodného). Extrahujte

CH_2Cl_2 , vysušte pomocí MgSO_4 , poté přefiltrujte a zahustěte ve vakuu. Zbytek překrystalizujte z acetonu, za získání 6,69 g produktu.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 Mhz) : 8,5 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,35 (s, 1H); 4,15 (q, 2H); 3,8 (m, 2H); 3,5-3,1 (m, 4H); 3,0-2,8 (m, 2H); 2,6-2,2 (m, 4H); 1,25 (t, 3H).

$\text{MH}^+ = 506$.

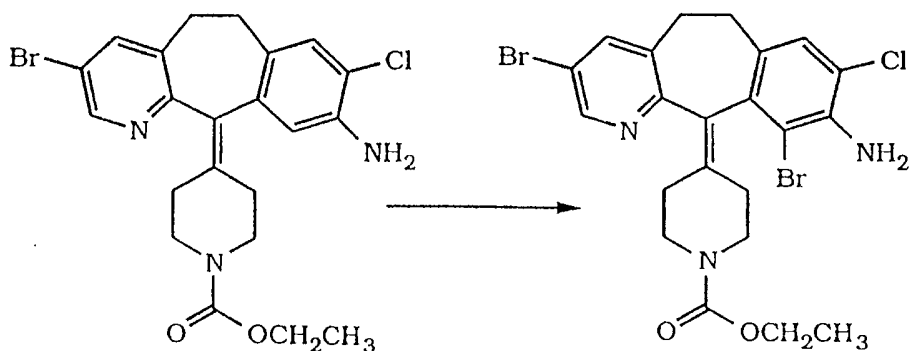
Krok B:



Smíchejte 6,69 g (13,1 mmol) produktu kroku A a 100 ml 85% roztoku EtOH/voda, poté přidejte 0,66 (5,9 mmol) CaCl_2 a 6,56 g (117,9 mmol) Fe a tuto směs zahřívejte přes noc pod zpětným chladičem. Horkou reakční směs přefiltrujte přes celite® a filtrační koláč promyjte horkým EtOH. Filtrát zahustěte ve vakuu za získání 7,72 g produktu.

Hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 476,0$.

Krok C:

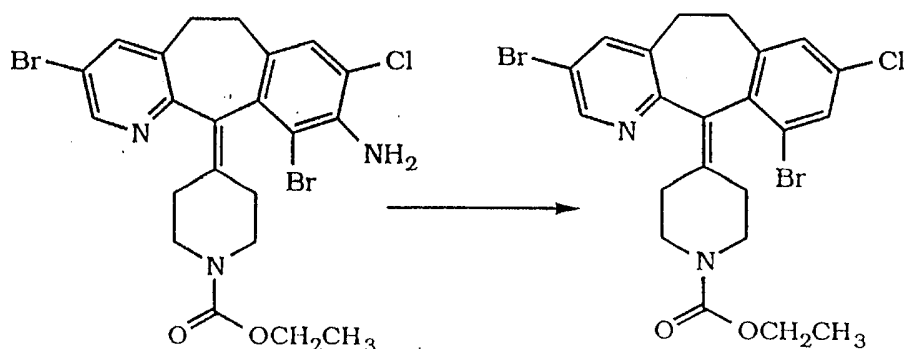


Smíchejte 7,70 g produktu kroku B a 35 ml HOAc, poté přidejte 45 ml roztoku Br_2 v HOAc a tuto směs míchejte přes noc při pokojové teplotě. Přidejte 300 ml 1 N NaOH (vodného), poté 75 ml 50% NaOH (vodného) a extrahujte EtOAc. Extrakt vysušte pomocí MgSO_4 a zahustěte ve vakuu. Chromatografujte (silikagel, 20% EtOAc/hexan) za vzniku 3,47 g produktu (společně s dalšími 1,28 g částečně purifikovaného produktu).

Hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 554$.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mhz) : 8,5 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 4,5 (s, 2H); 4,15 (m, 3H); 3,8 (br s, 2H); 3,4-3,1 (m, 4H); 9-2,75 (m, 1H); 2,7-2,5 (m, 2H); 2,4-2,2 (m, 2H); 1,25 (m, 3H).

Krok D:

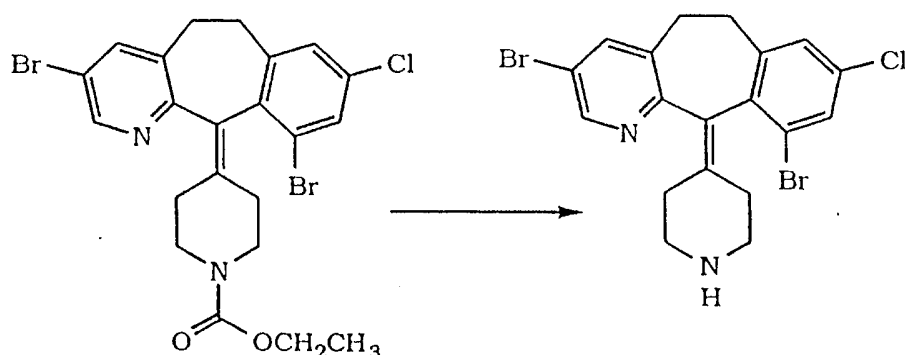


Smíchejte 0,557 g (5,4 g mmol) dusitanu t-butylnatého a 3 ml DMF a tuto směs zahřívajte při 60-70 °C. Pomalu (po kapkách) přidejte směs 2,00 g (3,6 mmol) produktu kroku C a 4 ml DMF, poté směs ochlaďte na pokojovou teplotu. Přidejte dalších 0,64 ml dusitanu t-butylnatého při 40 °C a znovu směs zahřejte na 60-70 °C na dobu 30 min. Ochlaďte na pokojovou teplotu a přilijte tuto směs k 150 ml vody. Extrahujte CH_2Cl_2 , vysušte pomocí MgSO_4 a zahustěte ve vakuu. Chromatografujte (silikagel, 10-20% EtOAc/hexan) za získání 0,74 produktu.

Hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 539$.

^1H NMR (CDCl_3 , 200 Mhz) : 8,52 (s, 1H); 7,5 (d, 2H); 7,2 (s, 1H); 4,15 (q, 2H); 3,9-3,7 (m, 2H); 3,5-3,1 (m, 4H); 3,0-2,5 (m, 2H); 2,4-2,2 (m, 2H); 2,1-1,9 (m, 2H); 1,26 (t, 3H).

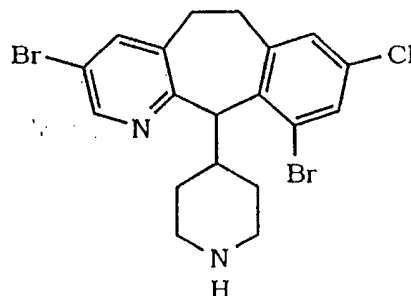
Krok E:



Smíchejte 0,70 g (1,4 mmol) produktu kroku D a 8 ml koncentrované HCl (vodné) a zahřívajte přes noc pod zpětným chladičem. Přidejte 30 ml 1 N NaOH (vodného), poté 5 ml 50% NaOH (vodného) a extrahujte CH_2Cl_2 . Extrakt vysušte pomocí MgSO_4 a zahustěte ve vakuu za získání 0,59 g cílové sloučeniny.

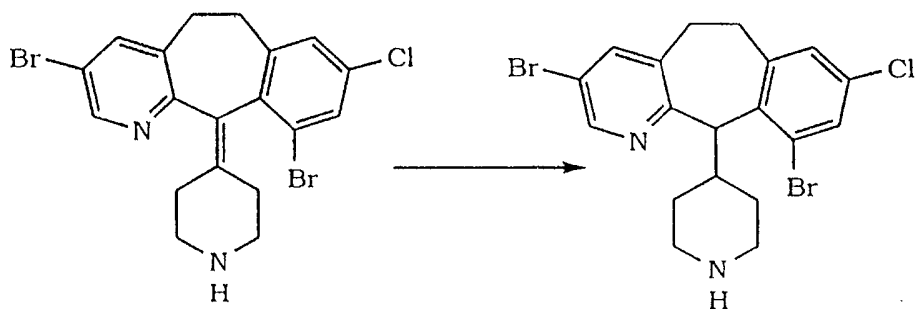
Hmot. spektr. : $MH^+ = 467$. m. p. = 123,9-124,2 °C

Příklad 8



racemická stejně jako (+)- a (-)- enantiomery

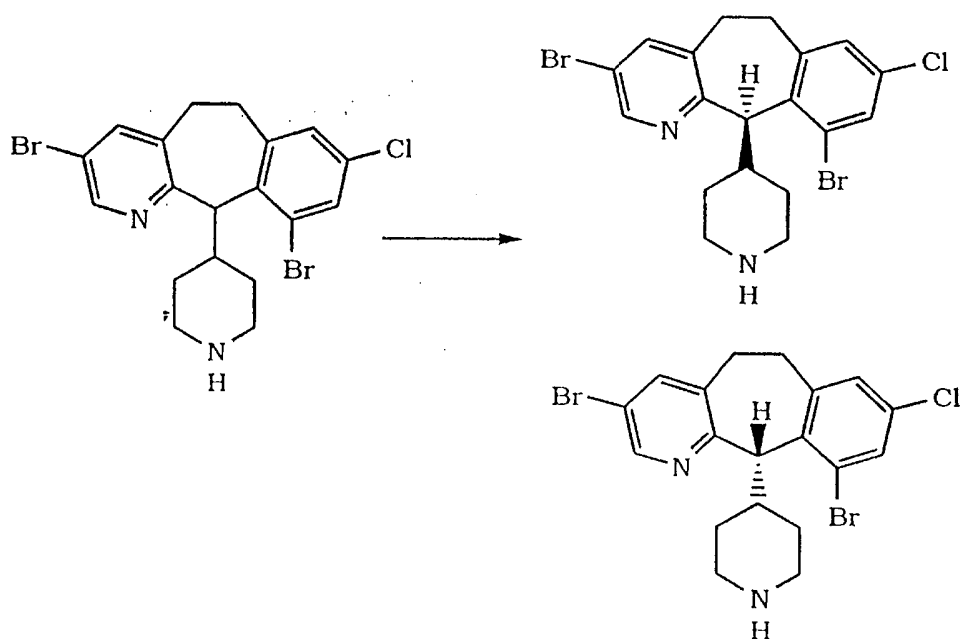
Krok A:



Připravte roztok 8,1 g cílové sloučeniny příkladu 7 v toluenu a přidejte 1 M roztok DIBAL v toluenu. Tuto směs zahřívejte pod zpětným chladičem a pomalu (po kapkách) přidávejte dalších 21 ml 1 M roztoku DIBAL/toluen po dobu 40 min. Reakční směs ochladte na asi 0 °C a přidejte 700 ml 1 M HCl (vodné). Oddělte a odložte organickou fází. Vodnou fází promyjte CH_2Cl_2 a extrakt odložte, poté vodnou fází alkalizujte přidáním 50% NaOH (vodného). Extrahujte CH_2Cl_2 , vysušte pomocí $MgSO_4$ a zahustěte ve vakuu za získání 7,30 g cílové sloučeniny, která je racemickou směsí enantiomerů.

$MH^+ = 469$.

Krok B - oddělení enantiomerů:



Racemická sloučenina kroku B rozdělena preparativní chirální chromatografií (Chiralpack AD, kolona 5 cm X 50 cm, za použití 20% iPrOH/hexanu + 0,2% diethylaminu), za vzniku (+)-enantiomeru a (-)-enantiomeru cílové sloučeniny.

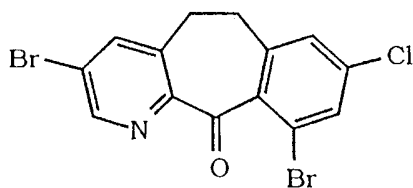
Fyzikálně chemické údaje pro (+)-enantiomer : m. p. = 148,8 °C

Hmot. spektr. : $MH^+ = 469$; $[\alpha]_D^{25} = +65,6^\circ$ (112,93 mg/2 ml MeOH).

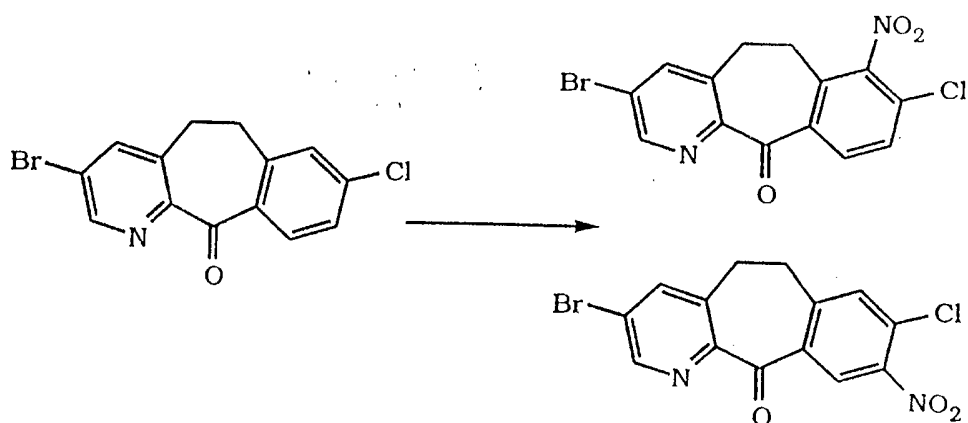
Fyzikálně chemické údaje pro (-)-enantiomer : m. p. = 112 °C

Hmot. spektr. : $MH^+ = 469$; $[\alpha]_D^{25} = -65,2^\circ$ (3,65 mg/2 ml MeOH).

Příklad 9



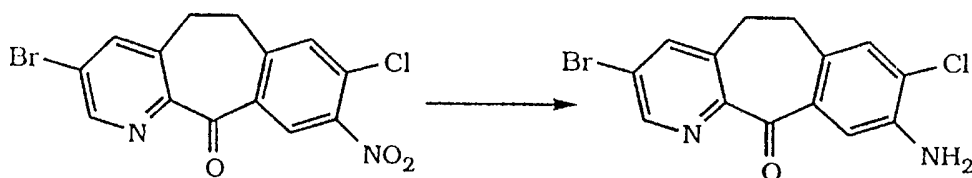
Krok A:



Smíchejte 40 g (0,124 mol) výchozího ketonu a 200 ml H_2SO_4 a ochlad'te na 0 °C. Po dobu 1,5 hodiny přidávejte pomalu 13,78 g (0,136 mol) KNO_3 , poté zahřejte na pokojovou teplotu a míchejte přes noc. Reakční směs zpracujte za použití v podstatě stejného postupu, jako je ten, který byl popsán krok A příkladu 4. Chromatografujte (silikagel, 20%, 30%, 40%, 50% EtOAc/hexan. Poté 100% EtOAc) za získání 28 g 9-nitrosloučeniny, společně s menším množstvím 7-nitrosloučeniny a 19 g směsi 7-nitro- a 9-nitrosloučeniny.

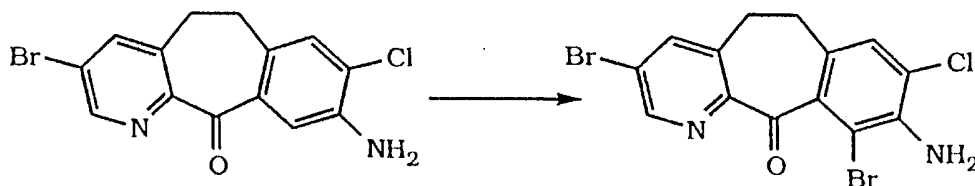
MH^+ (9-nitro) = 367.

Krok B:



Nechte reagovat 28 g (76,2 mmol) a 9-nitrosloučeniny kroku A, 400 ml 85% roztoku EtOH/voda, 3,8 g (34,3 mmol) CaCl_2 a 38,28 g (0,685 mol) Fe, za použití v podstatě stejného postupu, jako je ten, který byl popsán pro krok C příkladu 4, za získání 24 g produktu. MH^+ = 337.

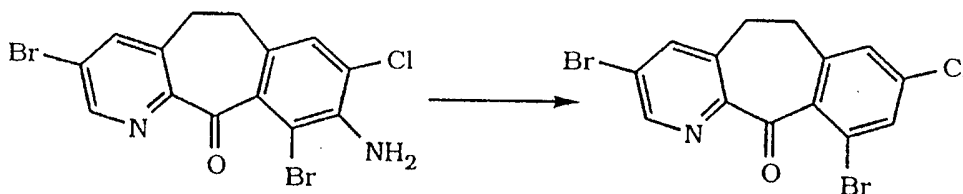
Krok C:



Smíchejte 13 g (38,5 mmol) produktu kroku B, 140 ml HOAc a po dobu 20 min přidávejte pomalu roztok 2,95 ml (57,8 mmol) Br_2 v 10 ml HOAc. Tuto reakční směs míchejte při pokojové teplotě, poté zahustěte ve vakuu. Přidejte CH_2Cl_2 a vodu, poté 50% NaOH (vodným) upravte pH na 8-9. Promyjte organickou fází vodou, poté roztokem NaCl a vysušte pomocí Na_2SO_4 . Zahustěte ve vakuu za získání 11,3 g produktu.

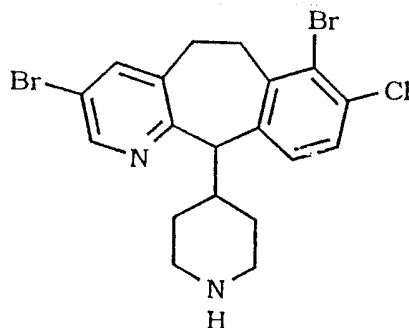
^1H NMR (CDCl_3 , 200 Mhz) : 8,73 (d, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,14 (s, 1H); 4,63 (s, 2H); 3,23-3,15 (m, 2H); 3,07-2,98 (m, 2H).

Krok D:



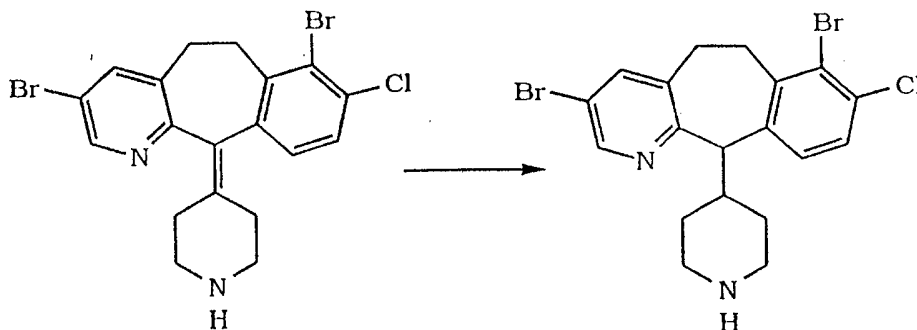
Ochlaďte 100 ml koncentrované HCl (vodné) na 0 °C, poté přidejte 5,61 g (81,4 mmol) NaNO₂ a míchejte po dobu 10 min. Pomalu (po částech) přidejte 11,3 g (27,1 mmol) produktu kroku C a tuto směs míchejte při 0 °C - 3 °C po dobu 2,25 hodin. Pomalu (po kapkách) přidejte 180 ml 50% H₃PO₄ (vodné) a nechte tuto směs stát přes noc při 0 °C. Po dobu 30 minut pomalu (po kapkách) přidávejte 50% NaOH, za účelem upravení pH na 9, poté extrahujte CH₂Cl₂. Extrakt promyjte vodou, poté roztokem NaCl a vysušte pomocí Na₂SO₄. Zahustěte ve vakuu a chromatografujte (silikagel, 2% EtOAc/CH₂Cl₂) za získání 8,6 g produktu. MH⁺ = 399,9
¹H NMR (200 Mhz CDCl₃,) : 8,75 (d, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,21 (d, 1H) a 3,3-3,3 (m, 4H).

Příklad 10



recemická stejně jako (+)- a (-)- enantiomery

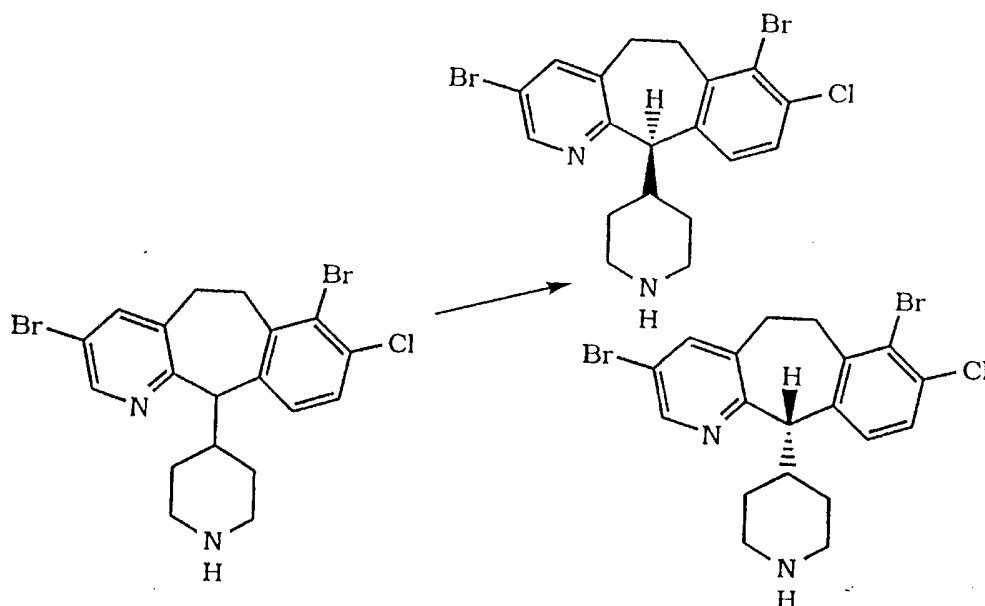
Krok A:



Smíchejte 13 g (33,3 mmol) cílové sloučeniny kroku D příkladu 4 a 300 ml toluenu při 20 °C, poté přidejte 32,5 ml (32,5 mmol) 1 M DIBAL v toluenu. Tuto směs zahřívejte pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny, ochlaďte na 20 °C, přidejte dalších 32,5 ml 1 M roztoku DIBAL a

zahřívajte pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Směs ochlaďte na 20 °C a přilijte ji ke směsi 400 g ledu, 500 ml EtOAc a 300 ml 10% NaOH (vodného). Vodnou vrstvu extrahujte CH_2Cl_2 (3 x 200 ml), organické vrstvy vysušte pomocí MgSO_4 a poté zahustěte ve vakuu. Chromatografujte (silikagel, 12% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ + 4% NH_4OH) za získání 10,4 g cílové sloučeniny jako recemátu. Hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 469$ (FAB). částečná ^1H NMR (CDCl_3 , 400 Mhz,) : 8,38 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,06 (d, 1H) a 3,95 (d, 1H).

Krok B - oddělení enantiomerů:



Racemická sloučenina kroku A byla rozdělena preparativní chirální chromatografií (Chiralpack AD, kolona 5 cm X 50 cm, za použití 5% $i\text{PrOH}$ /hexanu + 0,2% diethylaminu), za získání (+)-enantiomeru a (-)-enantiomeru cílové sloučeniny.

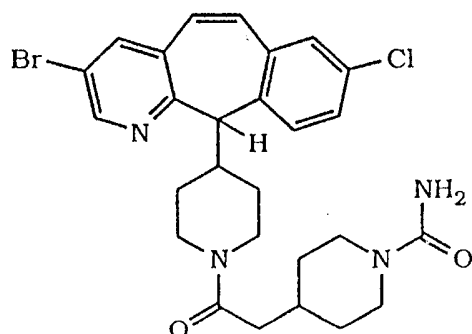
Fyzikálně chemické údaje pro (+)-enantiomer :

Hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 469$ (FABS); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +43,5^\circ$ ($c = 0,402$, EtOH). částečná ^1H NMR (CDCl_3 , 400 Mhz,) : 8,38 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,05 (d, 1H) a 3,95 (d, 1H).

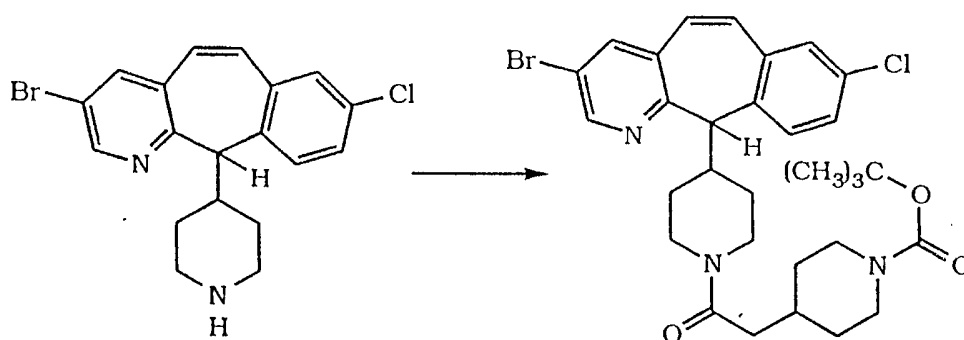
Fyzikálně chemické údaje pro (-)-enantiomer :

Hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 469$ (FAB); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -41,8^\circ$ ($c = 0,328$ EtOH). částečná ^1H NMR (CDCl_3 , 400 Mhz,) : 8,38 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,05 (d, 1H) a 3,95 (d, 1H).

Příklad 11



Krok A:

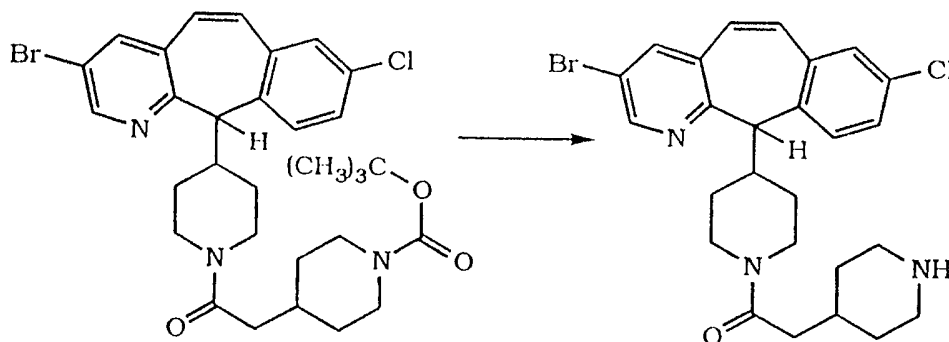


Rozpusťte 1,160 g (2,98 mmol) cílové sloučeniny příkladu 3 ve 20 ml DMF, míchejte při pokojové teplotě a přidejte 0,3914 g (3,87 mmol) 4-methylmorfolinu, 0,7418 g (3,87 mmol) DEC, 0,5229 g (3,87 mmol) HOBt a 0,8795 g (8,37 mmol) kyseliny 1-N-t-butoxykarbonyl-piperidinyl-4-octové. Tuto směs míchejte při pokojové teplotě 2 dny, poté zahustěte ve vakuu a zbytek rozdělte mezi CH_2Cl_2 a vodu. Organickou fází promyjte postupně nasyceným NaHCO_3 (vodným), 10% NaH_2PO_4 (vodným) a roztokem NaCl . Organickou fází vysušte pomocí MgSO_4 , přefiltrujte a zahustěte ve vakuu. Chromatografujte (silikagel, 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ + NH_3) za získání 1,72 g produktu. m. p. = 94,0-94,5 °C, hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 614$.

