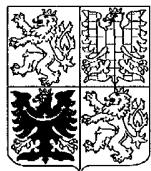


PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 16.12.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 18.12.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/216398

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 12.12.2001
(Věstník č. 12/2001)

(86) PCT číslo: PCT/US99/27939

(87) PCT číslo zveřejnění: WO00/37459

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 1950

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. C1. 7:

C 07 D 401/14

C 07 D 407/14

C 07 D 413/14

A 61 K 31/445

A 61 K 31/44

A 61 K 31/55

A 61 P 35/00

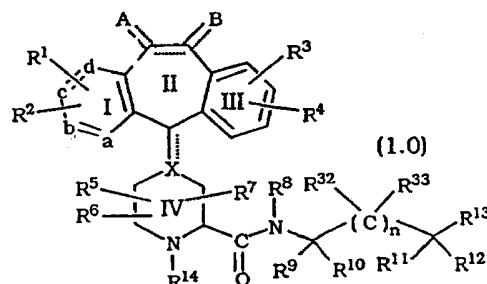
(71) Přihlašovatel:

SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ, US;

(72) Původce:

Guzi Timothy, Chatham, NJ, US;
Mallams Alan K., Hackettstown, NJ, US;
Cooper Alan B., West Caldwell, NJ, US;
Doll Ronald J., Maplewood, NJ, US;
Girijavallabhan Viyyoor M., Parsippany, NJ, US;
Taveras Arthur G., Denville, NJ, US;
Kelly Joseph M., Parlin, NJ, US;
Chao Jianping, Summit, NJ, US;
Rane Dinanath F., Morganville, NJ, US;
Ferreira Johan A., Bensalem, PA, US;
Han Viyyoor M., Parsippany, NJ, US;
Afonso Adriano, West Caldwell, NJ, US;
Aki Cynthia J., Rutherford, NJ, US;
Alvarez Carmen, Roselle Park, NJ, US;
Lalwani Tarik, Philadelphia, PA, US;
Desai Jagdish A., Spotswood, NJ, US;
Wang James J. S., Westfield, NJ, US;
Weinstein Jay, Upper Montclair, NJ, US;

substituent a zbývající substituenty mají specifický význam. Sloučeniny, kdy R^8 je H a alkylový řetězec mezi amidovou skupinou a imidazolovou skupinou R^{13} není substituován. Použití těchto sloučenin pro výrobu léčiva pro léčení karcinomu a po inhibici farnesylproteintransferasy.



(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sloučenina podle obecného vzorce tricyklické
sloučeniny, její použití, způsob ošetření
nádorových buněk, způsob inhibování
farnesylproteintransferasy a farmaceutický
prostředek**

(57) Anotace:

Sloučeniny podle obecného vzorce 1.0, kde R^{13} představuje imidazolový kruh; R^{14} karbamátovou, močovinovou, amidovou nebo sulfonamidovou skupinu, R^8 představuje H a to tehdy, je-li alkylový řetězec mezi amidovou skupinou nebo imidazolovou skupinou R^{13} substituován nebo R^8 představuje arylalkylový, heteroarylalkylový nebo cykloalkylový

**SLOUČENINA PODLE OBECNÉHO VZORCE TRICYKLIČKÉ SLOUČENINY, JEJÍ
POUŽITÍ, ZPŮSOB OŠETŘENÍ NÁDOROVÝCH BUNĚK, ZPŮSOB INHIBOVÁNÍ
FARNESYLPROTEINTRANSFERASY A FARMACEUTICKÝ PROSTŘEDEK**

Oblast techniky

Jsou poskytovány sloučeniny užitečné pro inhibici farnesylproteintransferasy. Dále je poskytován způsob inhibování farnesylproteintransferasy.

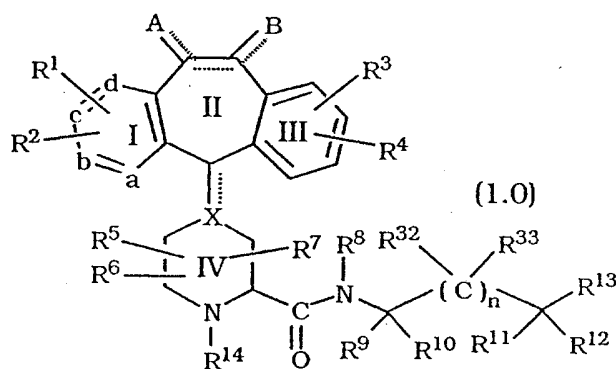
Dosavadní stav techniky

WO 95/10 516, publikovaný 20.4.1995, WO 96/31 478 publikovaný 10.10.1996 a Příhláška č. 09/094 687, podaná 15.6.1998 odhalují tricyklické sloučeniny, které jsou užitečné pro inhibování farnesylproteintransferasy.

Vzhledem k současnému zájmu o inhibitory farnesylproteintransferasy by mohly být sloučeniny užitečné pro inhibici farnesylproteintransferasy vítaným příspěvkem do oblasti techniky. Tento příspěvek je poskytován předmětným vynálezem.