Prvková analýza : vypočteno - C-60,54; H-6,06; N-6,83.

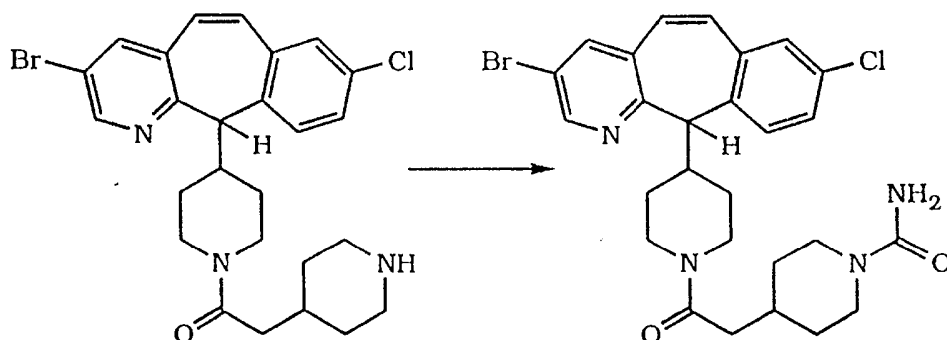
zjištěno - C-59,93,45; H-6,62; N-7,45.

Krok B:



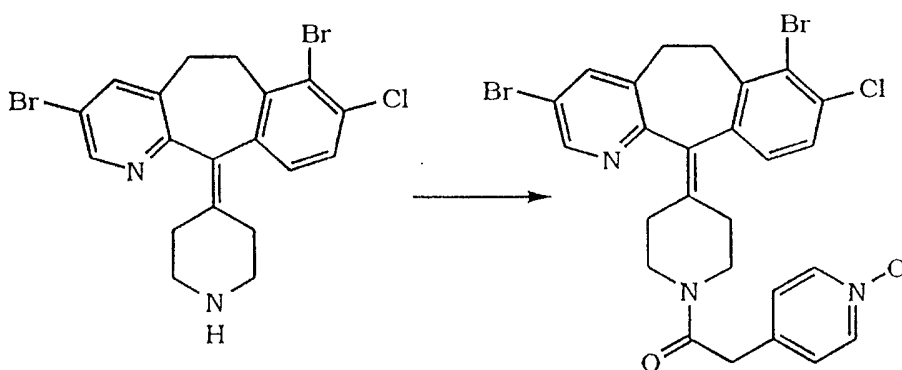
Smíchejte 1,67 g (2,7 mmol) produktu kroku A a 20 ml CH_2Cl_2 a míchejte při 0 °C. Přidejte 20 ml TFA, směs míchejte po dobu 2 hodin, poté alkalizujte 1 N NaOH (vodným). Extrahujte CH_2Cl_2 , organickou fází vysušte pomocí MgSO_4 , přefiltrujte a zahustěte ve vakuu za vzniku 1,16 g produktu. m. p. = 140,2-140,8 °C, hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 514$.

Krok C:



Smíchejte 0,50 g produktu kroku B, 20 ml CH_2Cl_2 a 4,5 ekvivalentů $(\text{CH}_3)_3\text{SiNCO}$ a míchejte při pokojové teplotě po dobu 3 hodin. Tuto směs extrahujte nasyceným NaHCO_3 (vodným) a organickou fází vysušte pomocí MgSO_4 . Přefiltrujte a zahustěte ve vakuu za získání hrubého produktu. Tento hrubý produkt chromatografujte (silikagel, 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ + NH_3) za získání 0,26 g produktu. m. p. = 170,2-170,5 °C, hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 557$.

Příklad 12



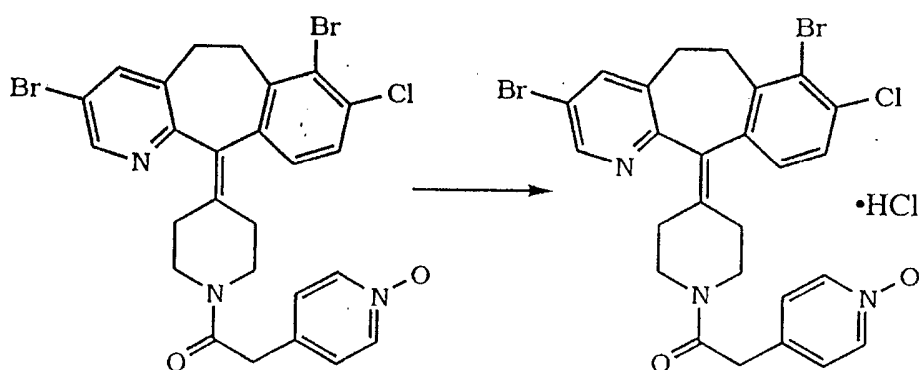
Smíchejte 0,5 g (1,06 mmol) cílové sloučeniny příkladu 4, 0,4 g (2,61 mmol) cílové sloučeniny příkladu 1, 5 ml bezvodého DMF a 0,5 ml (4,53 mmol) 4-methylmorfolinu při 0 °C, poté přidejte 0,6 g (3,12 mmol) DEC a 0,4 g (2,96 mmol) HOBT a tuto směs míchejte přes noc při 20 °C. Zahustěte ve vakuu a extrahujte CH_2Cl_2 (2 X 50 ml). Extrakty promyjte 25 ml vody, vysušte pomocí MgSO_4 , poté zahustěte ve vakuu a chromatografujte (silikagel, 10% MeOH/EtOAc +

2% NH_4OH (vodný)) za získání 0,6 g (výtěžek 93,7 %) cílové sloučeniny. Hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 602$ (FABS); částečná ^1H NMR (CDCl_3 , 300 Mhz) : 8,48 (s, 1H); 8,16 (d, 2H); 7,61 (s, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,18 (d, 2H); 7,04 (d, 1H); 3,71 (s, 2H).

Prvková analýza : vypočteno - C-48,81; H-4,10; N-6,57.

zjištěno - C-49,10; H-3,79; N-6,74.

Příklad 13

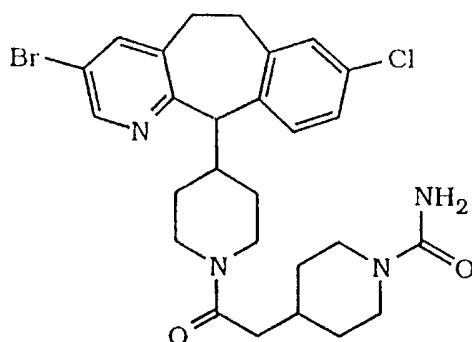


Rozpusťte 5,9 g (9,78 mmol) cílové sloučeniny příkladu 12 v 300 ml $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1 : 5) při 0 °C. Pomalu (po kapkách) přidejte 3 ml 4 N HCl (vodné) a tuto směs míchejte při 0 °C po dobu 5 minut. Přidejte 200 ml Et_2O , shromážděte pevné látky filtrací a promyjte je 50 ml Et_2O . Vysušte je při 20 °C a 0,2 mm Hg za získání 5,9 g (výtěžek 96 %) cílové sloučeniny. Hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 602$ (FABS); částečná ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) : δ 8,66 (d, 2H); 8,51 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,67 (d, 2H); 7,47 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 3,99 (s, 2H).

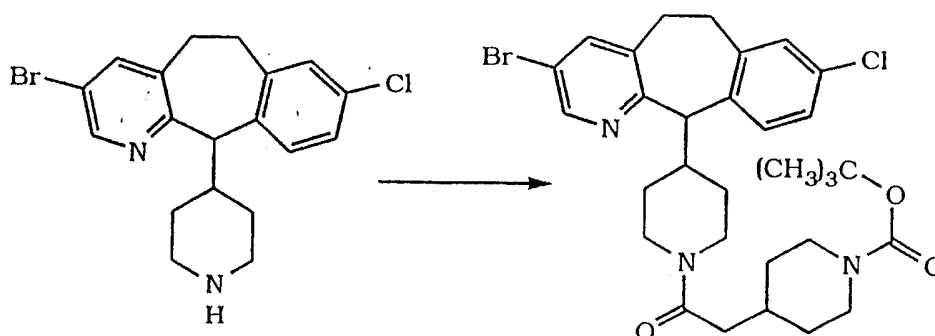
Prvková analýza : vypočteno - C-48,77; H-3,62; N-6,56.

zjištěno - C-48,34; H-3,95; N-6,84.

Příklad 14



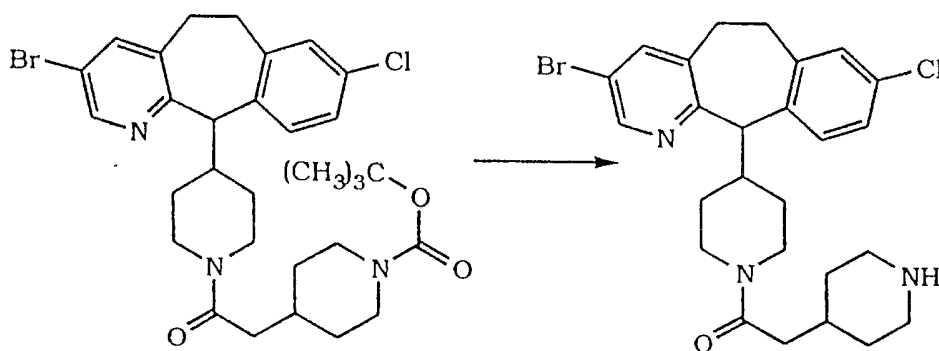
Krok A:



Smíchejte 0,501 g (1,28 mmol) cílové sloučeniny příkladu 5 a 20 ml bezvodého DMF, poté přidejte 0,405 g (1,664 mmol) kyseliny 1-N-t-butoxykarbonylpiperidinyl-4-octové, 0,319 g (1,664 mmol) DEC, 0,225 g (1,664 mmol) HOBT a 0,168 g (1,664 mmol) 4-methylmorpholinu a tuto směs míchejte přes noc při pokojové teplotě. Tuto směs zahustěte ve vakuu a zbytek rozdělte mezi 150 ml CH_2Cl_2 a 150 ml nasyceného NaHCO_3 (vodného). Vodnou fázi extrahujte dalšími 150 ml CH_2Cl_2 . Organickou fázi vysušte pomocí MgSO_4 a zahustěte ve vakuu. Chromatografujte (silikagel, 500 ml hexanu, 1 l 1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ + 0,1% NH_4OH (vodný), poté 1 l 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ + 0,1% NH_4OH (vodný)) za získání 0,575 g produktu.

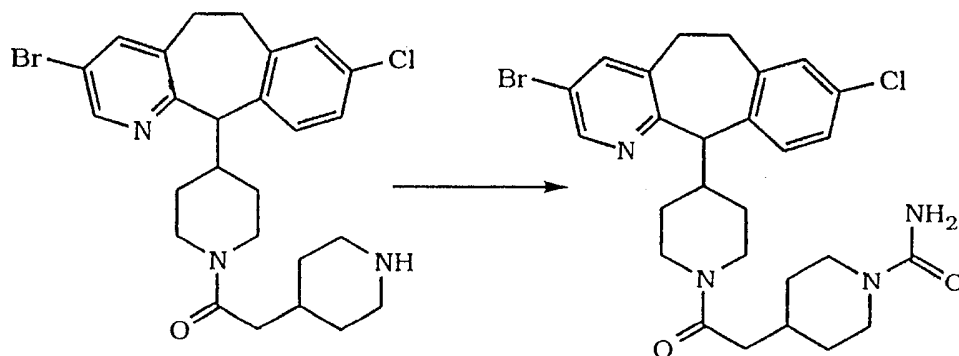
m. p. = 115 °C-125 °C, hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 616$.

Krok B



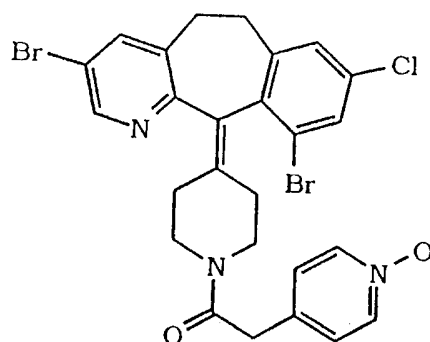
Smíchejte 0,555 g (0,9 mmol) produktu kroku A a 15 ml CH_2Cl_2 a tuto směs ochladte na 0 °C. Přidejte 15 ml TFA a míchejte při 0 °C po dobu 2 hodin. Zahustěte ve vakuu při 40-45 °C a zbytek rozdělte mezi 150 ml CH_2Cl_2 a 100 ml nasyceného NaHCO_3 (vodného). Vodnou vrstvu extrahujte 100 ml CH_2Cl_2 , spojte extrakty a vysušte je pomocí MgSO_4 . Zahustěte ve vakuu za získání 0,47 g produktu. m. p. = 140 °C - 150 °C, hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 516$.

Krok C:



Smíchejte 0,449 g (0,87 mmol) produktu kroku B, 20 ml CH_2Cl_2 a 0,501 g (0,59 mmol) $(\text{CH}_3)_3\text{SiNCO}$ a míchejte přes noc při pokojové teplotě. Přidejte 50-75 ml nasyceného NaHCO_3 (vodného) a míchejte po dobu 0,5 hodiny. Zřeďte CH_2Cl_2 , oddělte vrstvy a vodnou vrstvu extrahujte 2 X 100 ml CH_2Cl_2 . Spojené extrakty vysušte pomocí MgSO_4 a zahustěte ve vakuu. Chromatografujte (silikagel, 500 ml hexanu, 1 l 1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ + 0,1% NH_4OH ; 1 l 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ + 0,2% NH_4OH ; poté 3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ + 0,3% NH_4OH) za získání 0,33 g cílové sloučeniny. m. p. = 145 °C-155 °C, hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 559$.

Příklad 15

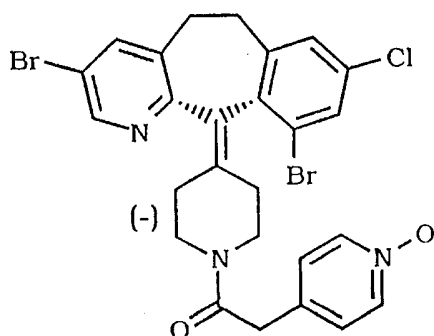


Nechte reagovat cílovou sloučeninu příkladu 7 a cílovou sloučeninu příkladu 1, za použití v podstatě stejného postupu jako je ten, který byl popsán pro příklad 12, za získání 0,25 g cílové sloučeniny, která je racemickou směsí atropisomerů, hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 602$.

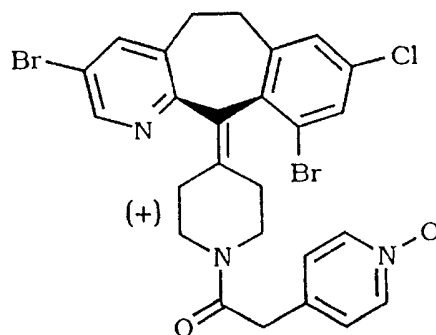
m. p. = 167,2 °C-167,8 °C.

Sůl HCl cílové sloučeniny příkladu 15 je připravena mícháním po dobu 1 hodiny s $\text{HCl}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a poté zahuštěním ve vakuu za vzniku soli.

Příklady 16A a 16B



Příklad 16A



Příklad 16B

Cílová sloučenina příkladu 15 je racemickou směsí atropisomerů. Tyto atropisomery jsou odděleny preparativní chromatografií (HPLC), za použití kolony Chiralpack AD (5 cm X 50 cm) a 40% iPrOH/hexanu +0,2% diethylaminu jako mobilní fáze, za získání jednotlivě (+) a (-)-enantiomerů, příkladu 16B a 16A.

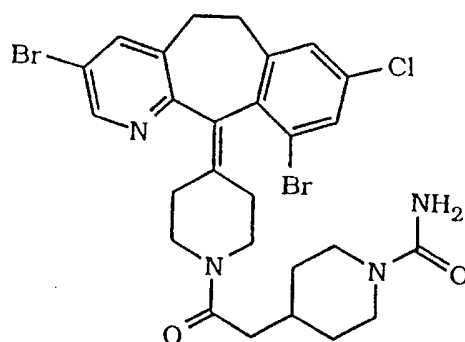
Fyzikálně chemické údaje pro (-)-enantiomer, příklad 16A :

m. p. = 114,2 °C-114,8 °C; $[\alpha]_D^{25} = -154,6^\circ$ (8,73 mg/2 ml MeOH).

Fyzikálně chemické údaje pro (+)-enantiomer, příklad 16B :

m. p. = 112,6 °C-113,5 °C; $[\alpha]_D^{25} = +159,7^\circ$ (10,33 mg/2 ml MeOH).

Příklad 17

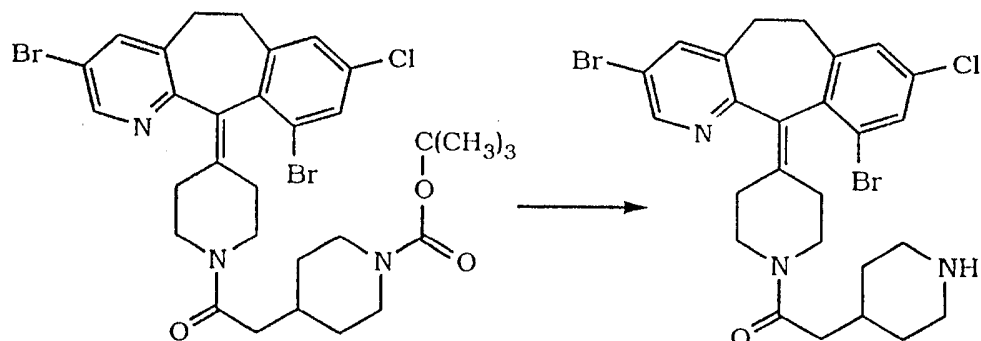


Krok A:

Nechte reagovat 6,0 g (12,8 mmol) cílové sloučeniny příkladu 7 s 3,78 g (16,6 mmol) kyseliny 1-N-t-butoxykarbonyl-piperidiny-4-octové, za použití v podstatě stejných postupů jako jsou ty, které byly popsány pro krok A příkladu 14, za získání 8,52 g produktu. Hmot. spektr. : $MH^+ = 692$ (FAB). 1H NMR ($CDCl_3$, 200 Mhz) : 8,5 (d, 1H); 7,5 (d, 2H); 7,2 (d, 1H); 4,15-3,9 (m, 3H); 3,8-3,6 (m, 1H); 3,5-3,15 (m, 3H); 2,9 (d, 2H); 2,8-2,5 (m, 4H); 2,4-1,8 (m, 6H); 1,8-

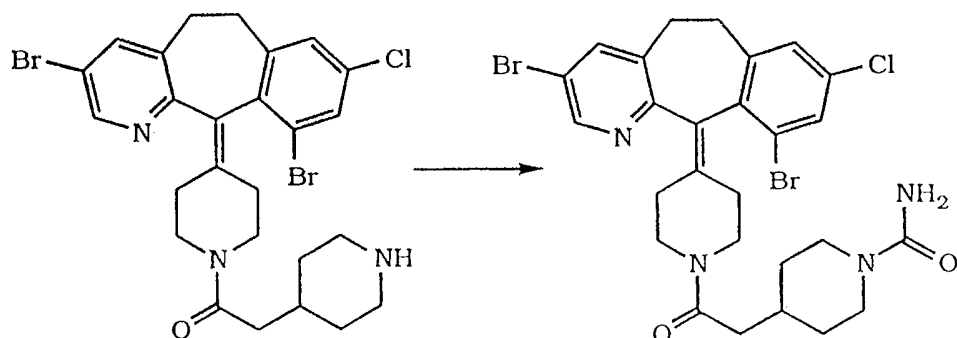
1,6 (br d, 2H); 1,4 (s, 9H); 1,25-1,0 (m, 2H).

Krok B:



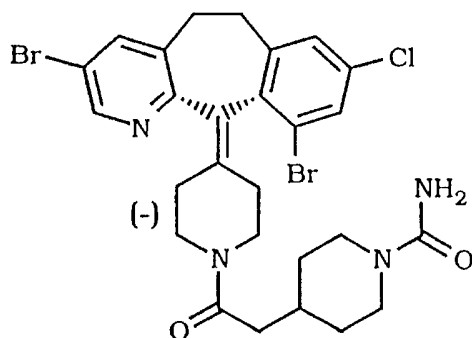
Smíchejte 8,50 g produktu kroku A a 60 ml CH_2Cl_2 , poté ochlaďte na $0\text{ }^\circ\text{C}$ a přidejte 50 ml TFA. Tuto směs míchejte při $0\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 3 hodin, poté přidejte 500 ml 1 N NaOH (vodného) a následně 30 ml 50% NaOH (vodného). Extrahujte CH_2Cl_2 , vysušte pomocí MgSO_4 a zahustěte ve vakuu, za získání 7,86 g produktu. Hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 592$ (FAB). ^1H NMR (CDCl_3 , 200 Mhz) : 8,51 (d, 1H); 7,52 (d, 2H); 7,20 (d, 1H); 4,1-3,95 (m, 2H); 3,8-3,65 (m, 2H); 3,5-3,05 (m, 5H); 3,0-2,5 (m, 6H); 2,4-1,8 (m, 6H); 1,4-1,1 (m, 2H).

Krok C:

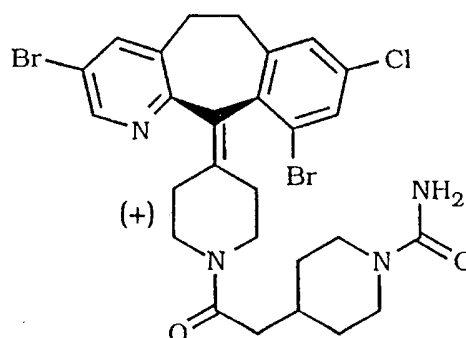


Nechte reagovat 7,80 g (13,1 mmol) produktu kroku B s 12,1 g (105 mmol) $(\text{CH}_3)_3\text{SiNCO}$, za použití v podstatě stejného postupu jako je ten, který byl popsán pro krok C příkladu 14, za získání 5,5 g cílové sloučeniny, která je racemickou směsí atropisomerů. m.p. = $163,6\text{ }^\circ\text{C}$ - $164,0\text{ }^\circ\text{C}$. Hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 635$ (FAB). ^1H NMR (CDCl_3 , 200 Mhz) : 8,5 (d, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,21 (d, 1H); 4,54 (s, 2H); 4,1-3,6 (m, 4H); 3,45-3,15 (m, 4H); 3,0-2,5 (m, 5H); 2,45-1,6 (m, 7H); 1,4-1,0 (m, 2H).

Příklady 18A a 18B



Příklad 18A



Příklad 18B

Cílová sloučenina příkladu 17 je racemickou směsí atropisomerů. Tyto atropisomery jsou odděleny preparativní chromatografií (HPLC), za použití kolony Chiralpack AD (5 cm X 50 cm) a 20% iPrOH/hexanu +0,2% diethylaminu jako mobilní fáze, při průtokové rychlosti 100 ml/min., za získání jednotlivě (+) a (-)-enantiomerů, příkladu 18B a 18A.

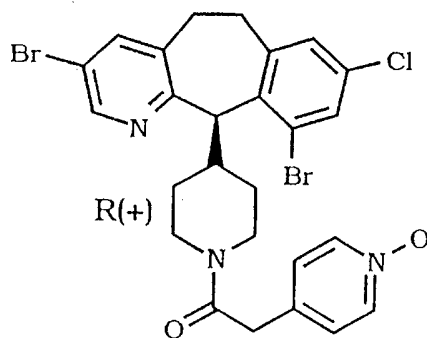
Fyzikálně chemické údaje pro (-)-enantiomer, příklad 18A :

m. p. = 142,9 °C-143,5 °C; $[\alpha]_D^{25} = -151,7^\circ$ (11,06 mg/2 ml MeOH).

Fyzikálně chemické údaje pro (+)-enantiomer, příklad 18B :

m. p. = 126,5 °C-127,0 °C; $[\alpha]_D^{25} = +145,6^\circ$ (8,38 mg/2 ml MeOH).

Příklad 19

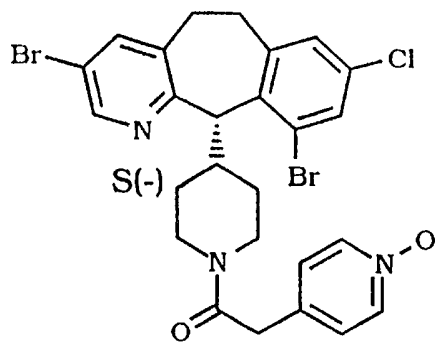


Smíchejte 3,32 g (+)-enantiomeru cílové sloučeniny kroku B příkladu 8 a 2,38 g cílové sloučeniny příkladu 1, 1,92 g HOBt, 2,70 g DEC, 156 ml N-methylmorpholinu a 50 ml bezvodého DMF a míchejte při 25 °C po dobu 24 hodin. Zahustěte ve vakuu, poté zřed'te CH_2Cl_2 . Promyjte 1 N NaOH (vodným), poté nasyceným NaH_2PO_4 (vodným) a vysušte pomocí MgSO_4 . Zahustěte ve vakuu a chromatografujte (silikagel, 2% MeOH/ CH_2Cl_2 + NH_4OH) za získání 3,82 g cílové sloučeniny. Hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 604$ (FAB).

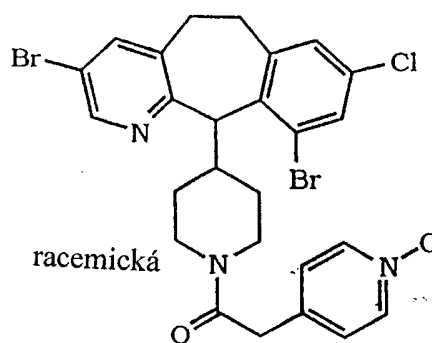
Sůl kyseliny chlorovodíkové byla připravena rozpuštěním cílové sloučeniny příkladu 19 v

dichlormethanu, nasyceném chlorovodíkem. Zahuštěním ve vakuu byla získána cílová sloučenina příkladu 19 jako sůl HCl. m. p. = 166,5 °C; $[\alpha]_D^{22} = +70,8^\circ$ (9,9 mg/2ml MeOH).

Příklady 20A a 20B



Příklad 20A



Příklad 20B

(-)-enantiomer cílové sloučeniny kroku B příkladu 8 (3,38 g) se nechá reagovat s 2,20 g cílové sloučeniny příkladu 1, podle v podstatě stejného postupu, jako je ten, který byl popsán pro příklad 19, za získání 3,58 g cílové sloučeniny příkladu 20A.

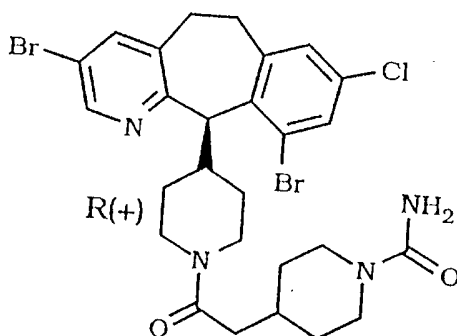
Sůl HCl cílové sloučeniny příkladu 20A byla připravena rozpuštěním této cílové sloučeniny v CH_2Cl_2 , přidání 6M HCl (g) v CH_2Cl_2 , poté zahuštěním ve vakuu, za získání této soli.

m. p. = 129 °C; $[\alpha]_D^{25} = -72,3^\circ$ (3,32 mg/2ml MeOH).

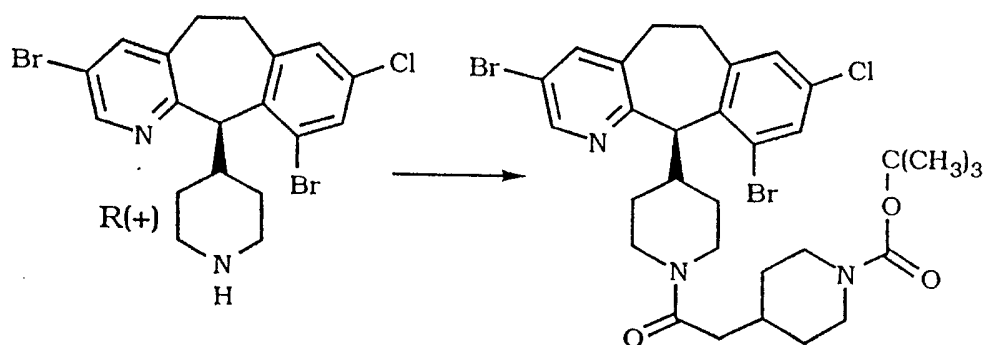
Racemická cílová sloučenina kroku A příkladu 8 se nechá reagovat s 2,20 g cílové sloučeniny příkladu 1, podle v podstatě stejného postupu, jako je ten, který byl popsán v příkladu 20A, za získání cílové sloučeniny příkladu 20B.

m.p. = 145,0 °C

Příklad 21

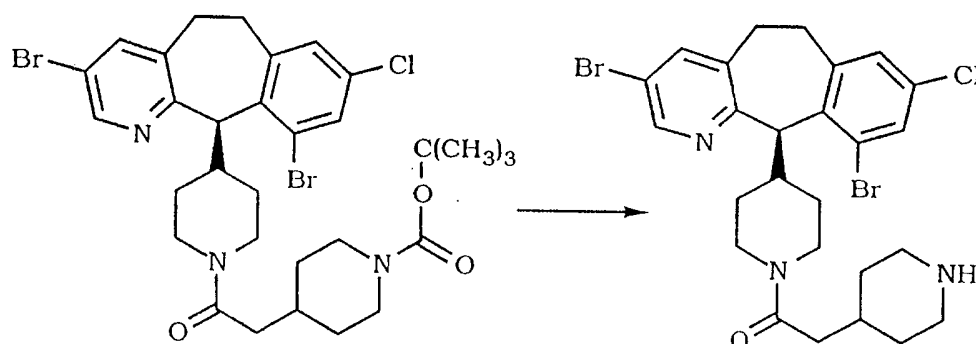


Krok A:



Nechte reagovat 1,33 g (+)-enantiomeru cílové sloučeniny kroku B příkladu 8 s 1,37 g kyseliny 1-N-t-butoxykarbonyl-piperidinyl-4-octové, za použití v podstatě stejného postupu, jako je ten, který byl popsán v kroku A příkladu 14, za získání 2,78 g produktu. Hmot. spektr. : $MH^+ = 694,0$ (FAB); $[\alpha]_D^{25} = +34,1^\circ$ (5,45 mg/2ml MeOH).

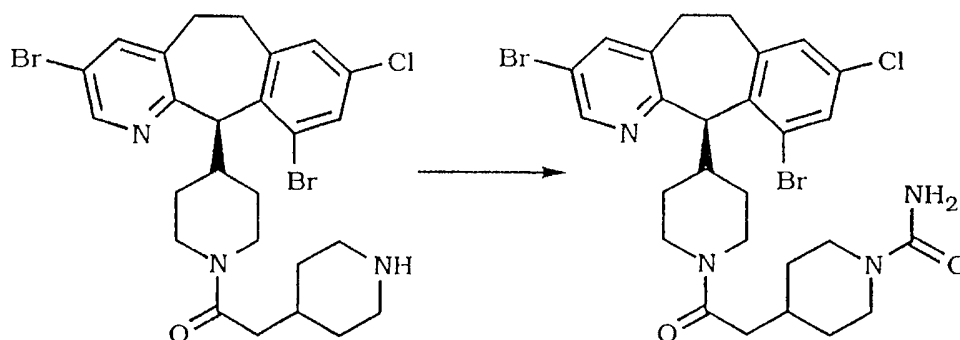
Krok B:



Upravte 2,78 g produktu kroku A podle v podstatě stejného postupu, jako je ten, který byl popsán v kroku B příkladu 17, za získání 1,72 g produktu.

m.p. = $104,1^\circ\text{C}$; Hmot. spektr. : $MH^+ = 594$; $[\alpha]_D^{25} = +53,4^\circ$ (11,42 mg/2ml MeOH).

Krok C :



Upravte 1,58 g produktu kroku B 6 ml $(\text{CH}_3)_3\text{SiNCO}$, za použití v podstatě stejného postupu,

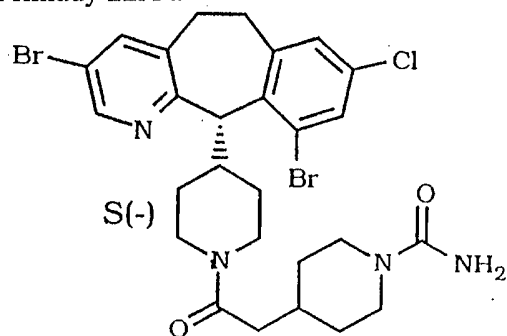
jako je ten, který byl popsán pro krok C příkladu 14, za získání 1,40 g cílové sloučeniny.

m.p. = 140 °C; Hmot. spektr. : $MH^+ = 627$; $[\alpha]_D^{25} = +49,1^\circ$ (4,24 mg/2ml MeOH).

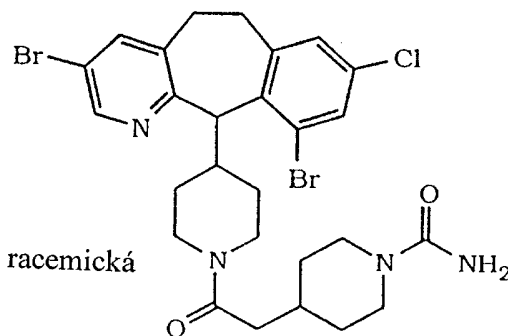
Překrystalizujte z acetonu za získání cílové sloučeniny jako pevné látky.

m.p. = 214,5 °C - 215,9 °C.

Příklady 22A a 22B



Příklad 22A

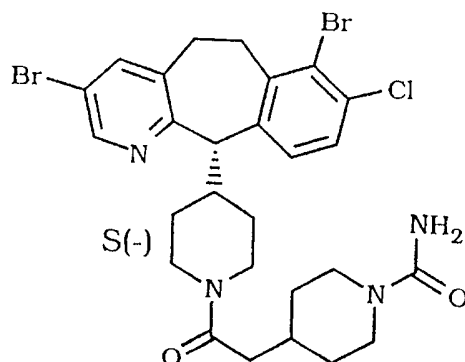


Příklad 22B

(-) enantiomer cílové sloučeniny kroku B příkladu 8 (3,38 g) byl přeměněn na cílovou sloučeninu (příkladu 22A) v podstatě stejným postupem, který byl popsán pro kroky A-C příkladu 21, za získání cílové sloučeniny příkladu 22A. m.p. = 152 °C; Hmot. spektr. : $MH^+ = 637$; $[\alpha]_D^{25} = -62,5^\circ$ (1,12 mg/2ml MeOH).

Racemická cílová sloučenina kroku A příkladu 8 byla přeměněna na cílovou sloučeninu (příkladu 22B) v podstatě stejným postupem, který byl popsán pro kroky A-C příkladu 10, za získání cílové sloučeniny příkladu 22B. m.p. = 111, °C.

Příklad 23

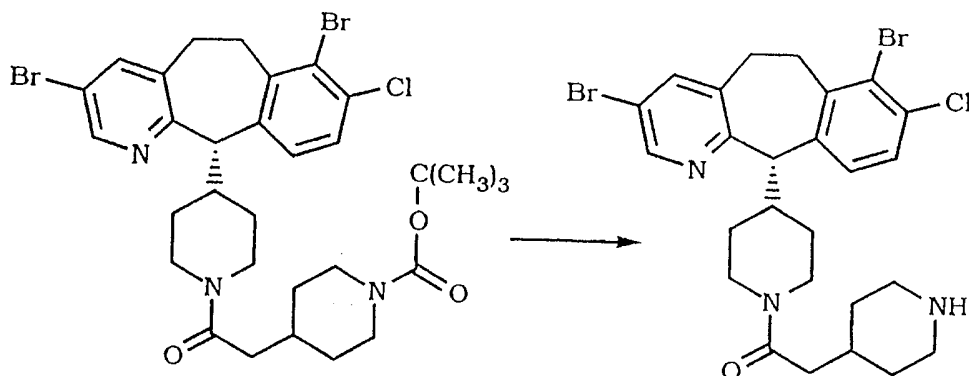


Krok A:

Nechte reagovat 1,35 g (+)-enantiomeru cílové sloučeniny kroku B příkladu 10 s 1,4 g kyseliny 1-N-t-butoxykarbonyl-piperidiny-4-octové a dále postupujte v podstatě podle stejného postupu, který byl popsán v kroku A příkladu 14, za získání 2,0 g produktu. Hmot. spektr. : $MH^+ = 694,0$

(FAB); částečná ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : 8,38 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,05 (m, 1H); 1,45 (s, 9H).

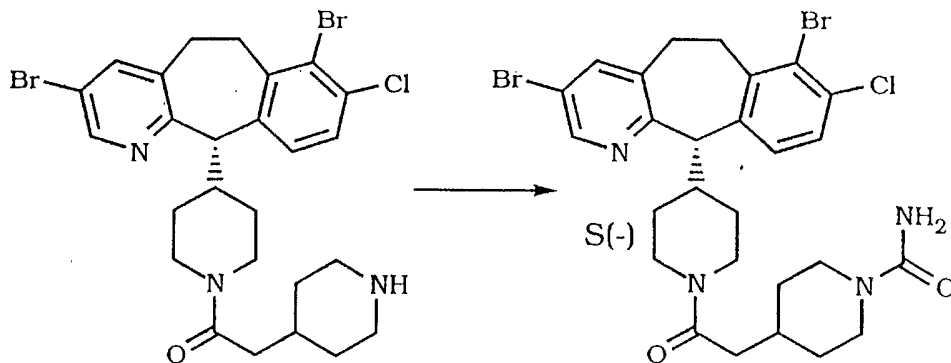
Krok B:



Upravte 1,95 g produktu kroku A v podstatě stejným postupem, který byl popsán pro krok B příkladu 17, za získání 1,63 g produktu.

Hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 594$; částečná ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : 8,38 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,03 (m, 1H); 4,64 (d, 1H), 3,90 (m, 2H).

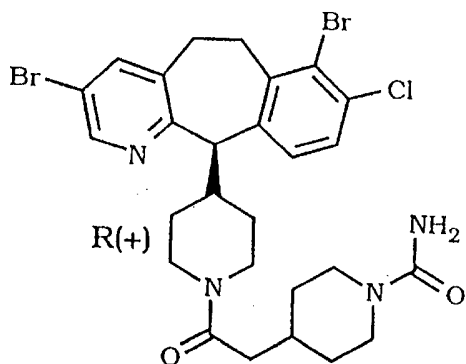
Krok C:



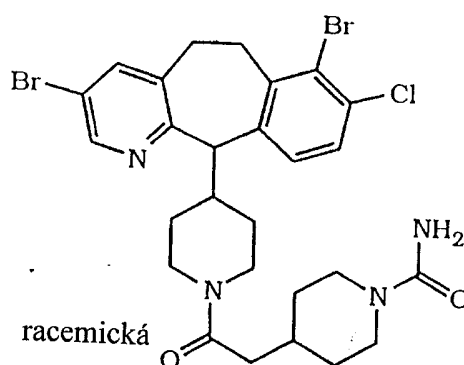
Upravte 1,6 g produktu kroku B s 1,3 ml $(\text{CH}_3)_3\text{SiNCO}$, za použití v podstatě stejného postupu, který byl popsán pro krok C příkladu 14, za získání 1,27 g cílové sloučeniny.

Hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 627$ (FABS); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33,1^\circ$ ($c=0,58$, EtOH). částečná ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : 8,38 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,04 (m, 1H); 4,60 (d, 1H), 4,41 (s, 2H).

Příklady 24A a 24B



Příklad 24A

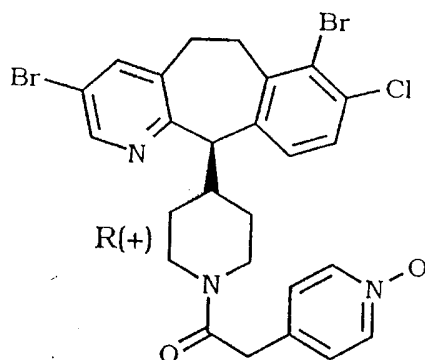


Příklad 24B

(+) enantiomer cílové sloučeniny kroku B příkladu 8 (3,38 g) byl přeměněn na cílovou sloučeninu v podstatě stejným postupem, který byl popsán pro kroky A-C příkladu 21, za získání cílové sloučeniny příkladu 24A. Hmot. spektr. : $MH^+ = 637$ (FABS); $[\alpha]_D^{25} = +32,4^\circ$ ($c=0,57$, EtOH). Částečná 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) : 8,39 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,04 (m, 1H); 4,60 (d, 1H), 4,41 (s, 2H). Částečná 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) : 8,42 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,29 (m, 1H); 5,85 (s, 2H), 4,20 (d, 1H).

Racemická cílová sloučenina kroku A příkladu 8 byla přeměněna na cílovou sloučeninu, příkladu 22B, obdobným způsobem. Částečná 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) : 8,38 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,04 (m, 1H); 4,60 (d, 1H), 4,41 (s, 2H). Částečná 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz): 8,42 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 5,85 (s, 2H), 4,20 (d, 1H).

Příklad 25

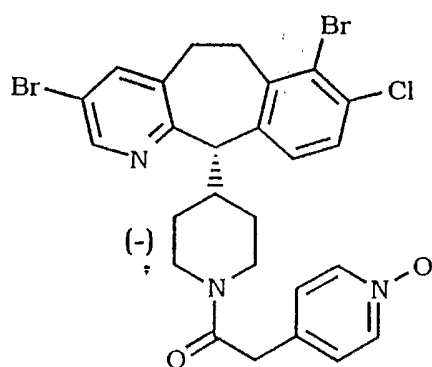


Nechte reagovat 2,6 g (+)-enantiomeru cílové sloučeniny kroku B příkladu 10 a 1,68 g cílové sloučeniny příkladu 1 v podstatě podle stejného postupu, který byl popsán pro příklad 19, za získání 2,10 g cílové sloučeniny. Hmot. spektr. : $MH^+ = 604$ (FAB); $[\alpha]_D^{25} = +34,1^\circ$ (10,98 mg/2M EtOH). Částečná 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) : 8,38 (s, 1H);

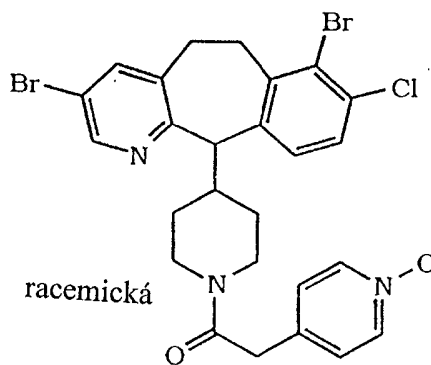
8,15 (d, 2H); 7,58 (s, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,15 (d, 2H), 7,03 (d, 1H); 4,57(d, 1H).

Pro přípravu soli HCl cílové sloučeniny příkladu 25, rozpustíte 700 mg této cílové sloučeniny v 4 ml CH_2Cl_2 , přidejte 4 ml Et_2O , ochladíte na $0\text{ }^\circ\text{C}$ a pomalu (po kapkách) přidejte 1 ml dioxanu. Přidejte 2 ml Et_2O a níchejte při $0\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 7 minut. Zředíte 30 ml Et_2O , přefiltrujete, za účelem shromáždění pevného produktu a promyjte 30 ml Et_2O . Pevnou látku vysušte ve vakuu za získání 0,936 g soli HCl příkladu 14. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +64,8^\circ$ (9,94 mg/2ml EtOH).

Příklady 26A a 26B



Příklad 26A



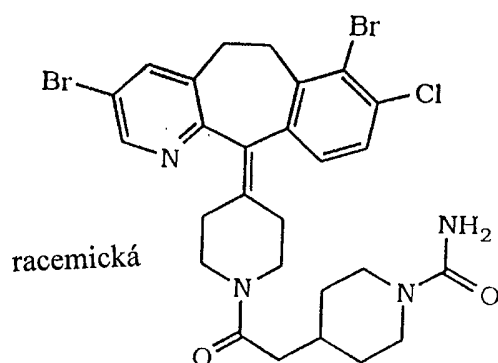
Příklad 26B

(-)-enantiomer cílové sloučeniny kroku B příkladu 10 (0,60 g) se nechal reagovat s 0,39 g cílové sloučeniny příkladu 1, v podstatě stejným postupem, jako je ten, který byl popsán pro příklad 19, za získání 0,705 g cílové sloučeniny. Hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 604$ (FABS); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -41,8^\circ$ (EtOH). Částečná ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : 8,38 (s, 1H); 8,15 (d, 2H); 7,58 (s, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,15 (d, 2H), 7,03 (d, 1H); 4,57(d, 1H).

Sůl HCl cílové sloučeniny příkladu 26A byla připravena v podstatě stejným postupem, jako je ten, který byl popsán pro příklad 25. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -63,2^\circ$ (EtOH).

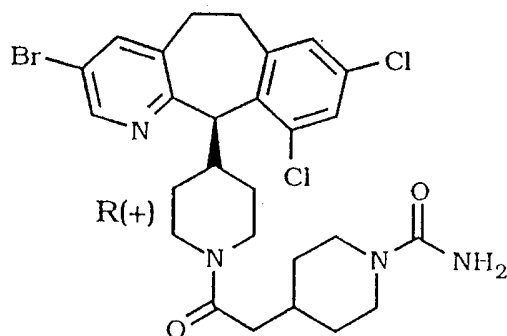
Racemická cílová sloučenina kroku A příkladu 10 byla přeměněna na cílovou sloučeninu příkladu 26B v podstatě podle stejného postupu, jako je ten, který byl popsán pro příklad 19. Částečná ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : 8,38 (s, 1H); 8,15 (d, 2H); 7,58 (s, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,03 (d, 1H), 4,57 (d, 1H). Částečná ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : 8,77 (d, 2H); 8,47 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,74 (d, 2H); 7,43 (m, 1H); 7,27 (d, 1H), 4,35 (d, 1H).

Příklad 27

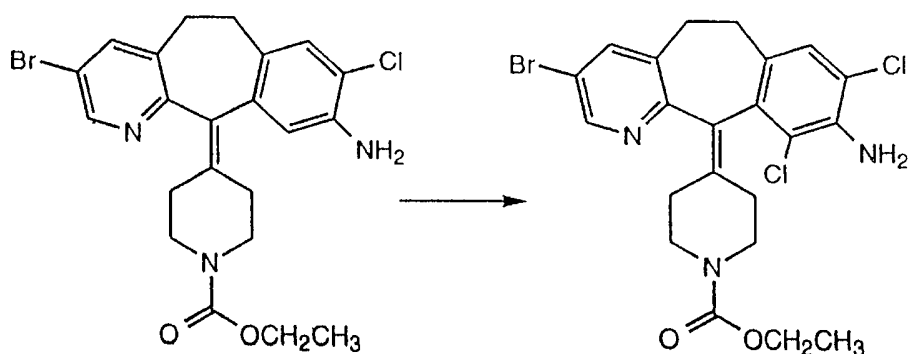


Cílová sloučenina příkladu 4 se nechá reagovat v podstatě stejnými způsoby, jako jsou ty, které byly popsány pro kroky A-C příkladu 17. Hmot. spektr. : $MH^+ = 635$ (FAB); 1H NMR ($CDCl_3$) : 8,45 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 4,45 (s, 1H).

Příklad 28



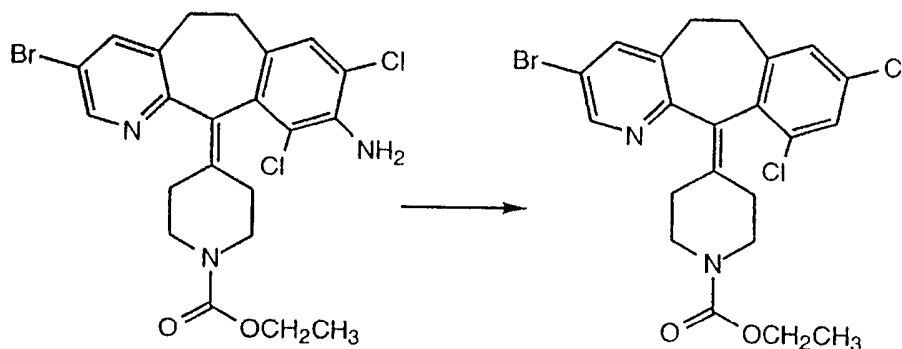
Krok A:



Rozpusťte 9,90 g (18,9 mmol) produktu kroku B příkladu 7 ve 150 ml CH_2Cl_2 a 200 ml CH_3CN a zahřejte na 60 °C. Přidejte 2,77 g (20,8 mmol) N-chlorsukcinimidu a zahřívajte pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, za sledování reakce na TLC (30% EtOAc/ H_2O). Přidejte dalších 2,35 g (10,4 mmol) N-chlorsukcinimidu a zahřívajte pod zpětným chladičem dalších 45 minut. Ochlad'te reakční směs na pokojovou teplotu a extrahujte 1 N NaOH a CH_2Cl_2 . CH_2Cl_2 vrstvu

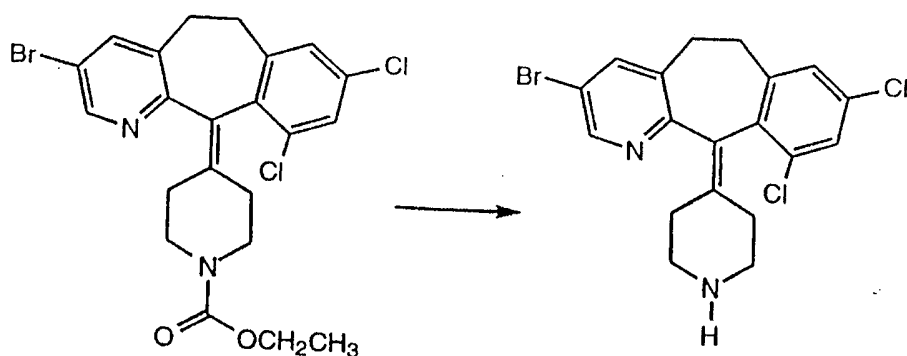
vysušte pomocí MgSO_4 , přefiltrujte a purifikujte flash chromatografií (1200 ml silikagelu, vymýváno 30% EtOAc/ H_2O) za získání 6,24 g požadovaného produktu. m. p. = 193-195,4 °C. $\text{MH}^+ = 510$.

Krok B:



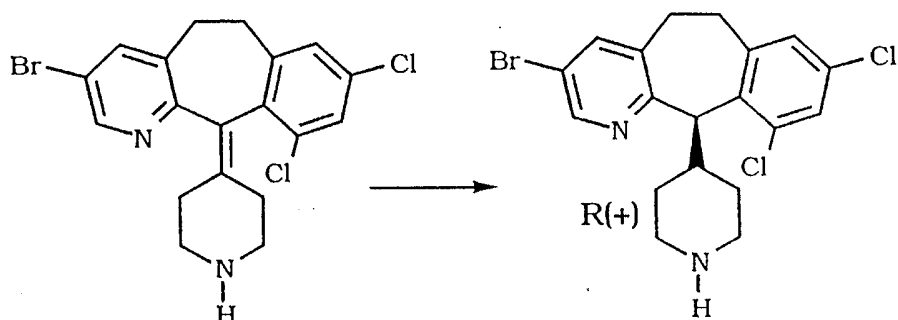
K 160 ml konc. HCl přidejte při -10 °C 2,07 g (30,1 mmol) NaNO_2 a míchejte po dobu 10 minut. Přidejte 5,18 g (10,1 mmol) produktu kroku A a tuto reakční směs zahřejte z -10 °C na 0 °C na 2 hodiny. Ochleďte ji na -10 °C , přidejte 100 ml H_3PO_2 a nechte stát přes noc. Za účelem extrakce této reakční směsi ji nalijte na drcený led a alkalizujte 50% $\text{NaOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Organickou vrstvu vysušte pomocí MgSO_4 , přefiltrujte a zahustěte do sucha. Purifikujte flash chromatografií (600 ml silikagelu, vymýváno 20% EtOAc/hexan) za získání 3,98 g produktu. Hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 495$.