Podstata vynálezu

Tento vynález poskytuje sloučeniny užitečné pro inhibici farnesylproteintransferasy (FPT). Sloučeniny tohoto vynálezu jsou reprezentovány obecným vzorcem 1.0:



(1.0)

nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí nebo solvátém, kde:

jedno z a, b, c a d představuje N nebo N^+O^- , a zbývající skupiny a, b, c, a d představují CR^1 nebo CR^2 ; nebo

každé z a, b, c a d je nezávisle vybrán z CR^1 nebo CR^2 ;

X představuje N nebo CH, když není přítomna nepovinná vazba, představováno tečkovanou čarou, a představuje C, když je přítomna nepovinná vazba;

tečkovaná čára mezi atomy uhlíku 5 a 6 představuje takovou nepovinnou vazbu, že je-li přítomna dvojná vazba, pak A a B nezávisle představují $-R^{15}$, halogen, $-OR^{16}$, $-OCO_2R^{16}$ nebo $-OC(O)R^{15}$ a když dvojná vazba mezi atomy uhlíku 5 a 6 přítomna není, pak A a B každé nezávisle představuje H_2 , $-(OR^{16})_2$, H a halogen, dihalogen, alkyl a H, (alkyl) $_2$, -H a $-OC(O)R^{15}$, H a $-OR^{15}$, =O, aryl a H, $=NOR^{15}$ nebo $-O-(CH_2)_p-O-$, kde p je 2, 3 nebo 4.

každé R^1 a každé R^2 je nezávisle zvoleno z H, halogen, $-CF_3$, $-OR^{15}$ (např. $-OCH_3$), $-COR^{15}$, $-SR^{15}$ (např. $-SCH_3$ a $-SCH_2C_6H_5$), $-S(O)_tR^{16}$ (kde t je 0, 1 nebo 2, např. $-SOCH_3$ a $-SO_2CH_3$), $-N(R^{15})_2$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{15}$, $-CO_2R^{15}$, $-OCO_2R^{16}$, $-CN$, $-NR^{15}COOR^{16}$, $-SR^{16}C(O)OR^{16}$ (např. $-SCH_2CO_2CH_3$), $-SR^{16}N(R^{17})_2$ (za předpokladu, že R^{16} v $-SR^{16}N(R^{17})_2$ není $-CH_2-$) kde každé R^{17} je nezávisle vybráno z H nebo $-C(O)OR^{16}$ (např. $-S(CH_2)_2NHC(O)O-$ t-butylové a $-S(CH_2)_2NH_2$ skupiny), benzotriazol-1-yloxy, tetrazol-5-ylthio, nebo substituovaný tetrazol-5-ylthio (např. alkylovou skupinou substituovaný tetrazol-5-ylthio jako je 1-methyl-tetrazol-5-ylthio), alkynylové, alkenylové nebo alkylové skupiny, přičemž zmíněné alkylové nebo alkenylové skupiny jsou nepovinně substituovány halogenem, $-OR^{15}$ nebo $-CO_2R^{15}$;

R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a každé nezávisle představuje H, jakýkoliv ze substituentů R^1 a R^2 , nebo R^3 a R^4 brány dohromady představují nasycený nebo nenasycený C_5-C_7 fúzovaný kruh s benzenovým kruhem (Kruh III);

R^5 , R^6 a R^7 každé nezávisle představuje H, $-CF_3$, $-COR^{15}$, alkylovou nebo arylovou skupinu, přičemž zmíněná alkylová nebo arylová skupina je nepovinně substituována $-OR^{15}$, $-SR^{15}$, $-S(O)_tR^{16}$, $-NR^{15}COOR^{16}$, $-N(R^{15})_2$, $-NO_2$, $-COR^{15}$, $-OCOR^{15}$, $-OCO_2R^{16}$, $-CO_2R^{15}$, OPO_3R^{15} , nebo R^5 je kombinováno s R^6 s cílem reprezentovat $=O$ nebo $=S$;

R^8 je vybráno z: H, C_3 až C_4 alkylové (výhodně větveného alkylového řetězce a nejvýhodněji C_4 až C_7 větveného alkylového řetězce), arylové, arylalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové, cykloalkylové, cykloalkylalkylové, substituované alkylové, substituované arylové, substituované arylalkylové, substituované heteroarylové, substituované heteroarylalkylové, substituované cykloalkylové, substituované cykloalkylalkylové skupiny;

substituenty pro skupiny substituované R^8 jsou vybrány z: alkylové, arylové, arylalkylové, cykloalkylové, $-N(R^{18})_2$, $-OR^{18}$, cykloalkylalkylové, halogen, CN, $-C(O)N(R^{18})_2$,

$-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{18})_2$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ skupiny; za předpokladu, že substituenty $-\text{OR}^{18}$ a $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$ nejsou vázány na uhlík, který je vázán na N ze skupiny $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8$;

každé R^{18} je nezávisle zvoleno z: H, alkylové, arylové, arylalkylové, heteroarylové nebo cykloalkylové skupiny;