Krok C:



Rozpusťte 3,9 g produktu kroku B ve 100 ml konc. HCl a refluxujte přes noc. Směs ochleďte, alkalizujte 50% w/w NaOH a výslednou směs extrahujte CH_2Cl_2 . CH_2Cl_2 vrstvu vysušte pomocí MgSO_4 , odpařte rozpouštědlo a vysušte ve vakuu za získání 3,09 g požadovaného produktu. Hmot. Spektr. : $\text{MH}^+ = 423$.

Krok D:

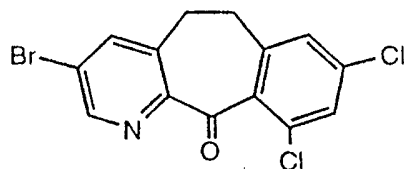


Za použití postupu, podobného tomu z v příkladu 8, získejte 1,73 g požadovaného produktu. m. p. 196,6-170,1°C; $[\alpha]_D^{25} = +48,2^\circ$ (c=1, MeOH). Hmot. Spektr. : $MH^+ = 425$.

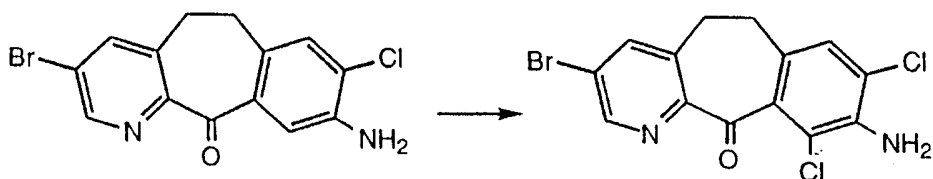
Krok E:

Použijte podobný postup jako v příkladu 14, s produktem kroku D jako výchozí látkou, za získání cílové sloučeniny. m. p. 152,3-153,3°C; $[\alpha]_D^{25} = +53,0^\circ$ (c=1, MeOH). Hmot. Spektr. : $MH^+ = 593$.

Příklad 29

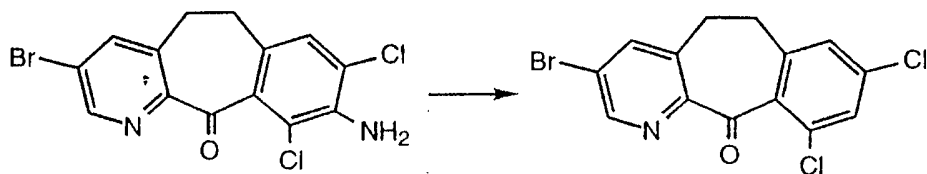


Krok A:



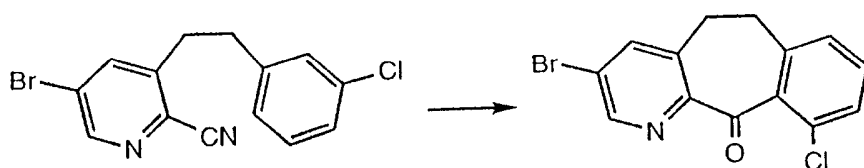
Nechte reagovat 15,0 g (44,4 mmol) produktu kroku B příkladu 9 s 6,52 g (48,90 mmol) N-chlorsukcinimidu způsobem, podobným tomu, který byl popsán v kroku A příkladu 28 a extrahujte tak, jak je popsáno, za získání 16,56 g požadovaného produktu.
m. p. = 234,7-235,0 °C. $MH^+ = 370$.

Krok B:



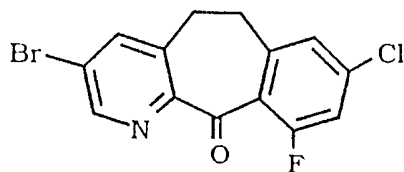
Upravte 16,95 g (45,6 mmol) produktu kroku A způsobem, který byl popsán v kroku B příkladu 28, za získání 13,07 g požadovaného produktu. m. p. = 191,7-192,1 °C. $MH^+ = 356$.

Příklad 30

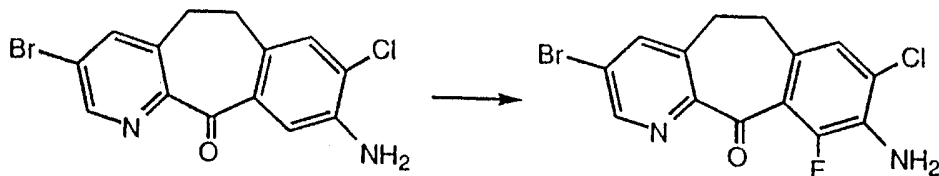


Zahřívějte 200 mg výchozí kyanaté látky v 17 g kyseliny polyfosforečné při 190-200 °C po dobu 45 minut. Výslednou směs nalijte na led, přidejte 30% HCl a míchejte po dobu 30 minut. Extrahujte CH_2Cl_2 , promijte roztokem NaCl, vysušte pomocí Na_2SO_4 , přefiltrujte a zahustěte. Purifikujte preparativní TLC, za vymývání EtOAc/hexanem, za získání 21 mg požadovaného produktu (také je získáno 59 mg produktu, který je chlorován v pozici 10).

Příklad 31



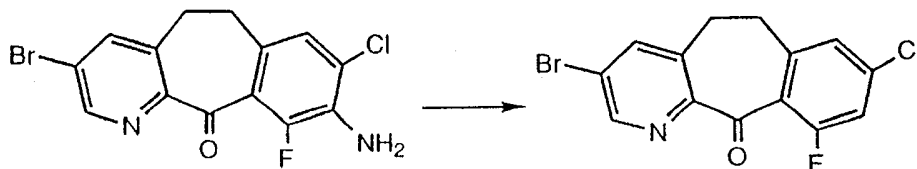
Krok A:



Rozpusťte při pokojové teplotě 10 g (29,6 mmol) produktu kroku B příkladu 9 ve 150 ml CH_2Cl_2 a 200 ml CH_3CN . Tuto směs zahřejte na 60 °C, přidejte 10,45 g (32,6 mmol) 1-fluor-4-hydroxy-1,4-diazoniabicyklo[2,2,2]oktan-bis-(tetrafluorborátu) a zahřívějte pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Směs ochlaďte na pokojovou teplotu, extrahujte CH_2Cl_2 a 1 N

NaOH. CH_2Cl_2 vrstvu vysušte pomocí MgSO_4 , přefiltrujte a zahustěte do sucha. Výsledný zbytek purifikujte flash chromatografií, za použití 1400 ml silikagelu, za vymývání 10% EtOAc/ CH_2Cl_2 +2 kapky NH_4OH , za získání 2,00 g produktu, m.p. 103,2-103,5 °C, $\text{MH}^+ = 335$.

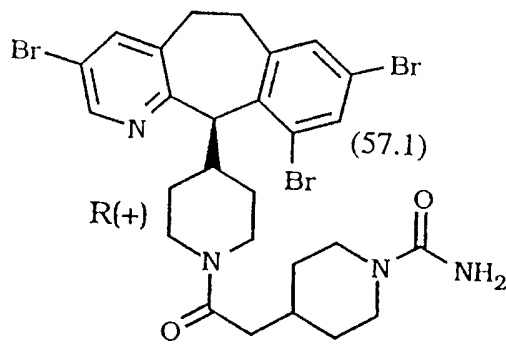
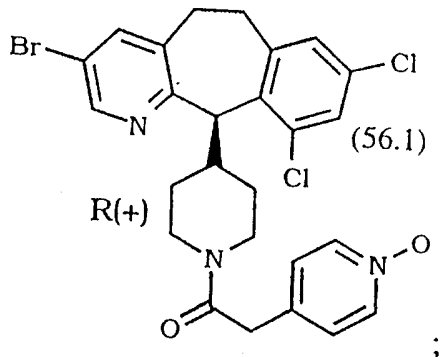
Krok B:

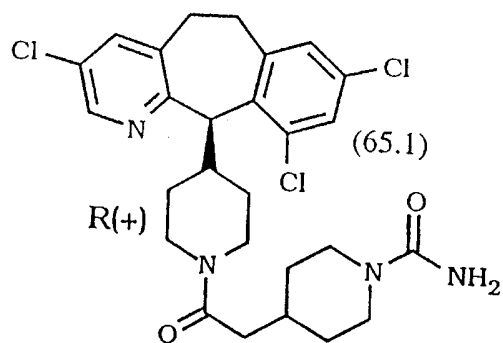
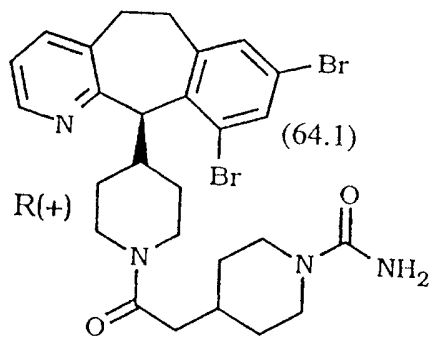
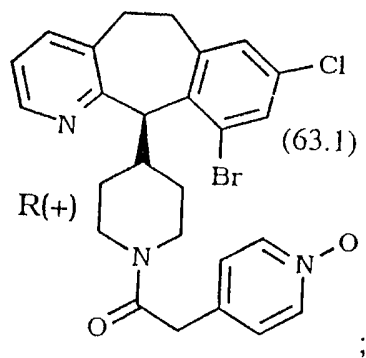
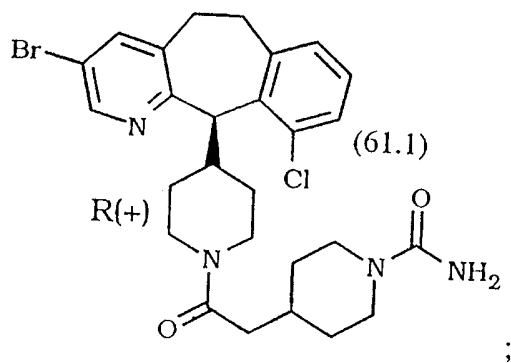
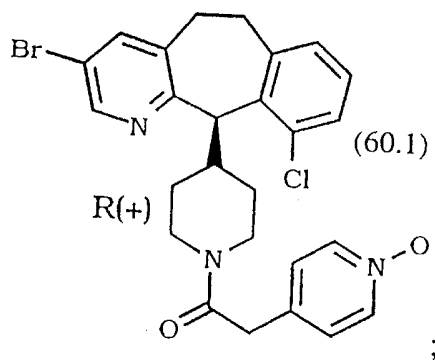
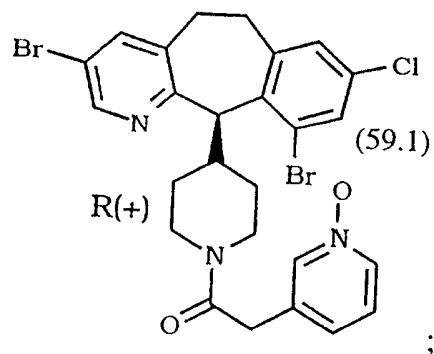
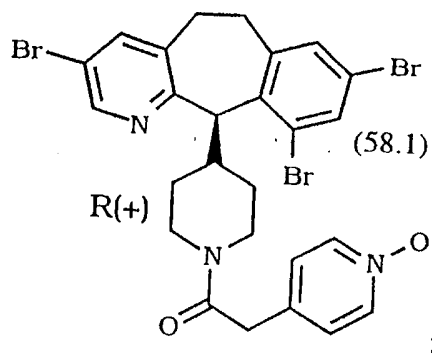


1,80 g (5,1 mmol) produktu kroku A upravte za použití v podstatě stejného postupu, jako je ten, který byl popsán v kroku D příkladu 9. Hrubý produkt purifikujte flash chromatografií, za použití 200 ml silikagelu, za vymývání 20% EtOAc/hexanem. Hmot. spektr. : $\text{MH}^+ = 339$.

Příklad 32

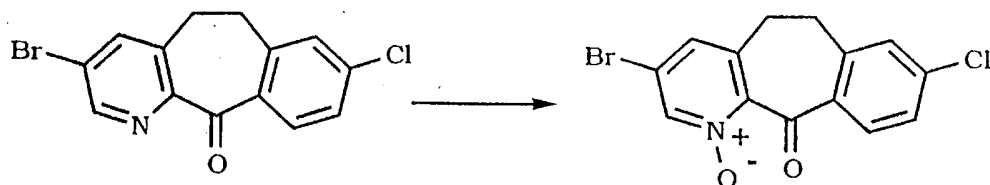
Za použití vhodných výchozích látek a postupů, které jsou popsány výše, by mohly být připraveny následující sloučeniny :





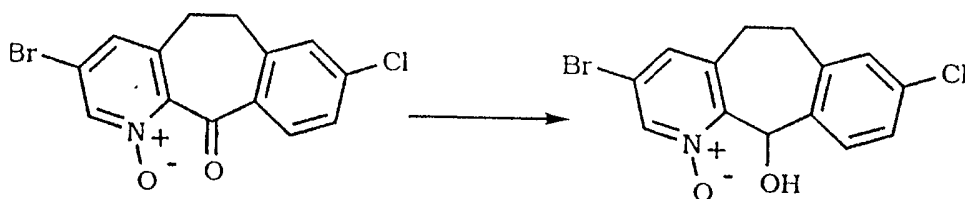
Příklad 33

Krok A:



K roztoku 3-brom-8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklopenta[1,2-b]-pyridin-11-onu (2 g) (6,2 mmolů) v bezvodém dichlormethanu (14 ml) byl při 0 °C v prostředí argonu po dobu 30 minut po kapkách přidáván roztok kyseliny 3-chlorbenzoové (1,76 g) (10,4 mmolů) v bezvodém dichlormethanu (35 ml). Tato směs se nechala zahřát na pokojovou teplotu a po 18 hodinách byla přidána další kyselina 3-chlorbenzoová (0,88 g) (5,2 mmolů) v bezvodém dichlormethanu (25 ml) a tato směs byla míchána po dobu 42 hodin. Směs byla zředěna dichlormethanem a promyta 1 N NaOH (200 ml). Vodné vrstvy byly extrahovány dalším dichlormethanem (2 X 200 ml) a spojené organické vrstvy byly vysušeny pomocí síranu hořečnatého, přefiltrovány a odpařeny do sucha. Produkt byl chromatografován na silikagelu, za vymývání 0,25%-0,5%-1% (10% konc. NH₄OH v methanolu) dichlormethanem, za získání cílové sloučeniny (výtěžek : 1,386 g, 66 %) : ESIMS; m/z 338,1 (MH⁺); δ_c (CDCl₃) : CH₂ : 30,5, 34,0; CH : 126,9, 127,6, 130,3, 132,5, 140,4; C : 121,0, 135,1, 138,3, 139,7, 141,6, 145,3, 188,0 ppm.

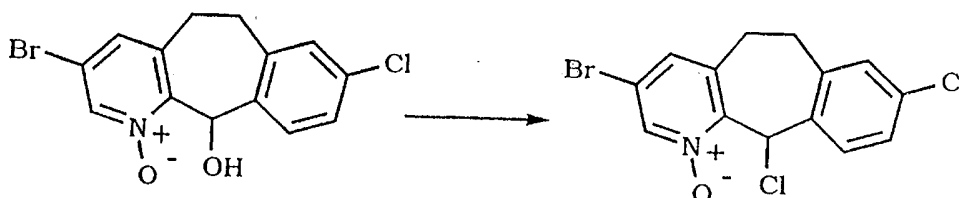
Krok B:



Cílová sloučenina příkladu 33A (1,3422 g) (3,96 mmolů) byla rozpuštěna v methanolu (18 ml) a dichlormethanu (20 ml) a byl přidán hydrid sodno-boritý (0,219 g) (5,79 mmolů). Tato směs byla míchána pod argonem při 0 °C po dobu 1 hodiny a poté se nechala zahřát 25 °C na dobu 1 hodiny. Směs byla zředěna dichlormethanem (800 ml) a promyta 1 N NaOH (150 ml). Vodná vrstvy byla extrahována dichlormethanem (2 X 100 ml) a spojené organické vrstvy byly vysušeny pomocí MgSO₄, přefiltrovány a odpařeny do sucha. Produkt byl chromatografován na silikagelu, za vymývání 1% (10% konc. NH₄OH v methanolu) dichlormethanem, za získání cílové sloučeniny (výtěžek : 1,24 g, 92 %) : ESIMS; m/z 340,1 (MH⁺); δ_c (CDCl₃) : CH₂ : 31,2,

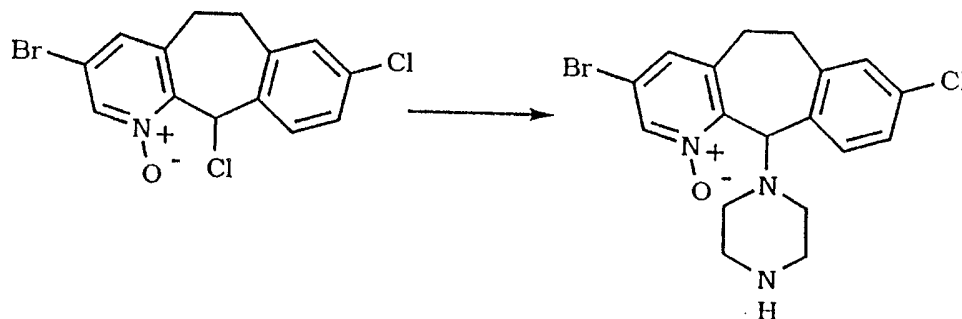
32,0; CH : 69,1, 126,8, 129,5, 131,7, 136,7; C : 118,3, 134,7, 135,2, 139,7, 141,0, 148,9 ppm.

Krok C:



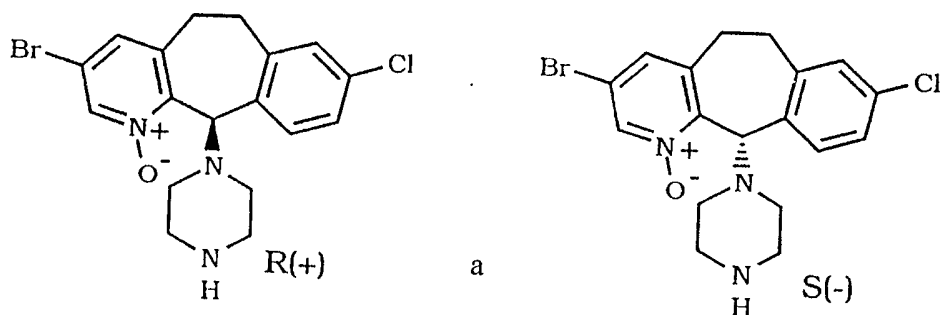
Cílová sloučenina příkladu 33B (1,19 g) (3,49 mmolů) byla rozpuštěna v bezvodém toluenu (22,5 ml) a tento roztok byl pod argonem ochlazen na 0 °C. Byl přidán thionylchlorid (0,472 g) (6,64 mmolů) v bezvodém toluenu (5 ml) a tato směs byla při 0 °C míchána po dobu 1 hodiny. Tato směs se nechala zahřát 25 °C na dobu 2,5 hodin. Roztok byl přidán k 20% roztoku ethylacetátu v dichlormethanu (800 ml) a byl promyta 1 N NaOH. Vodné vrstvy byla extrahována dichlormethanem (2 X 200 ml) a spojené organické vrstvy byly vysušeny pomocí MgSO₄, přefiltrovány a odpařeny do sucha, za získání produktu, který byl použit bez další purifikace.

Krok D:



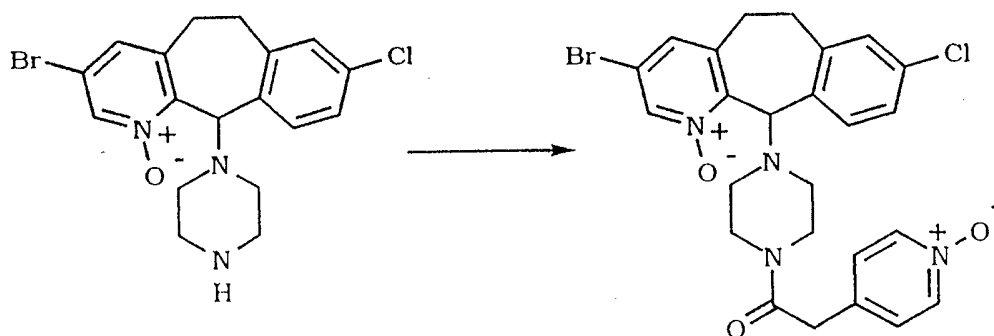
Cílová sloučenina příkladu 33C (3,49 mmolů) byla rozpuštěna v bezvodém THF (10 ml) a byl přidán roztok piperazinu (1,505 g) (17,47 mmol) v bezvodém THF (20 ml) a tato směs byla míchána pod argonem při 25 °C po dobu 69 hodin. Tato směs byla přidána k dichlormethanu (800 ml) a byla promyta 1 N NaOH. Vodná vrstvy byla extrahována dichlormethanem (2 X 200 ml) a spojené organické vrstvy byly vysušeny pomocí síranu hořečnatého, přefiltrovány a odpařeny do sucha. Produkt byl chromatografován na silikagelu, za vymývání 5% (10% konc. NH₄OH v methanolu) dichlormethanem, za získání cílové sloučeniny (výtěžek : 1,2772 g, 89 %) : FABMS; m/z 408 (MH⁺); δ_c (CDCl₃) : CH₂ : 30,1, 30,4, 46,2, 46,2, 52,3, 52,3; CH : 64,6, 126,3, 130,3, 130,6, 133,6, 138,6; 138,6; C : 118,0, 133,9, 134,5, 139,8, 140,8, 148,8 ppm.

Krok E:



Cílová racemická sloučenina kroku D (1 μ g) byla rozdělena na Chiralpak AD HPLC koloně (5 cm X 50 cm, velikost částic 20 μ), za použití směsi 2-propanol : hexan : diethylamin : 30 : 70 : 0,2 až 40 : 60 : 0,2; po projití 2 l, jako vymývací směsi, byl získán R(+)-enantiomer jako první frakce vymývání (0,486 g) : FABMS m/z 408 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$) : CH_2 : 30,1, 30,4, 46,3, 46,3, 52,5, 52,5; CH : 64,7, 126,2, 130,4, 130,6, 133,6, 138,5; C : 118,0, 133,9, 134,4, 139,8, 140,8, 148,9; $[\alpha]_D^{23\text{ }^\circ} = +90,9^\circ$ (10,34 mg/2ml, MeOH), a ta byla následována S(-)-enantiomerem, jako druhou frakcí vymývání (0,460 g) : FABMS m/z 408,1 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$) : CH_2 : 30,1, 30,4, 46,2, 46,2, 52,4, 52,4; CH : 64,6, 126,3, 130,4, 130,6, 133,6, 138,5; C : 118,1, 133,9, 134,4, 139,8, 140,8, 148,8; $[\alpha]_D^{23\text{ }^\circ} = -85,9^\circ$ (8,61 mg/2ml, MeOH).

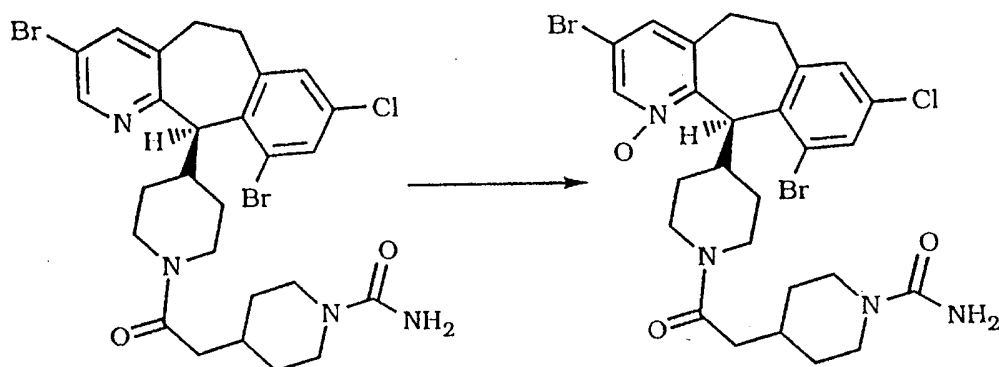
Příklad 34



Cílová sloučenina příkladu 33D (0,4 g) (0,979 mmolů), N1-oxid kyseliny 4-pyridyloctové (0,1948 g) (1,27 mmolů), hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (0,244 g) (1,27 mmolů), 1-hydroxybenzotriazol (0,172 g) (1,27 mmolů) a 4-methylmorfolin (0,14 ml) (1,27 mmolů) byly rozpuštěny v bezvodém DMF (15 ml) a tato směs byla míchána při 25 $^\circ C$ po dobu 18 hodin. Tento roztok byl přidán k dichlormethanu (800 ml) a byl promyt 1 N NaOH. Vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem (2 X 200 ml) a spojené organické vrstvy byly odpařeny do sucha. Zbytek byl chromatografován na silikagelu, za vymývání 3,5%

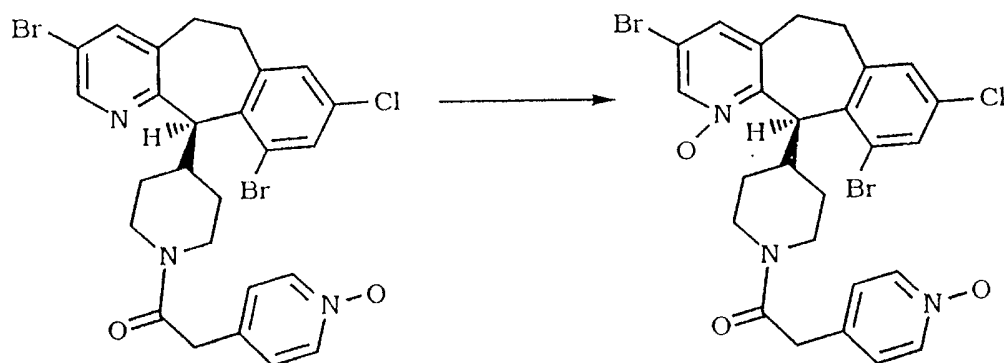
(10% konc. NH_4OH v methanolu) dichlormethanem, za získání cílové sloučeniny (výtěžek : 0,4806 g, 90 %) : LSIMS; m/z 543 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) : CH_2 : 30,1, 30,5, 38,4, 42,1, 45,9, 50,4, 50,6; CH : 63,8, 126,5, 126,8, 130,4, 130,5, 133,4, 138,4, 139,0, 139,0; C : 118,4, 133,4, 133,9, 134,8, 139,8, 141,0, 148,8, 167,0 ppm. PMR : δ_{H} (CDCl_3) : 5,78 (s, 1H, H_{11}); 7,14 (d, 2H, Ar-H); 7,15 (s, 2H, Ar-H); 7,20 (d, 1H, Ar-H); 7,22 (d, 1H, Ar-H); 8,16 (d, 2H, Ar-H); 8,29 (s, 1H, Ar-H).

Příklad 35



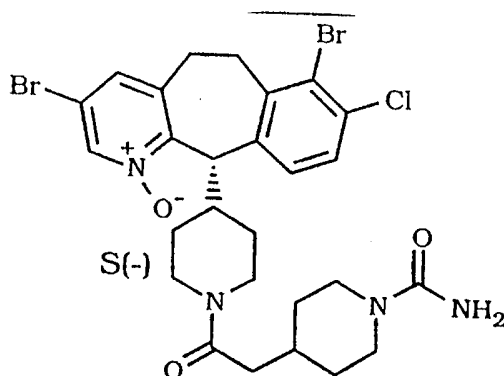
K roztoku produktu kroku C příkladu 21 (1,06 g, 1,65 mmol) v dichlormethanu (50 ml) byla přidána kyselina meta-chlorperoxybenzoová (0,5 g, 57-86% čistota). Po míchání při pokojové teplotě po dobu 5 hodin bylo přidáno dalších 0,23 g meta-chlorperoxybenzoové a výsledná směs byla míchána při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs byla promyta nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného, vysušena pomocí bezvodého síranu hořečnatého, přefiltrována a zahuštěna ve vakuu za získání světle žluté pěny. Purifikací flash kolonovou chromatografií (silikagel), za použití 5% methanol-dichlormethanu, nasyceného hydroxidem amonným, byla získána cílová sloučenina (0,60 g, výtěžek 56 %, m.p. 170,5-175 °C), $[\alpha]_{\text{D}}^{21\text{ °C}} = +116,2^\circ$ ($c = 0,113$, methanol).

Příklad 36



Podle postupu z příkladu 35, s tou výjimkou, že místo produktu příkladu 19 byl použit produkt kroku C příkladu 21, byl získán produkt jako bílá pevná látka, m. p. = 174,2 °C

Příklad 37



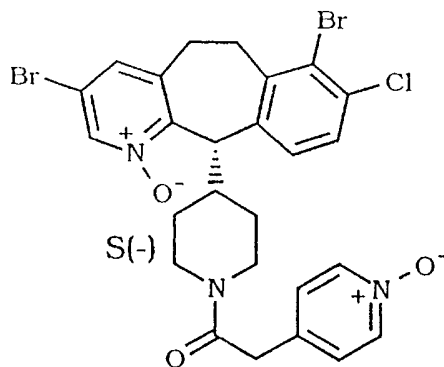
K produktu kroku C příkladu 23 (1,0 g, 1,48 mmol) v methylenchloridu (15 ml) byla při 0 °C přidána kyselina m-chlorbenzoová (50% 1,5 g, 4,36 mmol), poté byla tato směs míchána při 0 °C po dobu 5 hodin a při pokojové teplotě po dobu 3 hodin. Byla přidána voda (50 ml) hydroxid amonný (10 ml, konc.) a tato směs byla extrahována methylenchloridem (2 X 200 ml). Organická vrstva byla oddělena, vysušena pomocí síranu hořečnatého, přefiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno za získání pevné látky, která byla chromatografována na silikagelu, za vymývání směsí 10% v/v methanol : methylenchlorid, obsahující 2% hydroxid amonný, za získání cílového produktu jako bílé pevné látky (700 mg, 70%),

$[\alpha]_D^{24\text{ }^\circ\text{C}} = -68,9^\circ$ (c = 0,352, ethanol).

MS (FAB, MH, 653) HRMS Vypoč. (C₂₇H₃₂N₄O₃BrCl(81)Br) 655,0509 Měřeno 655,0518

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,19 (d, 1H); 7,11 (d, 1H); 5,37 (m, 1H), 4,60 (d, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,86 (m, 3H); 3,41 (m, 3H); 2,89 (m, 4H); 2,42 (m, 1H), 2,20 (m, 3H); 2,04 (m, 1H); 1,78 (m, 2H); 1,66 (m, 1H); 1,48 (m, 2H); 1,16 (m, 3H).

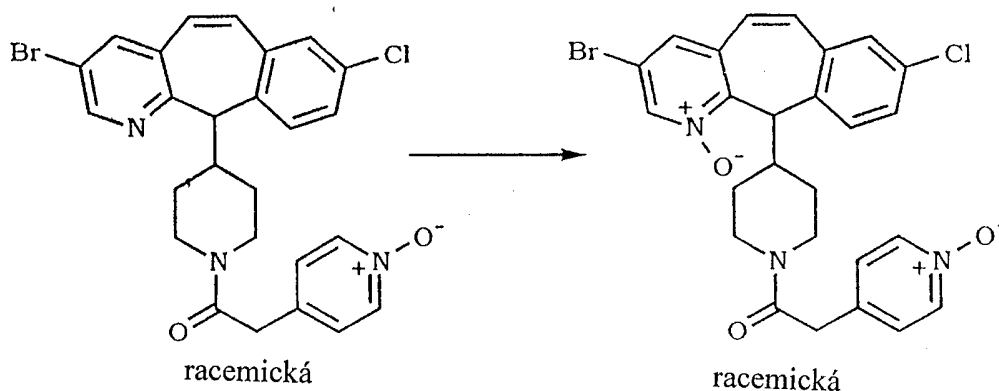
Příklad 38



Podle stejného postupu jako v příkladu 37, s tou výjimkou, že místo produktu kroku C příkladu 23 bylo použito ekvivalentní množství produktu příkladu 26A, byl získán cílový produkt jako bílá pevná látka (výtěžek 73 %). $[\alpha]_D^{24\text{ }^\circ\text{C}} = -76,6^\circ$ ($c = 0,197$, ethanol).

MS (FAB, MH 620) HRMS Vypoč. MH $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{BrCl}(81)\text{Br}$ 621,9931 Měřeno 621,9942
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H); 8,22(d, 2H); 7,29 (s, 1H); 7,19 (d, 1H); 7,18 (d, 2H); 7,10 (d, 1H); 5,37 (m, 1H), 4,58 (d, 1H); 3,78 (d, 1H); 3,66 (d, 2H); 3,41 (s, 2H); 3,38 (m, 1H); 2,95 (m, 3H); 2,50 (m, 1H), 2,28 (m, 1H); 1,63 (m, 1H); 1,45 (m, 2H).

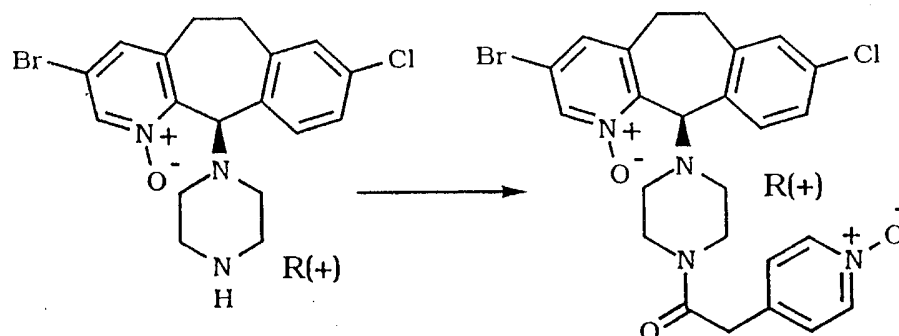
Příklad 39



Podle postupu příkladu 12, s tou výjimkou, že místo sloučeniny příkladu 3 je použit produkt kroku D příkladu 3, byl získán výchozí reaktant. Podle postupu příkladu 12, s tou výjimkou, že místo produktu kroku C příkladu 23 byl použit výše zmíněný reaktant, byla získána cílová sloučenina jako bílá pevná látka (100%).

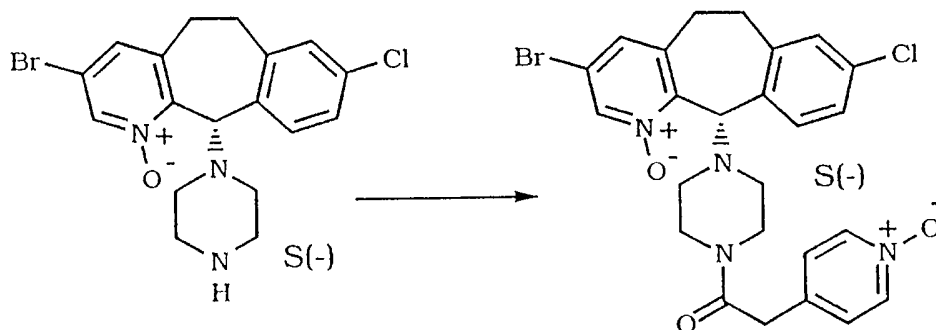
MS (FAB, MH 540) HRMS Vypoč. MH $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{BrCl}$ (540,0690), Měřeno (540,0691)
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,45 (s, 1H); 8,14 (d, 2H); 7,26-7,34 (m, 3H); 7,11 (d, 2H); 7,03 (d, 1H); 6,73 (d, 1H); 5,55 (d, 1H), 4,40 (m, 1H); 3,70 (m, 2H); 3,59 (d, 2H); 2,85 (m, 1H); 2,45 (m, 1H), 2,15 (m, 1H); 1,35 (m, 1H); 1,15 (m, 3H).

Příklad 40



Cílová sloučenina kroku E příkladu 33, R(+)-enantiomer (360,4 mg, 0,882 mmolů), N1-oxid kyseliny 4-pyridyloctové (175,5 mg, 1,146 mmolů), hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbidiimidu (220 mg, 1,146 mmolů), 1-hydroxybenzotriazol (155 mg, 1,146 mmolů) a 4-methylmorfolin (0,126 ml, 1,146 mmolů) byly rozpuštěny v bezvodém DMF (11 ml) a tato směs byla míchána při 25 °C po dobu 18 hodin. Reakce byla zpracována tak, jak je popsáno v příkladu 34, a produkt byl chromatografován na silikagelu, za vymývání 4% (10% konc. NH₄OH v methanolu) dichlormethanem, za získání cílové sloučeniny (výtěžek : 441,1 mg, 92%) : LCMS : m/z 543,1 (MH⁺); δ_c (CDCl₃) : CH₂ : 30,1, 30,6, 38,5, 42,1, 46,0, 50,5, 50,9; CH : 63,9, 126,5, 126,9, 126,9, 130,5, 130,6, 133,5, 138,5, 139,0, 139,0; C : 118,4, 134,0, 134,0, 134,9, 139,9, 141,0, 147,8, 167,1; δ_H (CDCl₃) : 5,74 (s, 1H, H₁₁); 7,12 (d, 2H, Ar-H); 7,13 (s, 2H, Ar-H); 7,19 (d, 1H, Ar-H); 7,21 (d, 1H, Ar-H); 8,14 (d, 2H, Ar-H); 8,27 (s, 1H, Ar-H), $[\alpha]_D^{23} = +69,2^\circ$ (10 mg/2 ml, MeOH).

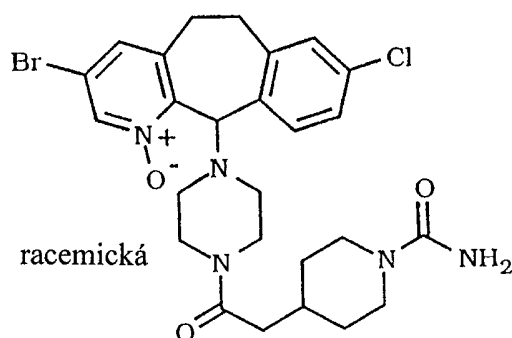
Příklad 41



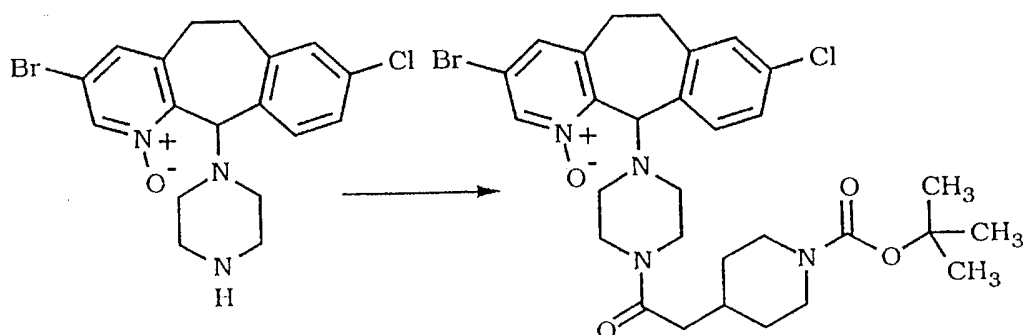
Cílová sloučenina kroku E příkladu 33, S(-)-enantiomer (374,8 mg, 0,917 mmolů), N1-oxid kyseliny 4-pyridyloctové (182,6 mg, 1,192 mmolů), hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbidiimidu (229 mg, 1,192 mmolů), 1-hydroxybenzotriazol (161 mg, 1,192 mmolů) a 4-methylmorfolin (0,131 ml, 1,192 mmolů) byly rozpuštěny v bezvodém DMF (11 ml) a tato směs byla míchána při 25 °C po dobu 18 hodin. Reakce byla zpracována tak, jak je popsáno v příkladu 34, a produkt byl chromatografován na silikagelu, vymývaném 4% (10% konc. NH₄OH v methanolu) dichlormethanem, za získání cílové sloučeniny (výtěžek : 467,3 mg, 94%) : LCMS : m/z 543,1 (MH⁺); δ_c (CDCl₃) : CH₂ : 30,0, 30,5, 38,4, 42,0, 45,9, 50,4, 50,8; CH : 63,8, 126,5, 126,8, 126,8, 130,4, 130,6, 133,4, 138,4, 138,9, 138,9; C : 118,4, 134,0, 134,0, 134,8, 139,8, 140,9, 147,7, 167,0,

δ_{H} (CDCl_3) : 5,76 (s, 1H, H_{11}); 7,13 (d, 2H, Ar-H); 7,15 (s, 2H, Ar-H); 7,21 (d, 1H, Ar-H); 7,23 (d, 1H, Ar-H); 8,16 (d, 2H, Ar-H); 8,29 (s, 1H, Ar-H), $[\alpha]_{\text{D}}^{23} \text{ } ^\circ = -65,5$ (10,4 mg/2 ml, MeOH).

Příklad 42



Krok A:

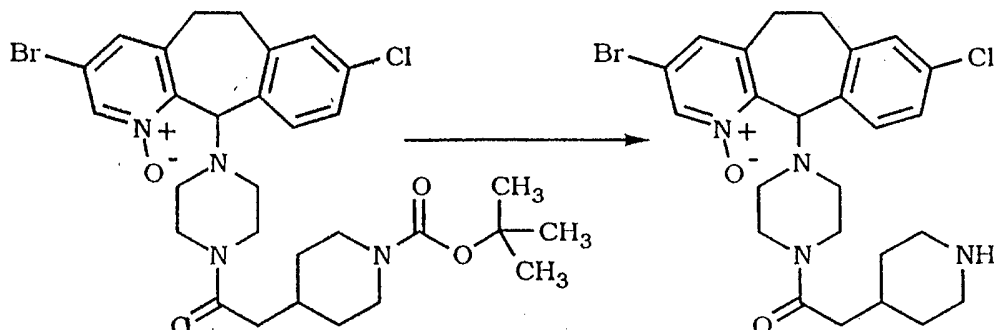


Cílová sloučenina kroku D příkladu 33, ($\pm$) (789,1 mg, 1,93 mmolů), kyselina 1-terc.-butoxukarbonyl-4-piperidinyloctová (610 mg, 2,51 mmolů), hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbidiimidu (481,2 mg, 2,51 mmolů), 1-hydroxybenzotriazol (339,2 mg, 2,51 mmolů) a 4-methylmorfolin (0,276 ml, 2,51 mmolů) byly rozpuštěny v bezvodém DMF (30 ml) a tato směs byla míchána při 25 $^\circ\text{C}$ po dobu 21 hodin. Reakce byla zpracována tak, jak je popsáno v příkladu 34, a produkt byl chromatografován na silikagelu, vymývaném 0,5%-1% (10% konc. NH_4OH v methanolu) dichlormethanem, za získání cílové sloučeniny (výtěžek : 1,22 g, 100%) : FABMS : m/z 633,3 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) : CH_3 : 28,5, 28,5, 28,5; CH_2 : 30,2, 30,5, 32,2, 32,2, 39,5, 41,7, 43,8, 43,8, 45,8, 50,8, 51,2; CH : 33,3, 64,0, 126,5, 130,6, 130,6, 133,5, 138,5; C : 79,3, 118,3, 133,6, 134,8, 139,9, 140,9, 148,1, 154,8, 170,0;

δ_{H} (CDCl_3) : 1,46 (s, 9H, -Cme), 5,75 (s, 1H, H_{11}); 7,13 (d, 1H, Ar-H); 7,16 (s, 1H, Ar-H); 7,19

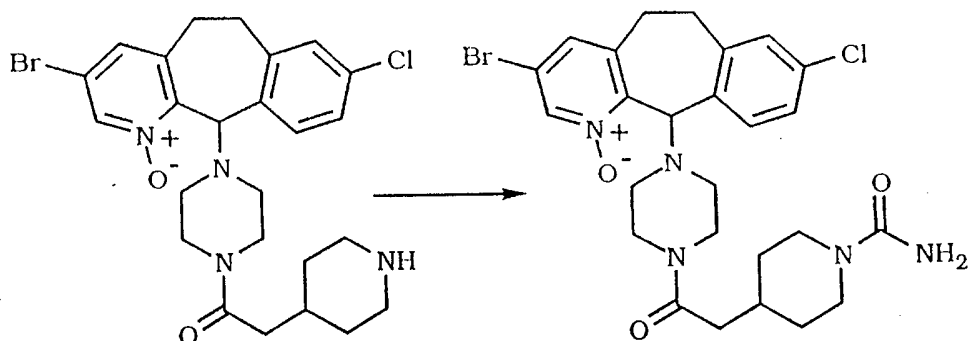
(s, 1H, Ar-H); 7,23 (d, 1H, Ar-H); 8,29 (s, 1H, Ar-H).

Krok B :



Cílová sloučenina kroku A (1,21 g, 1,91 mmolů) byla rozpuštěna v methanolu (10,6 ml) a 10% (v/v) konc. H_2SO_4 v dioxanu (26 ml) a tato směs byla míchána pod argonem při 25 °C po dobu 1,5 hodiny. Tato směs byl zahuštěna a zředěna CH_2Cl_2 a alkalizována 1N vodným NaOH. CH_2Cl_2 extrakt, obsahující pouze část produktu, kvůli jeho rozpustnosti ve vodě, byl vysušen (MgSO_4), přefiltrován a odpařen do sucha. Produkt byl chromatografován na silikagelu, za vymývání 10% (10% konc. NH_4OH v methanolu) dichlormethanem, za získání cílové sloučeniny (výtěžek : 87,7 mg., 10 %) : FABMS : m/z 533,1 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) : CH_2 : 30,2, 30,4, 32,4, 32,4, 39,6, 41,6, 45,7, 45,9, 45,9, 50,7, 51,2; CH : 32,7, 64,0, 126,5, 130,6, 130,6, 133,5, 138,5; C : 118,3, 133,5, 134,7, 139,9, 140,9, 148,1, 169,8, 169,8; δ_{H} (CDCl_3) : 5,73 (s, 1H, H_{11}); 7,12 (d, 1H, Ar-H); 7,15 (s, 1H, Ar-H); 7,18 (s, 1H, Ar-H); 7,21 (d, 1H, Ar-H); 8,28 (s, 1H, Ar-H).

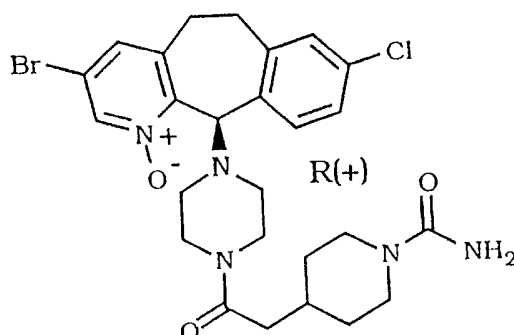
Krok C:



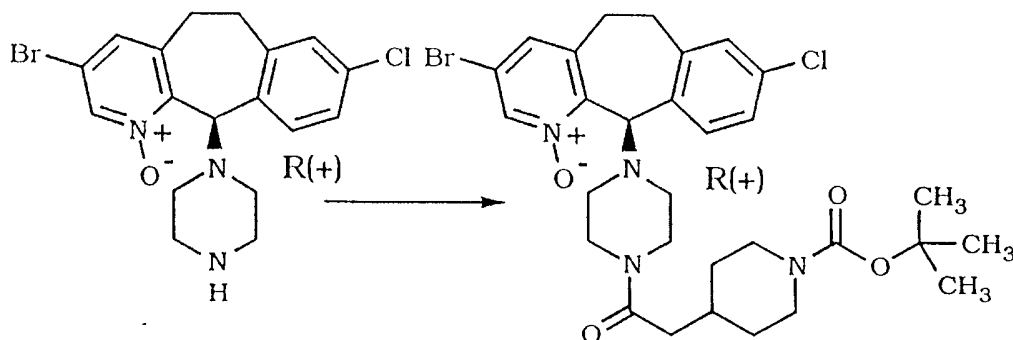
Cílová sloučenina kroku B (99,1 mg, 0,189 mmolů) a trimethylsilylizokyanát (0,384 ml, 2,83 mmolů) byly rozpuštěny v bezvodém dichlormethanu (3 ml) a tato směs byla míchána při 25 °C pod argonem po dobu 20 hodin. K reakci byl přidán další a trimethylsilylizokyanát

(0,0768 ml, 0,567 mmolů) a nechala se běžet dalších 5 hodin. Směs byla zředěna dichlormethanem a promyta nasyceným vodným NaHCO₃, vysušena (MgSO₄), přefiltrována a odpařena do sucha. Produkt byl chromatografován na silikagelu, za vymývání 3,5% (10% konc. NH₄OH v methanolu)dichlormethanem, za získání cílové sloučeniny (výtěžek : 80,4 mg, 81 %) : FABMS : m/z 576,1 (MH⁺); δ_C (CDCl₃) : CH₂ : 30,1; 30,4; 32,0; 32,0; 39,2; 41,6; 44,4; 44,3; 45,7; 50,7; 51,1; CH : 32,9; 63,9; 126,4; 130,5; 130,6; 133,4; 138,4; C : 118,4; 133,5; 134, 7; 139,8; 140,9; 148,0; 169,7; δ_H (CDCl₃) : 5,74 (s, 1H, H₁₁), 7,12 (d, 1H, Ar-H), 7,15 (s, 1H, Ar-H), 7,19 (s, 1H, Ar-H), 7,22 (d, 1H, Ar-H), 8,28 (s, 1H, Ar-H);

Příklad 43



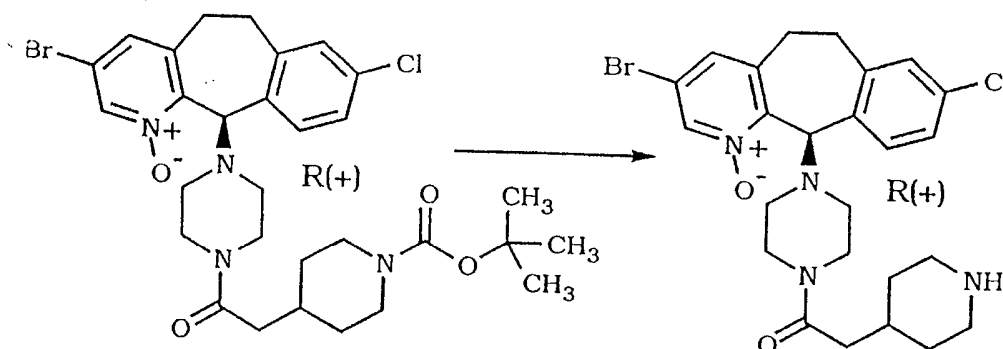
Krok A:



Cílová sloučenina kroku E příkladu 33, R(+)-enantiomer (1 g, 2,45 mmolů,) kyselina 1-terc.-butoxykarbonyl-4-piperidinyloctová (487 mg, 3,181 mmolů), hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarboimidu (610 mg, 3,181 mmolů), 1-hydroxybenzotriazol (430 mg, 3,181 mmolů) a 4-methylmorfolin (0,35 ml, 3,181 mmolů) byly rozpuštěny v bezvodém DMF (30,5 ml) a tato směs byla míchána při 25 °C po dobu 66 hodin. Reakce byla zpracována tak, jak je popsáno v příkladu 34 a produkt byl chromatografován na silikagelu, za vymývání 1% (10% konc. NH₄OH v methanolu)dichlormethanem, za získání cílové sloučeniny (výtěžek : 1,25 g, 81 %) : LCMS : m/z 633,1 (MH⁺); δ_C (CDCl₃) CH₃ : 28,5; 28,5; 28,5; CH₂ :

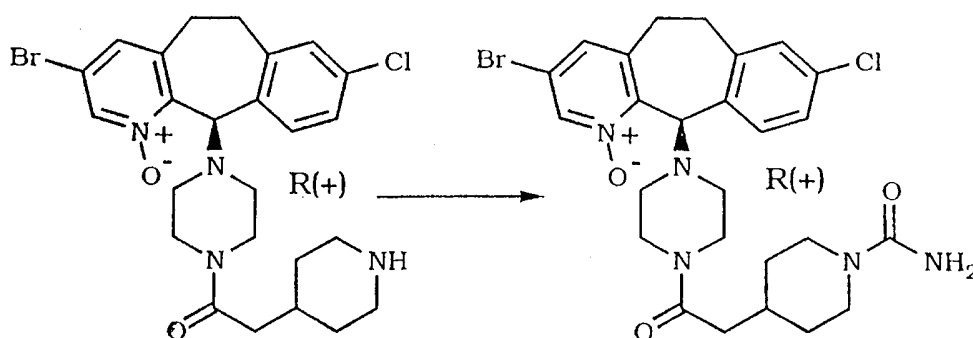
30,2; 30,5; 32,2; 32,2; 39,4; 41,7; 43,6; 43,6; 45,8; 50,7; 51,2; CH : 33,3; 64,0; 126,5; 130,6; 133,5; 138,5; C : 79,3; 118,3; 133,6; 134,8; 139,9; 140,9; 148,1; 154,9; 170,0; δ_{H} (CDCl_3) : 1,46 (s, 9H, -CMe₃), 5,74 (s, 1H, H₁₁), 7,12 (d, 1H, Ar-H), 7,16 (s, 1H, Ar-H), 7,19 (s, 1H, Ar-H), 7,23 (d, 1H, Ar-H), 8,29 (s, 1H, Ar-H); $[\alpha]_{\text{D}}^{23,4^\circ\text{C}} = +56,4^\circ$ (9,05 mg/2 ml MeOH).

Krok B:



Cílová sloučenina kroku A (1,149 g, 1,812 mmolů) byla rozpuštěna v methanolu (9,5 ml) a 10% (v/v) konc. H₂SO₄ v dioxanu (24,7 ml) a tato směs byla míchána pod argonem při 25 °C po dobu 1 hodiny. Tato směs se nechala projít přes vrstvu iontoměničové pryskyřice BioRad AG1-X8(OH⁻ forma) a tato pryskyřice byla promyta methanolem. Spojené eluáty byly odpařeny do sucha a produkt byl chromatografován na silikagelu, za vymývání 10% (10% konc. NH₄OH v methanolu) dichlormethanem, za získání cílové sloučeniny (výtěžek : 762,9 mg, 79 %) : LSIMS : m/z 533 (MH⁺); δ_{C} (CDCl_3) : CH₂ : 30,2; 30,5; 32,2; 32,2; 40,1; 41,7; 45,9; 46,4; 46,4; 50,8; 51,2; CH : 33,4; 64,0; 126,5; 130,6; 133,6; 138,6; C : 118,4; 133,6; 134,8; 139,9; 140,9; 148,2; 170,2; δ_{H} (CDCl_3) : 5,73 (s, 1H, H₁₁), 7,11 (d, 1H, Ar-H), 7,14 (s, 1H, Ar-H), 7,19 (s, 1H, Ar-H), 7,22 (d, 1H, Ar-H), 8,28 (s, 1H, Ar-H); $[\alpha]_{\text{D}}^{23,4^\circ\text{C}} = +66,4^\circ$ (10,90 mg/2 ml MeOH).

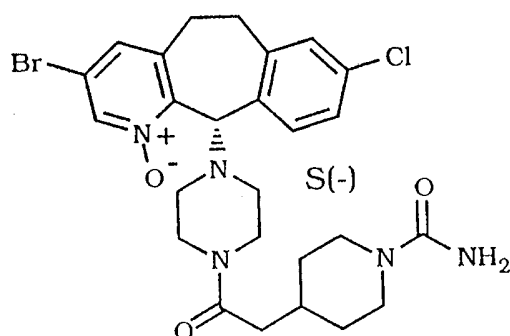
Krok C:



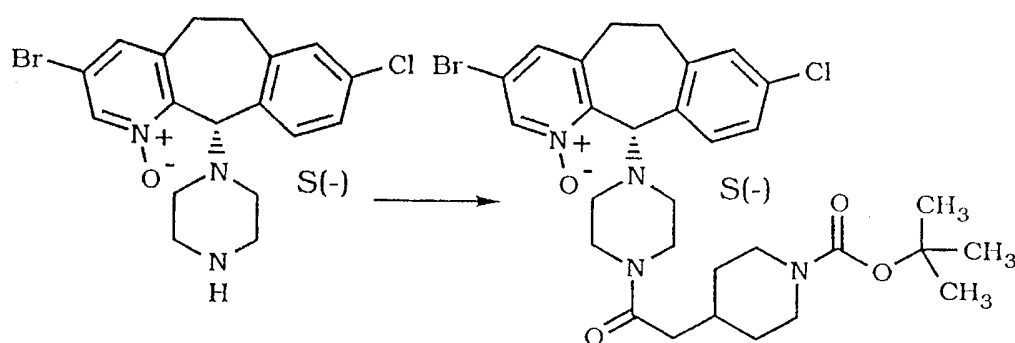
Cílová sloučenina kroku B (550 mg, 1,03 mmolů) a trimethylsilylizokyanát (2,092 ml,

15,45 mmolů) byly rozpuštěny v bezvodém dichlormethanu (16,4 ml) a tato směs byla míchána při 25 °C pod argonem po dobu 18 hodin. Směs byla zředěna dichlormethanem a promyta nasyceným vodným NaHCO₃, vysušena (MgSO₄), přefiltrována a odpařena do sucha. Produkt byl chromatografován na silikagelu, za vymývání 3,5% (10% konc. NH₄OH v methanolu)dichlormethanem, za získání cílové sloučeniny (výtěžek : 570,3 mg, 99 %) : FABMS : m/z 576,3 (MH⁺); δ_C (CDCl₃) : CH₂ : 30,2; 30,5; 32,1; 32,1; 39,3; 41,7; 44,4; 44,5; 45,8; 50,8; 51,2; CH : 33,0; 64,0; 126,5; 130,6; 130,6; 133,5; 138,6; C : 118,4; 133,5; 134,8; 139,9; 141,0; 148,1; 157,9; 169,8; δ_H (CDCl₃) : 5,73 (s, 1H, H₁₁), 7,12 (d, 1H, Ar-H), 7,14 (s, 1H, Ar-H), 7,19 (s, 1H, Ar-H), 7,21 (d, 1H, Ar-H), 8,28 (s, 1H, Ar-H); [α]_D^{23,4 °C} = +60,2° (10,28 mg/2 ml MeOH).

Příklad 44



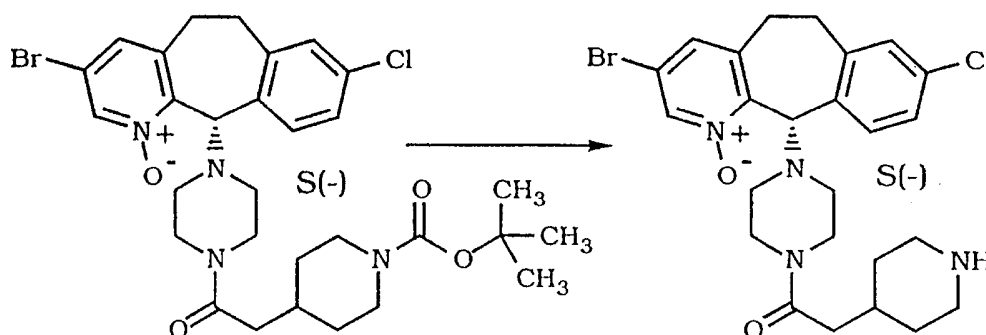
Krok A:



Cílová sloučenina kroku E příkladu 33, S(-)-enantiomer (1 g, 2,45 mmolů,) kyselina 1-terc.-butoxykarbonyl-4-piperidinyloctová (487 mg, 3,181 mmolů), hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarboimidu (610 mg, 3,18 mmolů), 1-hydroxybenzotriazol (430 mg, 3,181 mmolů) a 4-methylmorfolin (0,35 ml, 3,181 mmolů) byly rozpuštěny v bezvodém DMF (30,5 ml) a tato směs byla míchána při 25 °C po dobu 66 hodin. Reakce byla zpracována tak, jak je popsáno v příkladu 34 a produkt byl chromatografován na silikagelu, za

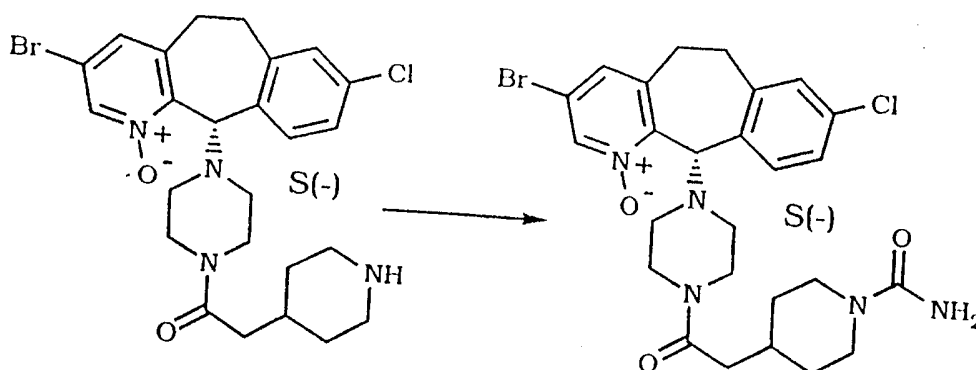
vymývání 1% (10% konc. NH_4OH v methanolu)dichlormethanem, za získání cílové sloučeniny (výtěžek : 1,204 g, 78 %) : LSIMS : m/z 633,5 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) CH_3 : 28,5; 28,5; 28,5; CH_2 : 30,2; 30,5; 32,2; 32,2; 39,4; 41,7; 43,6; 43,6; 45,8; 50,7; 51,2; CH : 33,3; 64,0; 126,5; 130,5; 130,5; 133,6; 138,5; C : 79,3; 118,3; 133,6; 134,8; 139,9; 140,9; 148,1; 154,8; 170,0; δ_{H} (CDCl_3) : 1,46 (s, 9H, $-\text{CMe}_3$), 5,74 (s, 1H, H_{11}), 7,12 (d, 1H, Ar-H), 7,15 (s, 1H, Ar-H), 7,19 (s, 1H, Ar-H), 7,22 (d, 1H, Ar-H), 8,28 (s, 1H, Ar-H); $[\alpha]_{\text{D}}^{23,4^\circ} = -57,2^\circ$ (9,09 mg/2 ml MeOH).

Krok B:



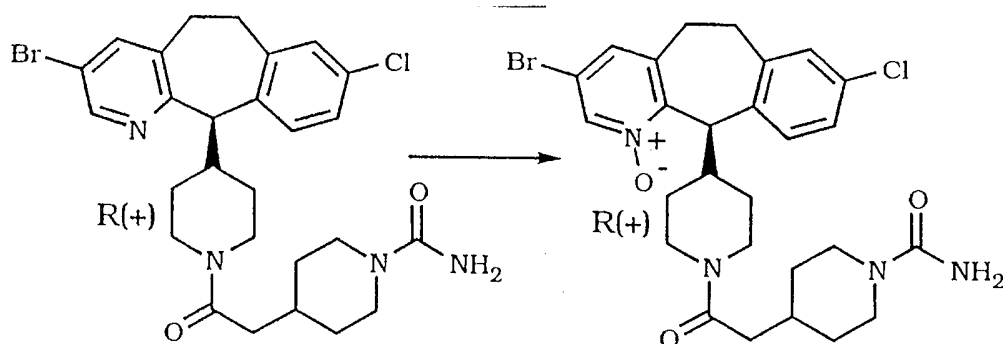
Cílová sloučenina kroku A (1,104 g, 1,714 mmolů) byla rozpuštěna v methanolu (9,13 ml) a 10% (v/v) konc. H_2SO_4 v dioxanu (23,75 ml) a tato směs byla míchána pod argonem při 25°C po dobu 1 hodiny. Tato směs se nechala projít přes vrstvu iontoměničové pryskyřice BioRad AG1-X8(OH^- forma) a tato pryskyřice byla promyta methanolem. Spojené eluáty byly odpařeny do sucha a produkt byl chromatografován na silikagelu, za vymývání 10% (10% konc. NH_4OH v methanolu)dichlormethanem, za získání cílové sloučeniny (výtěžek : 771,1 mg, 83 %) : LSIMS : m/z 533 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) : CH_2 : 30,3; 30,5; 33,0; 33,0; 40,0; 41,7; 45,8; 46,2; 46,2; 50,8; 51,2; CH : 33,3; 64,0; 126,5; 130,6; 130,6; 133,6; 138,6; C : 118,4; 133,6; 134, 8; 139,9; 140,9; 148,2; 170,1; δ_{H} (CDCl_3) : 5,73 (s, 1H, H_{11}), 7,12 (d, 1H, Ar-H), 7,14 (s, 1H, Ar-H), 7,19 (s, 1H, Ar-H), 7,22 (d, 1H, Ar-H), 8,28 (s, 1H, Ar-H); $[\alpha]_{\text{D}}^{23,4^\circ} = -66,9^\circ$ (10,29 mg/2 ml MeOH).

Krok C:



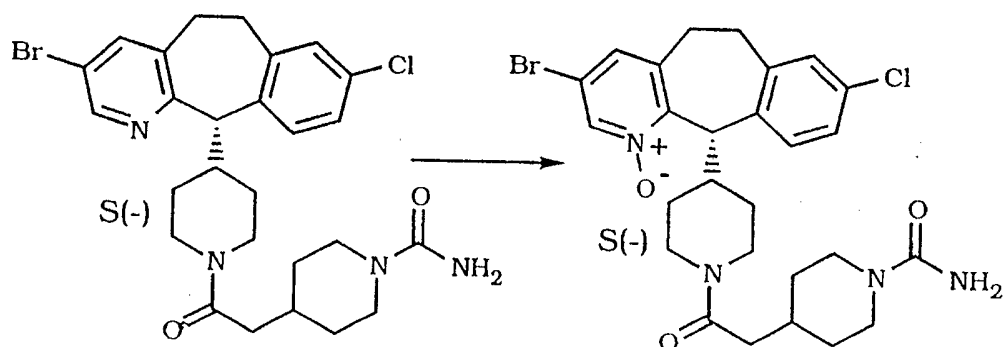
Cílová sloučenina kroku B (550 mg, 1,03 mmolů) a trimethylsilylizokyanát (2,092 ml, 15,45 mmolů) byly rozpuštěny v bezvodém dichlormethanu (16,4 ml) a tato směs byla míchána při 25 °C pod argonem po dobu 18 hodin. Směs byla zředěna dichlormethanem a promyta nasyceným vodným NaHCO₃, vysušena (MgSO₄), přefiltrován a odpařen do sucha. Produkt byl chromatografován na silikagelu, za vymývání 3,5% (10% konc. NH₄OH v methanolu)dichlormethanem, za získání cílové sloučeniny (výtěžek : 571,5 mg, 99 %) : FABMS : m/z 576,3 (MH⁺); δ_C (CDCl₃) : CH₂ : 30,2; 30,5; 32,0; 32,0; 39,3; 41,7; 44,4; 44,5; 45,7; 50,7; 51,2; CH : 33,0; 64,0; 126,5; 130,6; 130,6; 133,5; 138,6; C : 118,4; 133,6; 134, 8; 139,9; 141,0; 148,1; 157,9; 169,8; δ_H (CDCl₃) : 5,73 (s, 1H, H₁₁), 7,12 (d, 1H, Ar-H), 7,15 (s, 1H, Ar-H), 7,20 (s, 1H, Ar-H), 7,22 (d, 1H, Ar-H), 8,28 (s, 1H, Ar-H); [α]_D^{23,4} °C = -62,5° (9,54 mg/2 ml MeOH).

Příklad 45



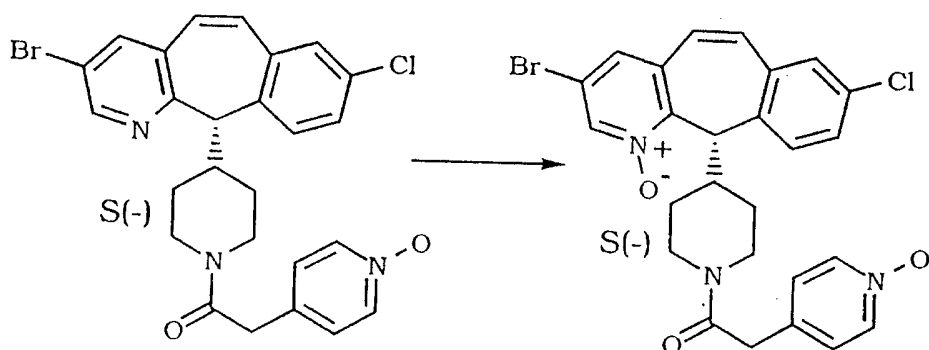
Výchozí reaktant (0,1 g, 0,18 mmol) byl rozpuštěn v CH₂Cl₂ (5 ml) a poté byl ochlazen na -18 °C. Poté byla přidána kyselina m-chlorperoxybenzoová (0,18 g, 1,07 mmol) a reakční směs byla přes noc míchána při pokojové teplotě. Reakční směs byl rozdělena mezi CH₂Cl₂ a nasycený NaHCO₃ (vodný). Vodná fáze byla dále extrahována CH₂Cl₂. Spojené CH₂Cl₂ frakce byly vysušeny pomocí MgSO₄ a zahuštěny ve vakuu, za získání zbytku, který byl chromatografován na silikagelové desce, za vymývání 10% MeOH (nasycený NH₃)-CH₂Cl₂, za získání cílové sloučeniny jako bílé pevné látky (0,013 g, výtěžek 13 %, m. p. = 146,8-147,4 °C, MH⁺ = 577). Výchozí reaktant byl získán za použití postupu příkladu 14 a výše popsanych postupů separace chirální chromatografií.

Příklad 46



Cílová sloučenina byla připravena podle v podstatě stejného postupu, jako je ten, popsáný v příkladu 45 (m. p. = 120-121 °C, $MH^+ = 577$).

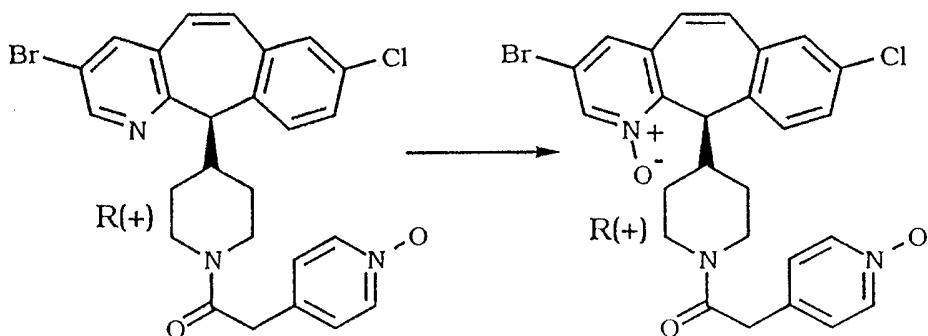
Příklad 47



Výchozí reaktant byl oxidován kyselinou m-chlorperoxybenzoovou podle v podstatě stejného oxidačního postupu jako v příkladu 45, za získání cílové sloučeniny (m. p. = 109-110 °C, $MH^+ = 542$).

Výchozí reaktant byl získán reakcí S(-) izomeru cílové sloučeniny příkladu 3 s cílovou sloučeninou příkladu 12. S(-) izomer racemátu příkladu 3 byl získán za použití výše popsáných postupů separace chirální chromatografií.

Příklad 48



Cílová sloučenina byla připravena podle v podstatě stejného postupu, jako je ten, popsáný v příkladu 47 (m. p. = 125,5-126,3 °C, $MH^+ = 542$).

Příklad 49

FTP IC_{50} (inhibice farnesyl-proteintransferázy, enzymatický pokus in vitro) byla stanovena podle postupů, popsáných ve WO 95/10516, publikovaném 20. dubna 1995. GGPT IC_{50} (inhibice geranylgeranyl-proteintransferázy, enzymatický pokus in vitro), COS Cell IC_{50} (na buňkách založený pokus), Cell Mat Assay a protinádorová aktivita (nádorové studie in vivo) mohly být stanoveny podle postupů, popsáných ve WO 95/10516. Popis WO 95/10516 je zde zahrnut odkazem.

Další pokusy mohly být provedeny podle v podstatě stejného postupu, jako je ten, popsáný výše, ale při nahrazení buněk T24-BAG jinými indikátorovými nádorovými buněčnými liniemi. Tyto pokusy mohly být provedeny za použití buď buněk lidského karcinomu tlustého střeva DLD-1-BAG, exprimujících aktivovaný gen K-ras, nebo buněk lidského karcinomu tlustého střeva SW620-BAG, exprimujících aktivovaný gen K-ras. Za použití jiných nádorových buněčných linií, známých v oboru, by mohla být ukázána aktivita sloučenin tohoto vynálezu proti jiným typům rakoviny.

Soft Agar Assay :

Na podkladu nezávislý růst je vlastností tumorogenních buněčných linií. Lidské nádorové buňky mohou být suspendovány v růstovém mediu, obsahujícím 0,3% agarózu a uvedenou koncentraci inhibitoru farnesyl-proteintransferázy. Tímto roztokem může být převrstveno růstové medium, zpevněné 0,6% agarózou, obsahující stejnou koncentraci inhibitoru farnesyl-proteintransferázy. Po ztuhnutí horní vrstvy mohou být misky inkubovány po dobu 10-16 dní při 37 °C, pod 5% CO_2 , což umožní růst kolonií. Po inkubaci mohou být kolonie barveny převrstvením agaru roztokem MTT (3-[4,5-dimethyl-thiazol-2-yl]-2,5-difenyltetrazoliumbromid, Thiazolil blue) (1mg/ml v PBS). Kolonie mohou být počítány a hodnoty IC_{50} mohou být stanoveny.

FTP pM IC_{50} assay :

Enzymatická reakce probíhala v 50 mM Tris, 5 μ M $ZnCl_2$, 5 mM $MgCl_2$, 0,01% Tritonu X-100, 5 mM dithiothreitolu (DTT), pH 7,7 (pufr R) při 37 °C po dobu 1 hodiny. Purifikované lidská FPT (>95% čistota) byla odvozena z expresního systému Baculovirus/Sf-9 expression system. Použitím peptidován substrátem byl biotin-CVLS (SynPep Corp., Dublin, CA) a (1- 3H)-FPP (21,5 Ci/mmol) byl zakoupen od New England Nuclear Life Science Products (Boston, MA).

Sloučeniny byly nejdříve rozpuštěny na konečnou koncentraci 4 mg/ml ve 100% DMSO a poté na 0,25 µg/ml ve 100% DMSO. Následná zředění těchto sloučenin byla prováděna v pufru R.

Enzymatická reakce probíhala v konečném objemu 100 µl. Reakce jsou prováděny na 96-jamkových destičkách. Konečné koncentrace lidské FPT, FPP a biotin-CVLS byly jednotlivě 30 pM, 176 nM a 100 nM, v objemu 100 µl. Typická reakce zahrnuje míchání FPT a FPP ve 40 µl při pokojové teplotě po dobu 15 minut, po čemž následuje přidání 40 µl roztoku obsahujícího testovanou sloučeninu. Roztok je dále míchán po dobu 15 minut při pokojové teplotě. Enzymatická reakce je nastartována přidáním 20 µl biotin-CVLS peptidového substrátu a nechá se probíhat při 37 °C po dobu 1 hodiny. Reakce je ukončena použitím 150 µl roztoku Stop Solution, obsahujícího 1,3 mg/ml scintilačních kuliček (straptavidinem obalené kuličky od Amersham (Arlington Heights, IL)), 250 mM EDTA, pH 8,0 a 0,5% BSA. Radioaktivita je měřena po 20 minutách při pokojové teplotě.

U sloučenin je stanovena jejich schopnost inhibovat tuto reakci, měřením na koncentraci závislé procento inhibice reakce. Zásobní roztoky těchto sloučenin 25 µl/ml (DMSO) byly zředěny v pufru R a poté v reakční směsi, jak je popsáno výše, za získání konečné koncentrace 0,01, 0,003, 0,001, 0,0003, 0,0001 a 0,00003 µl/ml reakční směsi. Enzymatická aktivita byla zjištěna měřením CPM/jamku, za použití scintilačního počítače Wallac 1204 Betaplate BS liquid scintillation computer. Kontrolní pokusy byly prováděny bez inhibitorů, za účelem získání hodnoty CPM pro neinhibovanou reakci. Dále byly prováděny reakce bez biotin-CVLS, pro získání signálu pro CPM hodnoty pozadí. Po korekci signálů na pozadí může být vypočteno procento inhibice pro každou koncentraci inhibitoru a může být interpolována hodnota IC_{50} metodou nejmenších čtverců z údajů v rámci lineárního úseku inhibice.

Sloučeniny příkladů 34-49 a sloučenina 54.0 měly FTP IC_{50} v rozmezí od 0,7 nM do > 174 nM.

Sloučenina příkladu 40 měla FTP pM IC_{50} 0,44 nM a sloučenina příkladu 43 měla FTP pM IC_{50} 0,41 nM.

Sloučeniny příkladů 35, 36 a 40 měly COS Cell IC_{50} v rozmezí od 0,9 nM do 85 nM a Soft Agar IC_{50} v rozmezí od 25 nM do 183 nM.

Příklad 51

Pro přípravu farmaceutických přípravků ze sloučenin popsaných tímto vynálezem mohou být inertní, farmaceuticky přijatelné nosiče buď pevné nebo tekuté. Přípravky v pevné formě zahrnují prášky, tablety, dispergovatelné granule, kapsle a čípky. Prášky a tablety mohou obsahovat od asi 5 do asi 70 % aktivní látky. Vhodné pevné nosiče jsou známé v oboru, např. uhličitan hořečnatý, stearan hořečnatý, mastek, cukr, laktosa. Tablety, prášky, tobolky a kapsle

mohou být použity jako pevné dávkové formy, vhodné pro orální podávání.

Pro přípravu čípků se nejdříve rozpustí vosk s nízkou teplotou tání, jako je směs gliceridů mastných kyselin nebo kakaové máslo, a aktivní látka je v něm poté homogenně dispergována např. mícháním. Rozpuštěná homogenní směs je poté nalita do forem vhodné velikosti, nechá se vychladnout a tím ztuhnout.

Přípravky v tekuté formě zahrnují roztoky, suspenze a emulze. Jako příklad mohou být zmíněny vodné nebo vodo-propylenglykolové roztoky pro parenterální injekci.

Přípravky v tekuté formě mohou také zahrnovat roztoky pro intranazální podávání.

Aerosolové přípravky, vhodné pro inhalaci, mohou zahrnovat roztoky a pevné látky ve formě prášku, které mohou být ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem, jako je inertní ztlačený plyn.

Zahrnuty mohou být také přípravky v pevné formě, které mohou být krátce před použitím přeměněny na přípravky v tekuté formě pro orální nebo parenterální podávání. Takovéto tekuté formy zahrnují roztoky, suspenze a emulze.

Součeniný tohoto vynálezu mohou být také dopravovány transdermálně. Transdermální prostředky mohou být ve formě krámů, pleťových vod, aerosolů a/nebo emulzí a mohou být obsaženy v transdermálních náplastech matrixového nebo porózního typu, jak je v oboru pro tyto účely běžné.

Přednostně jsou sloučeniny podávány orálně.

Přednostně je tento farmaceutický prostředek v jednotkové dávkové formě. V takovéto formě je tento přípravek rozdělen do jednotkových dávek, obsahujících příslušné množství aktivní složky, např. množství, které je účinné pro dosažení požadovaného cíle.

Množství aktivní látky v jednotkové dávkové formě přípravku může být měněno nebo upraveno od asi 0,1 mg do 1000 mg, lépe od asi 1 mg do 300 mg, podle konkrétního použití.

Skutečné použité dávkování se může měnit v závislosti na potřebách pacienta a závažnosti léčeného stavu. Určení správného dávkování pro konkrétní situaci je v možnostech odborníka. Obecně, léčení je zahájeno menšími dávkami, které jsou menší než je optimální dávka této sloučeniny. Poté je dávkování zvyšováno po menších částech dokud není dosaženo optimálního účinku za daných okolností. Je-li to požadováno, může být celková denní dávka rozdělena a podávána po částech během dne.

Množství a frekvence podávání sloučenin tohoto vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelných solí může být regulováno podle úsudku navštěvovaného lékaře, který zvažuje takové faktory, jako je věk, stav a velikost pacienta, stejně jako závažnost léčených příznaků. Obvyklým doporučeným režimem dávkování pro zastavení růstu nádoru je orální podávání od 10 mg do

200 mg/den, přednostně 10 až 1000 mg/den, ve dvou oddělených dávkách. Když jsou podávány v tomto dávkovém rozmezí, jsou tyto sloučeniny netoxické.

Příklady farmaceutických dávkových forem

Tablety

Č.	Složka	mg/tableta	mg/tableta
1.	Aktivní látka	100	500
2.	Laktosa USP	122	113
3.	Kukuřičný škrob, Food Grade, jako 10% směs v čisté vodě	30	40
4.	Kukuřičný škrob, Food Grade	45	40
5.	Stearan hořečnatý	3	7
Celkově		300	700

Způsob výroby

Míchejte složky č. 1 a 2 ve vhodné míchadle po dobu 10-15 minut. Směs granulujte složkou č. 3. Je-li to nutné, rozdrťte vlhké granule přes hrubé síto (např. 1/4 ", 0,63 cm). Vysušte vlhké granule. Prohlédněte suché granule, je-li to nutné, a smíchejte je se složkou č. 4 a míchejte po dobu 10-15 minut. Přidejte složku č. 5 a míchejte 1-3 minuty. Směs stlačte na příslušnou velikost a zvažte na vhodném tabletovacím stroji.

Kapsle

Č.	Složka	mg/kapsle	mg/kapsle
1.	Aktivní látka	100	500
2.	Laktosa USP	106	123
4.	Kukuřičný škrob, Food Grade	40	70
4.	Stearan hořečnatý NF	7	7
Celkově		300	700

Způsob výroby

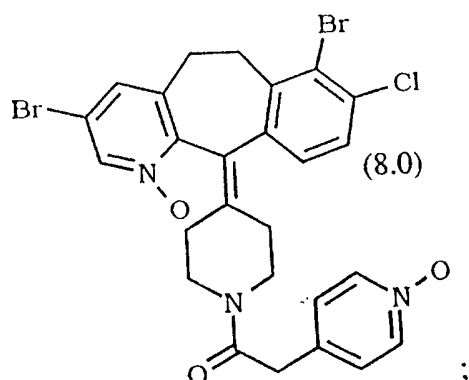
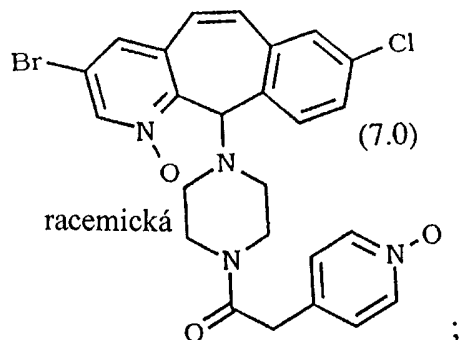
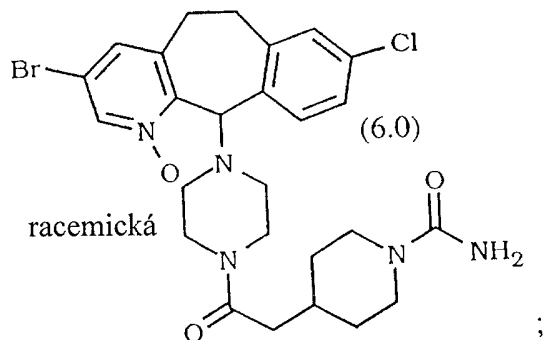
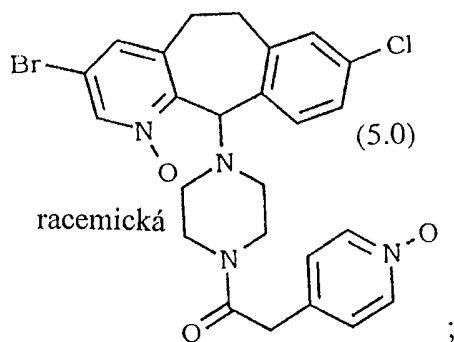
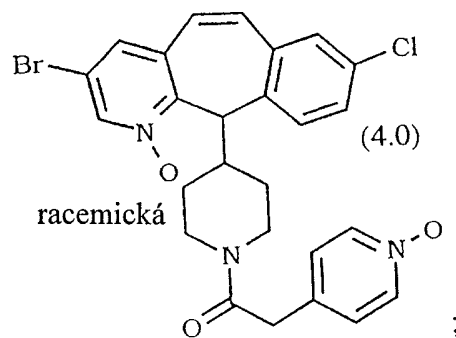
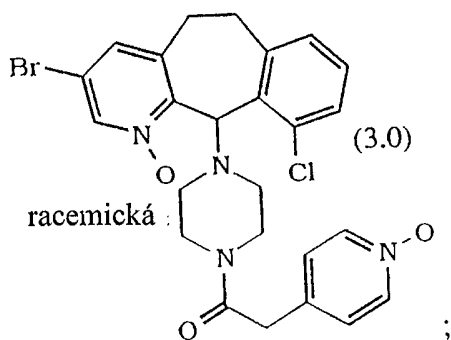
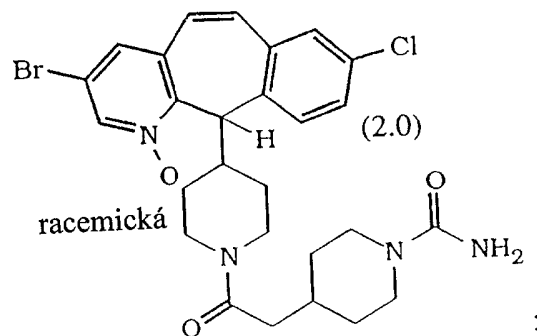
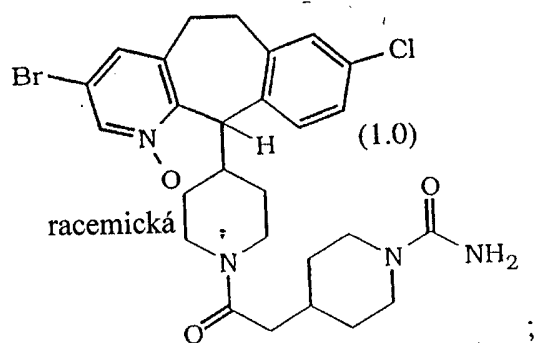
Míchejte složky č. 1, 2 a 3 ve vhodné míchadle po dobu 10-15 minut. Přidejte složku č. 4 a míchejte 1-3 minuty. Směsí naplňte dvoudílné želatinové kapsle na vhodné stroji.

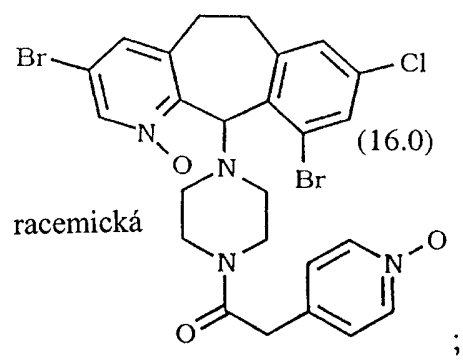
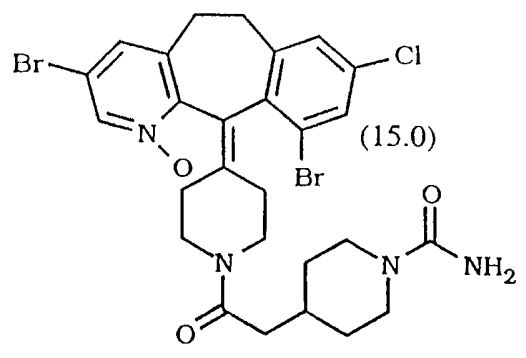
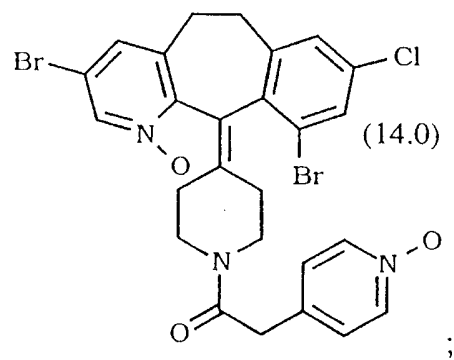
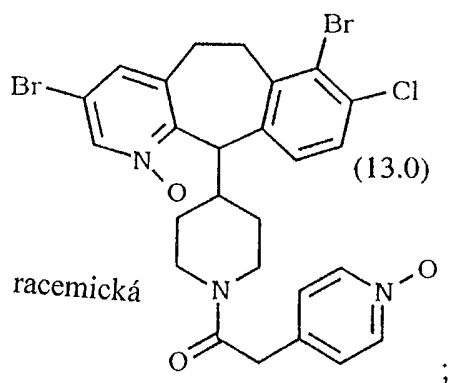
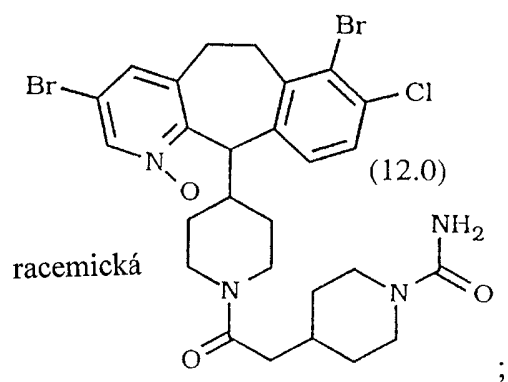
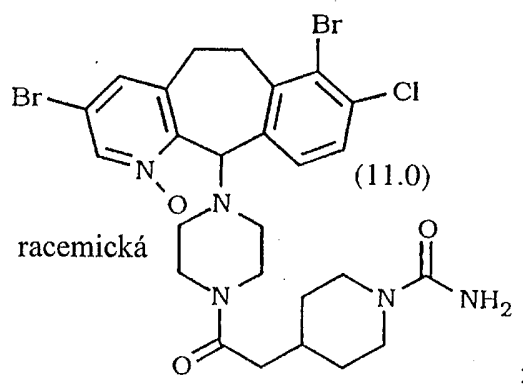
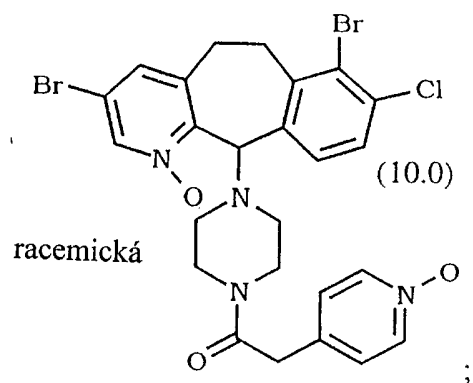
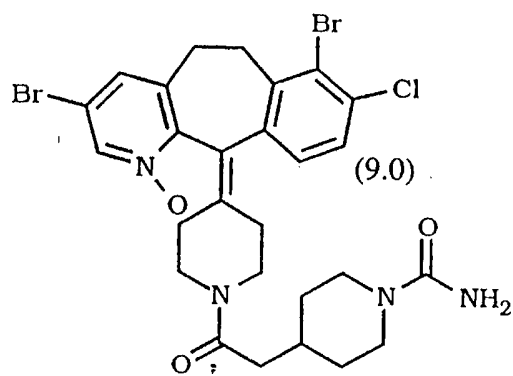
Zatímco byl předkládán vynález popsán ve spojení s konkrétními provedením, uvedenými výše, odborníkovi v oboru bude zřejmých mnoho jeho alternativ, modifikací a variací. Všechny

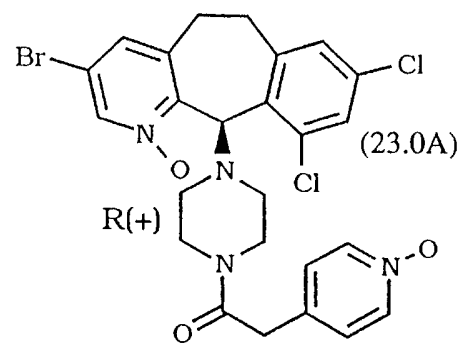
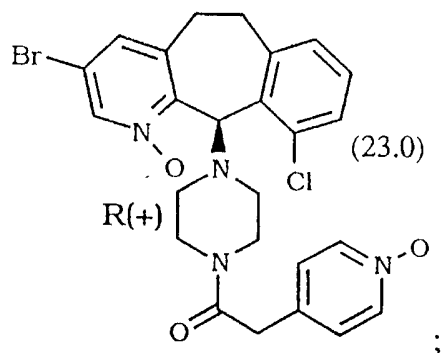
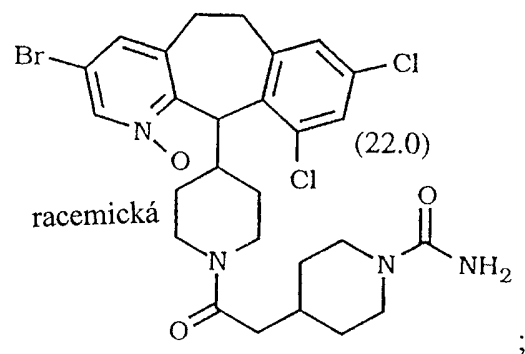
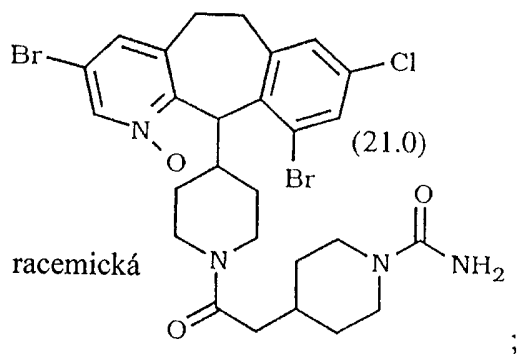
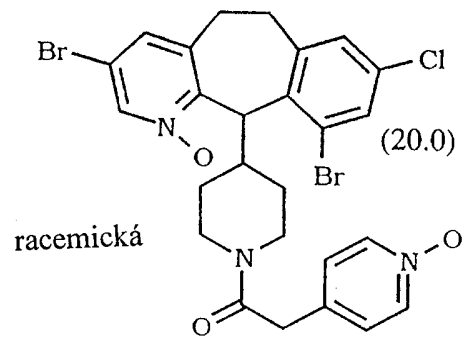
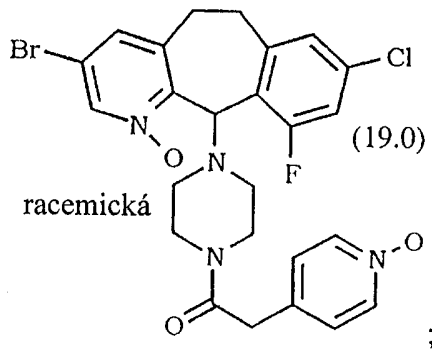
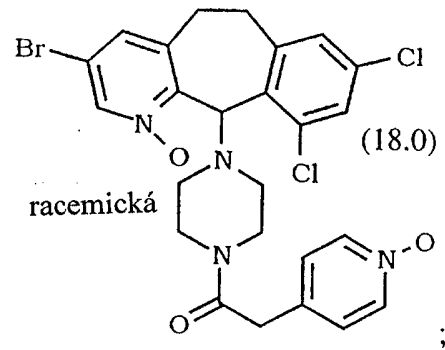
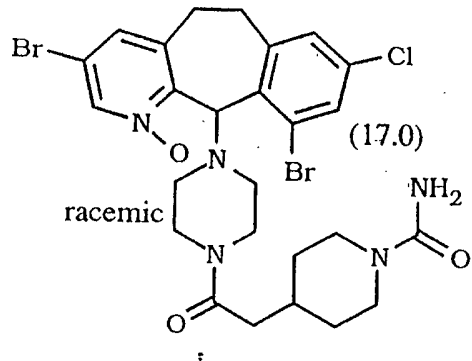
takovéto alternativy, modifikace a variace spadají do rozsahu a myšlenky předkládaného vynálezu.

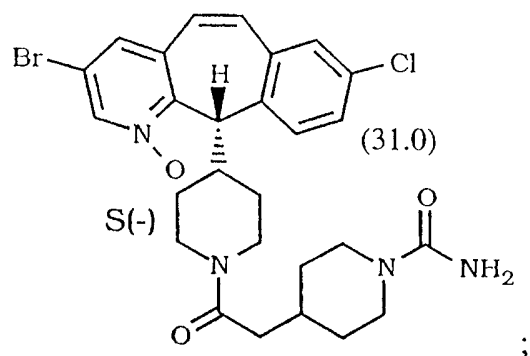
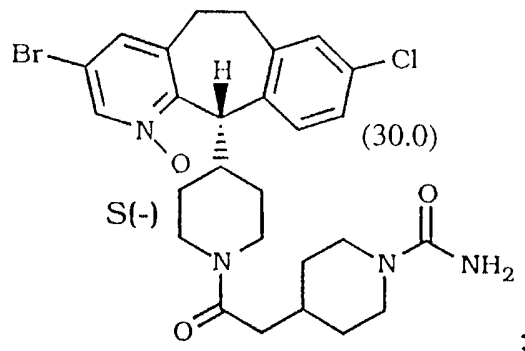
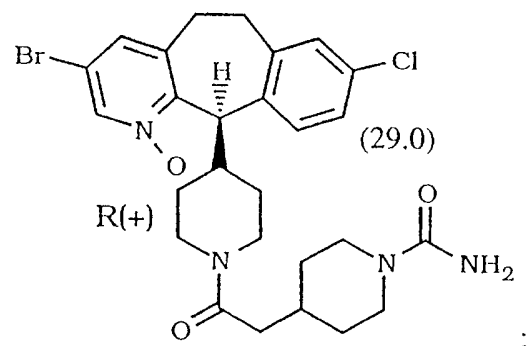
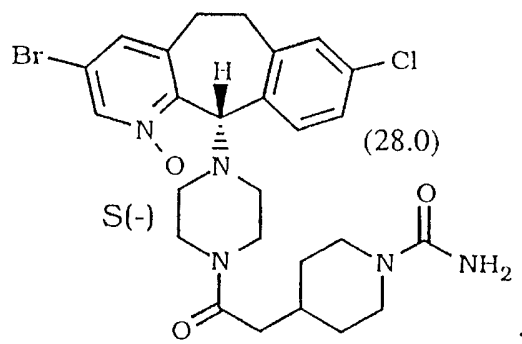
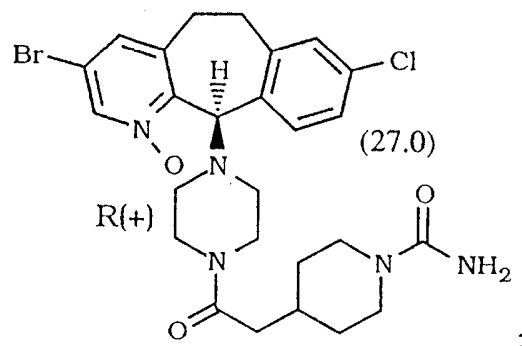
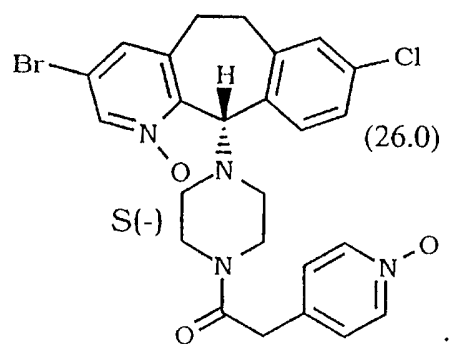
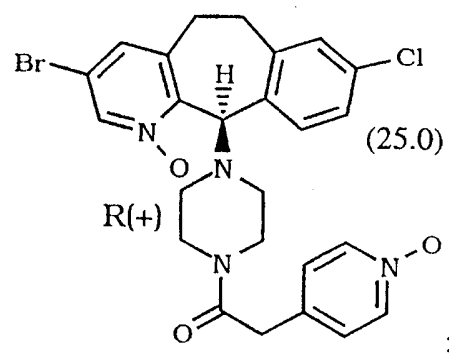
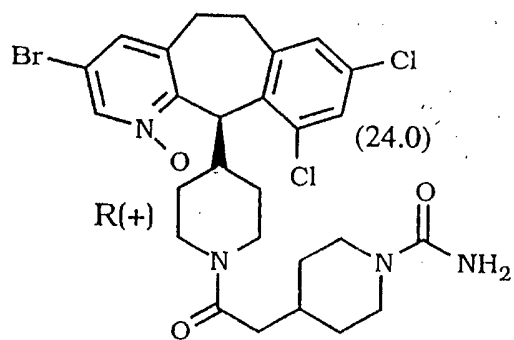
PATENTOVÉ NÁROKY

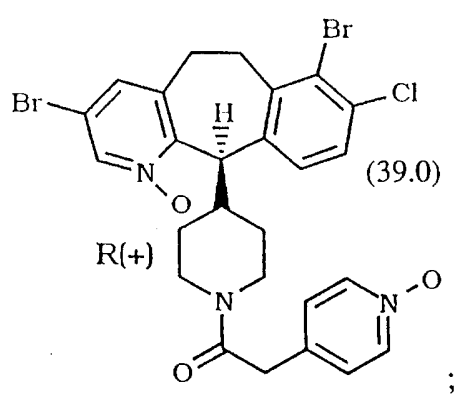
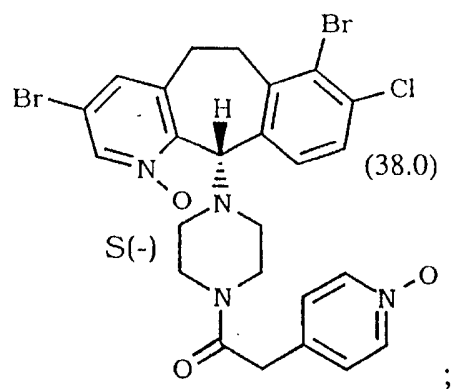
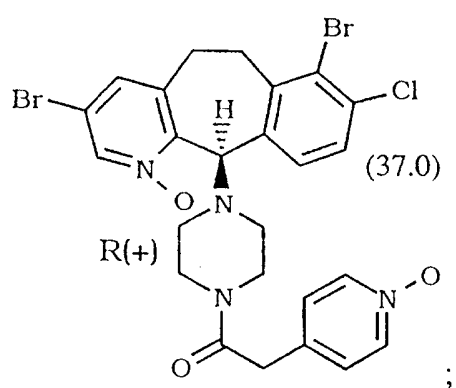
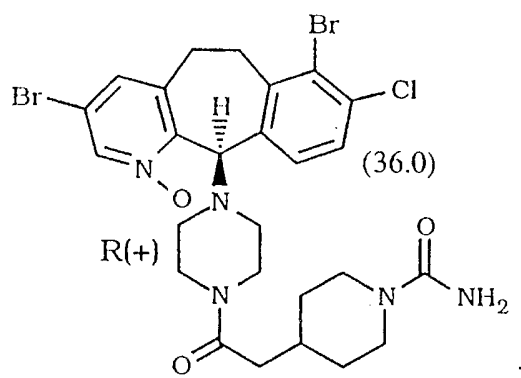
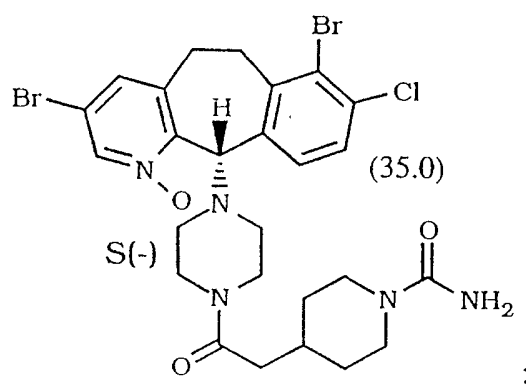
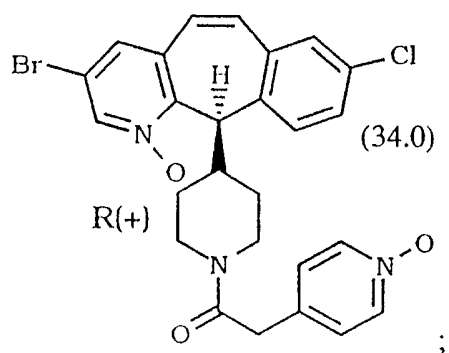
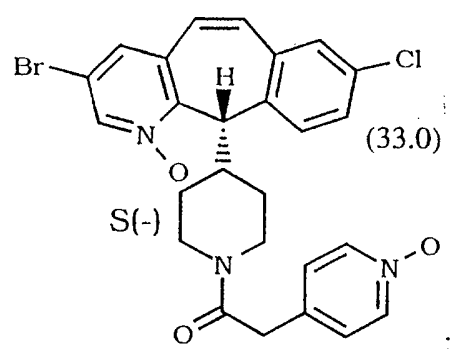
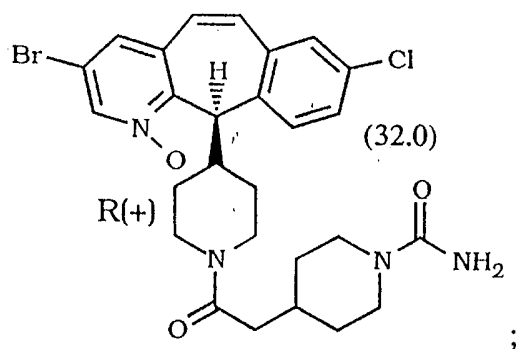
1. Sloučenina, vybraná ze skupiny, obsahující :

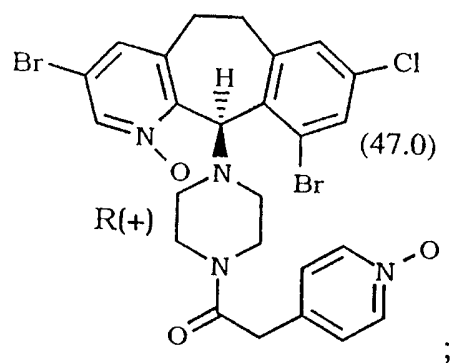
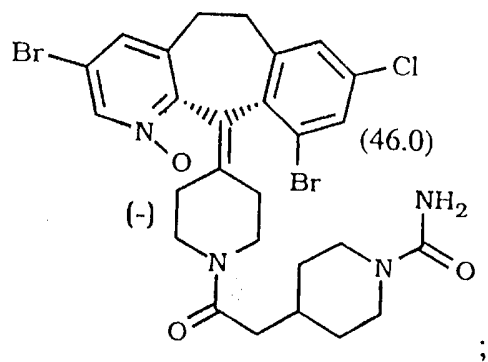
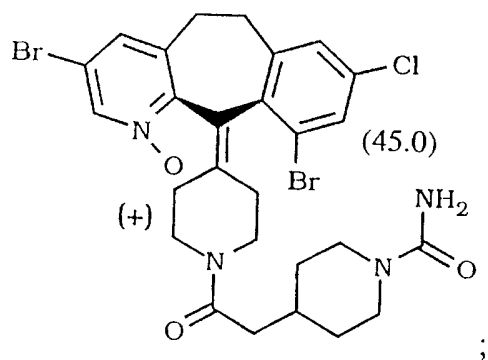
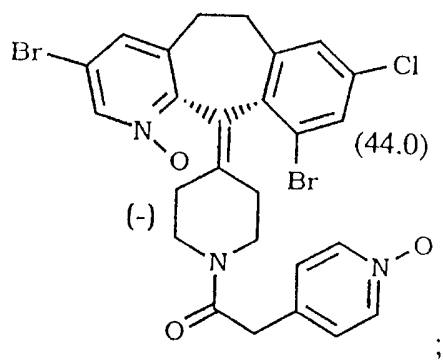
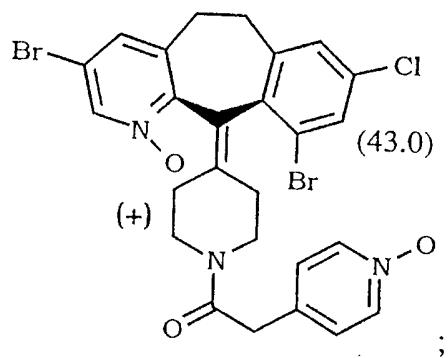
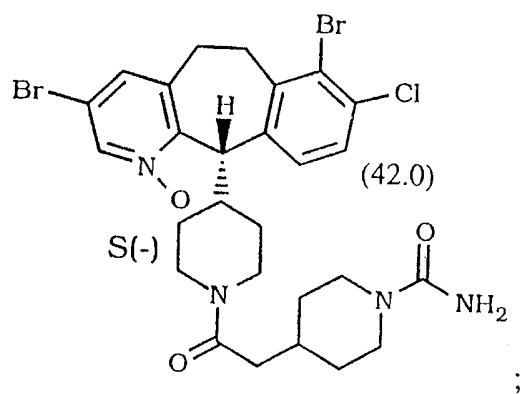
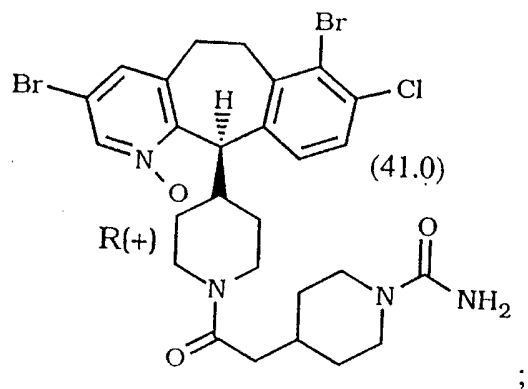
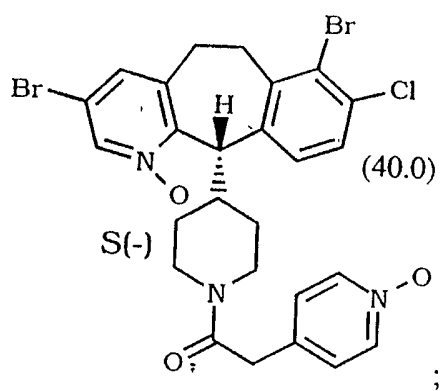


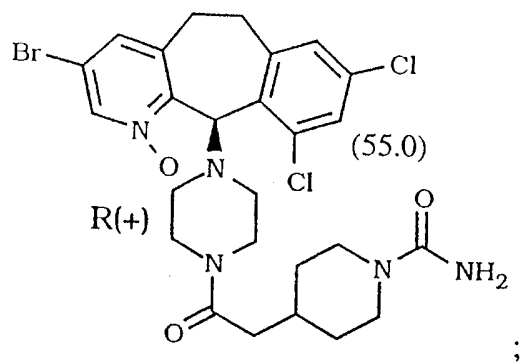
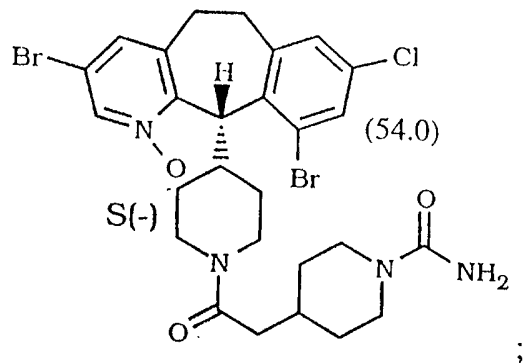
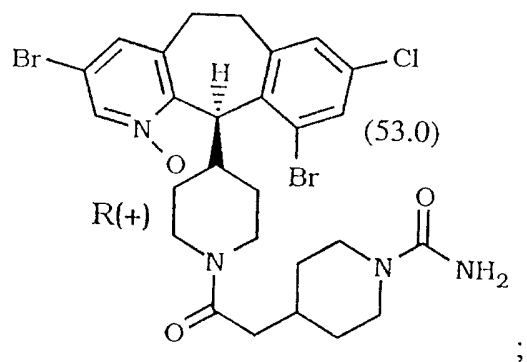
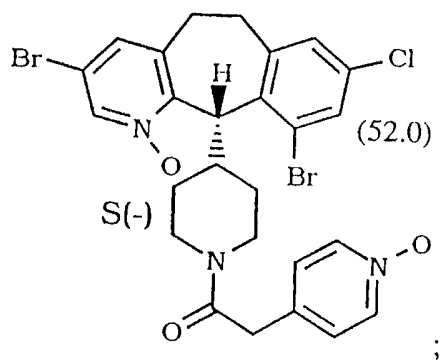
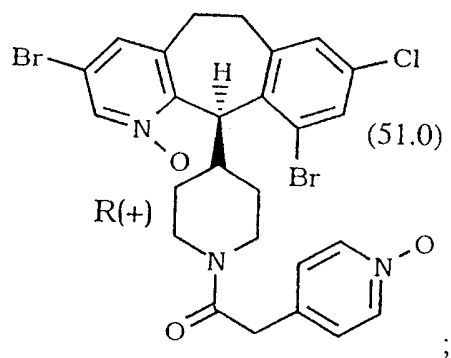
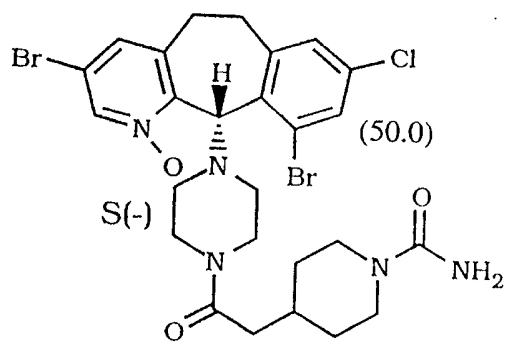
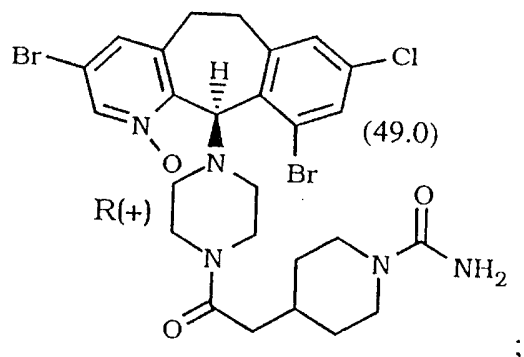
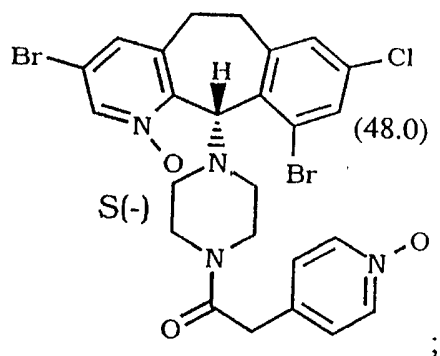


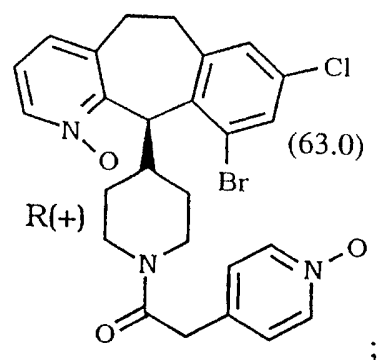
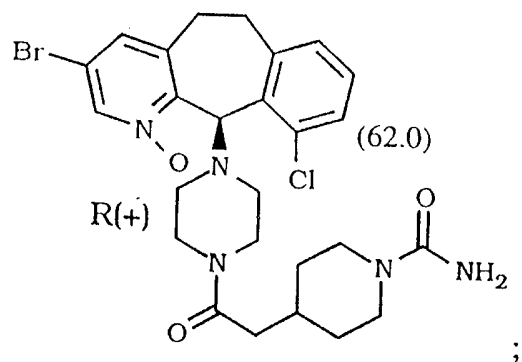
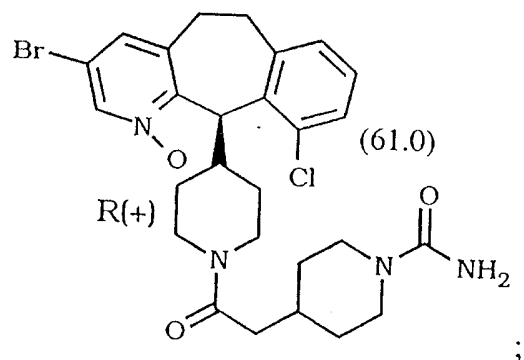
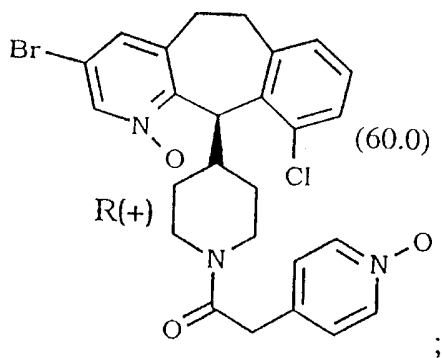
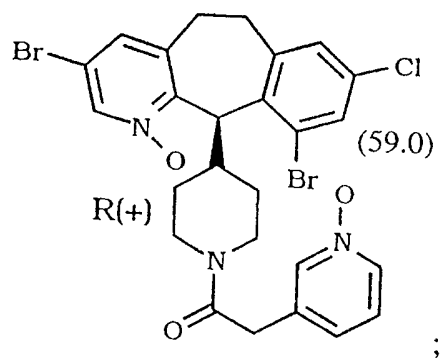
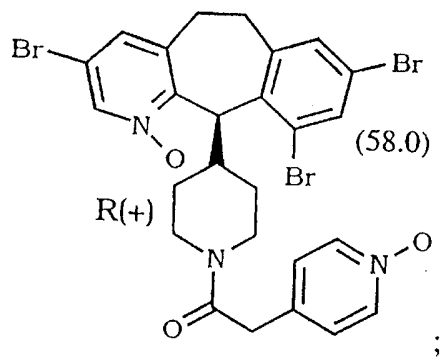
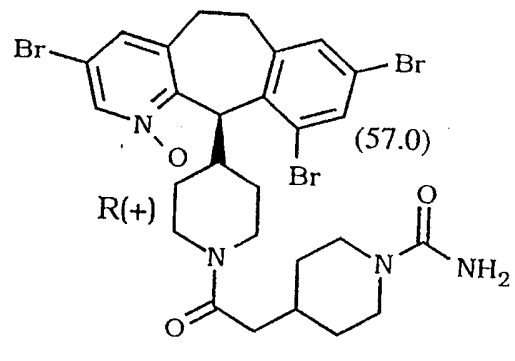
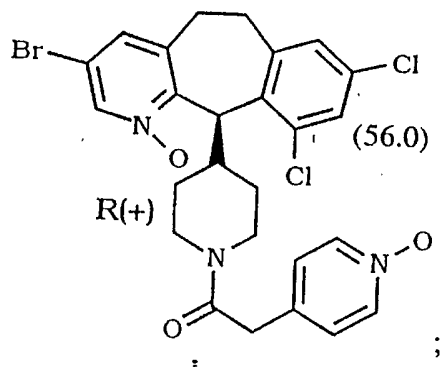


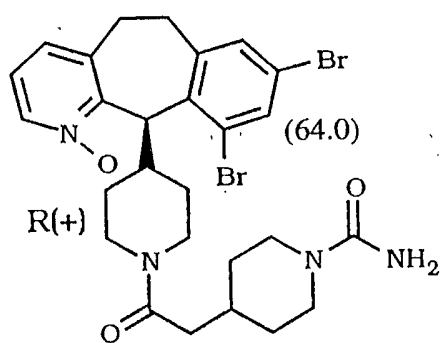




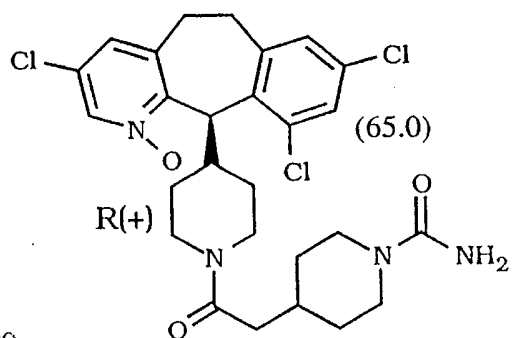






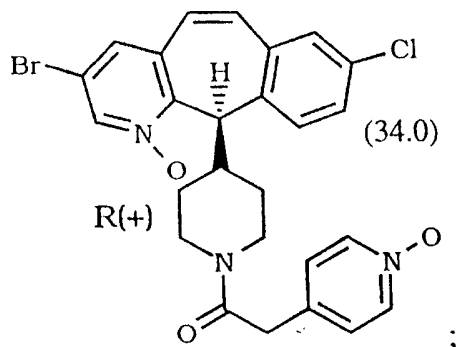
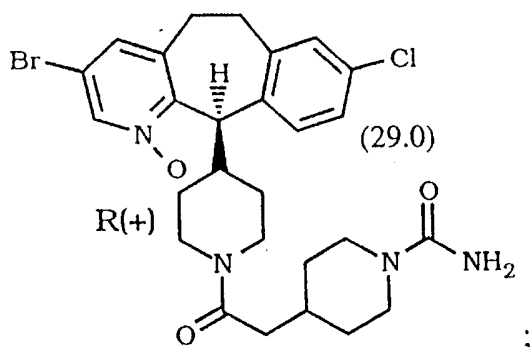
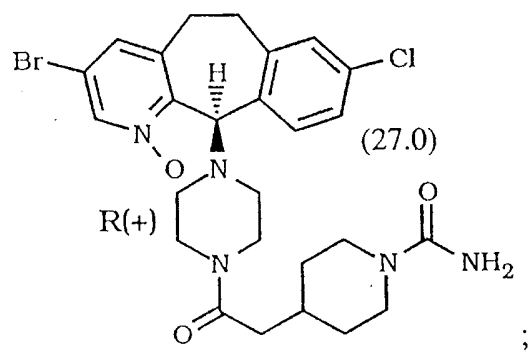
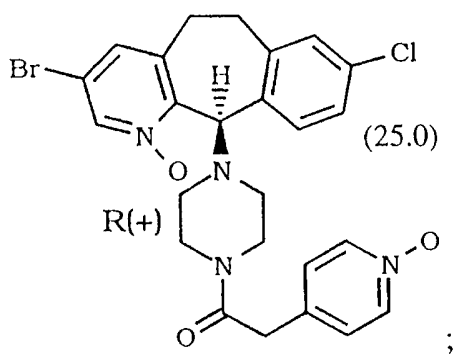
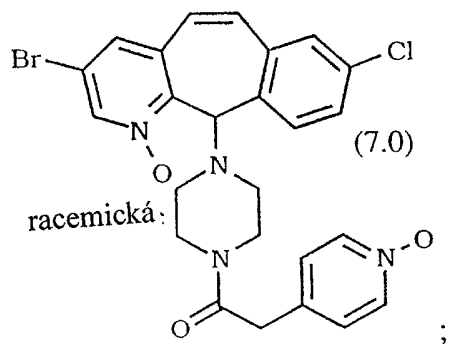
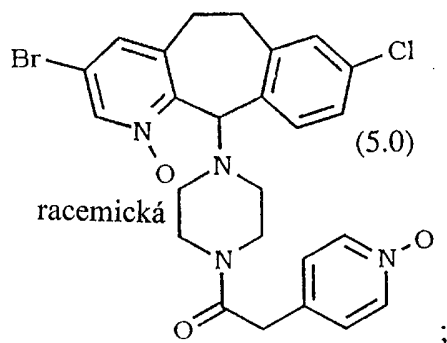


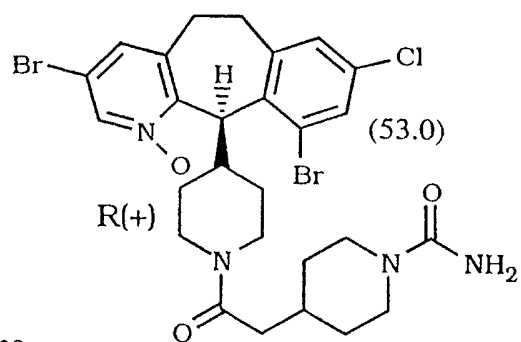
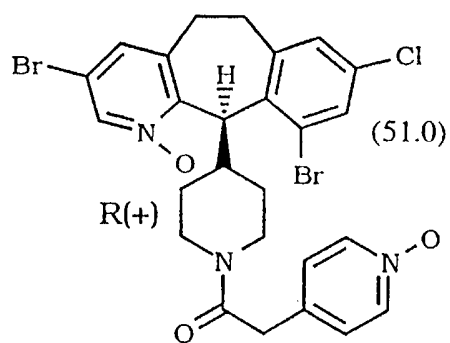
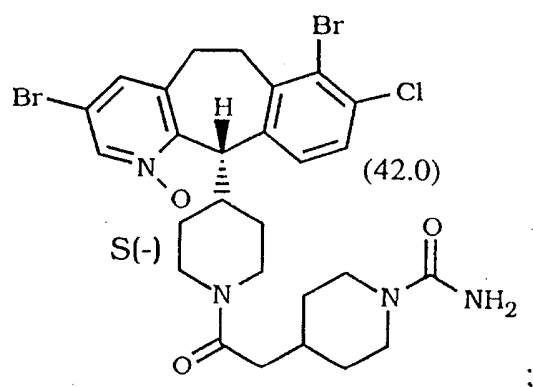
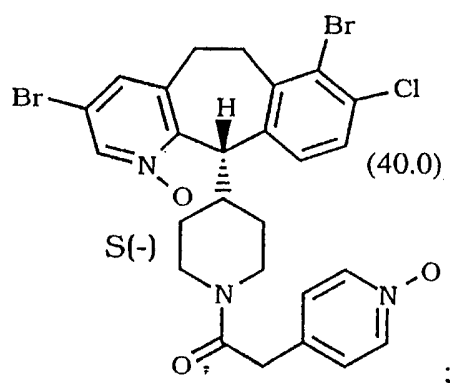
; nebo



nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty.

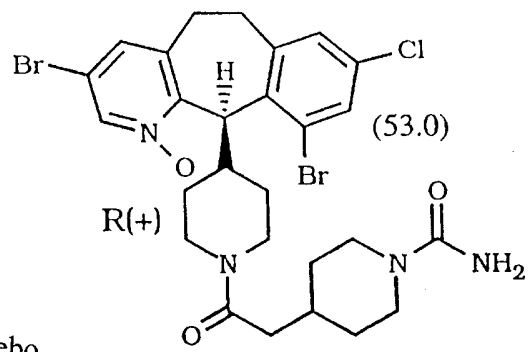
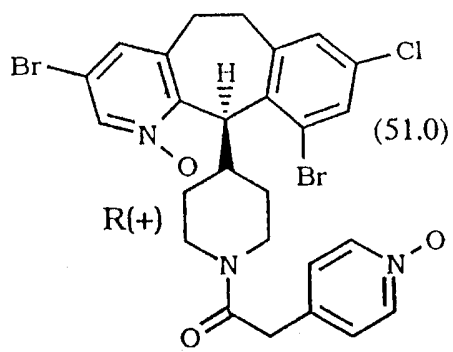
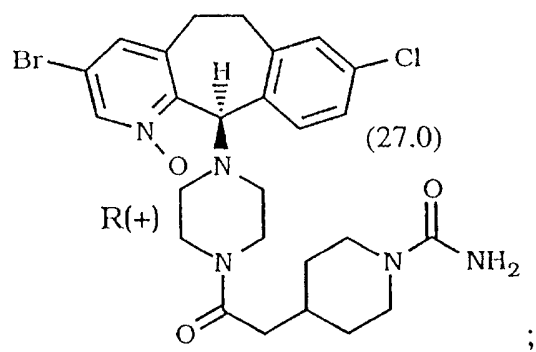
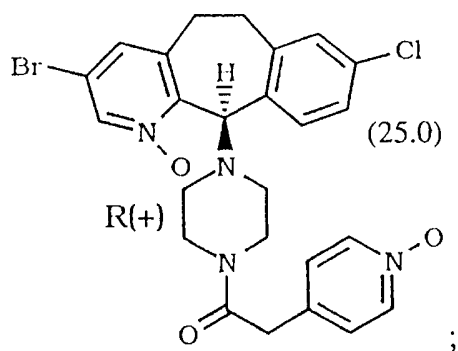
2. Sloučenina podle nároku 1, vybraná ze skupiny, obsahující :





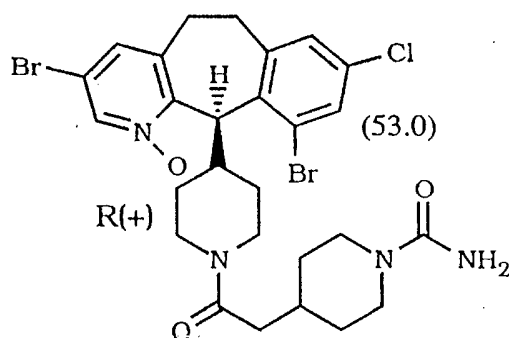
; nebo

3. Sloučenina podle nároku 1, vybraná ze skupiny, obsahující :



; nebo

4. Sloučenina podle nároku 1, mající vzorec :



5. Způsob inhibice nenormálního růstu buněk, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e se podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1.
6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e inhibovanými buňkami jsou nádorové buňky, exprimující aktivovaný ras-onkogen.
7. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e k této inhibici nenormálního růstu buněk dochází inhibicí farnesyl-proteintransferázy.
8. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e jde o inhibici nádorových buněk, kde byl Ras-protein aktivován jako výsledek nějaké onkogenní mutace v jiných genech než je Ras-gen.
9. Způsob inhibice farnesyl-proteintransferázy u pacienta, který takovouto léčbu potřebuje, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e se podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1.
10. Způsob inhibice farnesyl-proteintransferázy u pacienta, který takovouto léčbu potřebuje, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e se podává účinné množství sloučeniny podle nároku 3.
11. Způsob léčení rakoviny slinivky břišní, rakoviny plic, míšní leukemie, rakoviny folikulů štítné žlázy, myelodysplastického syndromu, epidermálního karcinomu, karcinom žlučníku, rakoviny tlustého střeva, rakoviny prsu a rakoviny prostaty u pacienta, který takovouto léčbu potřebuje, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e se podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

12. Způsob léčení rakoviny slinivky břišní, rakoviny plic, míšní leukemie, rakoviny folikulů štítné žlázy, myelodisplastického syndromu, epidermálního karcinomu, karcinom žlučníku, rakoviny tlustého střeva, rakoviny prsu a rakoviny prostaty u pacienta, který takovouto léčbu potřebuje, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e se podává účinné množství sloučeniny podle nároku 3.

13. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje účinné množství sloučeniny podle nároku 1 ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem.

14. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje účinné množství sloučeniny podle nároku 3 ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem.

15. Použití sloučeniny podle nároku 1 pro výrobu léčiva pro inhibici růstu nenormálních buněk.

16. Použití sloučeniny podle nároku 1 pro inhibici růstu nenormálních buněk.