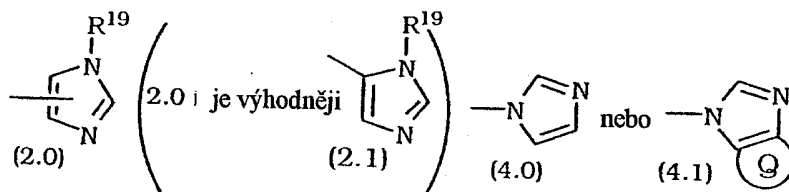
R^9 a R^{10} jsou nezávisle zvoleny z: H, alkylové, arylové, arylalkylové, heteroarylové heteroarylalkylové, cykloalkylové nebo $-\text{CON}(\text{R}^{18})_2$ skupiny (kde R^{18} je stejné jako je definováno výše); a substituovatelné skupiny R^9 a R^{10} mohou být substituovány jedním nebo více (např. 1 až 3) substituenty vybranými z: alkylové (např. methylové, ethylové, isopropylové apod.), cykloalkylové, arylalkylové, nebo heteroarylalkylové (tzn. skupiny R^9 a/nebo R^{10} mohou být nesubstituované nebo mohou být substituované 1 až 3 substituenty popsány výše, kromě případu, kdy R^9 a/nebo R^{10} je H) skupiny; nebo

R^9 a R^{10} spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří C_3 až C_6 cykloalkylový kruh;

R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vybrány z: H, alkylové, arylové, arylalkylové, heteroarylové heteroarylalkylové, cykloalkylové, $-\text{CON}(\text{R}^{18})_2-\text{OR}^{18}$ nebo $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$ skupiny; kde R^{18} je stejné jako je definováno výše; za předpokladu, že skupiny $-\text{OR}^{18}$ a $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$ nejsou vázány na atom uhlíku, který sousedí s atomem dusíku; a kde zmíněné substituovatelné skupiny R^{11} a R^{12} mohou být substituovány jedním nebo více (např. 1 až 3) substituenty vybranými z: alkylové (např. methylové, ethylové, isopropylové, apod.), cykloalkylové, arylalkylové, nebo heteroarylalkylové skupiny; nebo

R^{11} a R^{12} spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří C_3 až C_6 cykloalkylový kruh;

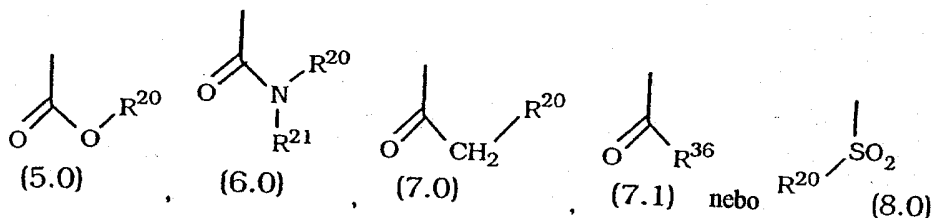
R^{13} je imidazolylový kruh vybraný z:



kde R^{19} je vybráno z: 1) H, 2) alkylové, 3) alkylové, 4) arylové, 5) arylalkylové, 6) substituované arylalkylové skupiny, kde substituenty jsou vybrány z halogenu (např. F a Cl) nebo CN, 7) $-\text{C}(\text{aryl})_3$ (např. $-\text{C}(\text{fenyl})_3$, tzn., trityl) nebo 8) cykloalkylové skupiny;

zmíněný imidazolylový kruh 2.0 nebo 2.1 může být substituován jedním nebo dvěma substituenty a zmíněný imidazolový kruh 4.0 může být substituován 1 až 3 substituenty a zmíněný imidazolový kruh 4.1 může být substituován jedním substituentem, přičemž zmíněné nepovinné substituenty pro kruhy 2.0, 2.1, 4.0 a 4.1 jsou vázány na atomy uhlíku zmíněných imidazolových kruhů a zmíněné nepovinné substituenty jsou nezávisle vybrány z: $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{R}^{34})_2\text{OR}^{35}$, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{18}$, F, Cl, Br, alkylové, arylové, arylalkylové, cykloalkylové nebo $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$ skupiny (kde každé R^{18} je nezávisle vybráno); R^{18} je stejné jako bylo definováno výše; každé R^{34} je nezávisle vybráno z H nebo alkylové (výhodněji $-\text{CH}_3$) skupiny, výhodněji H; R^{35} je vybráno z H, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, nebo $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$, a R^{20} je stejné jako je definováno níže (výhodněji je R^{20} alkylová nebo cykloalkylová, nejvýhodněji cyklopentylová nebo cyklohexylová skupina); Q představuje arylový kruh (např. fenylový), cykloalkylový kruh (např. cyklopentylový nebo cyklohexylový) nebo heteroarylový kruh (např. furanylový, pyrrolylový, thienylový, oxazolylový nebo thiazolylový), přičemž Q může být substituováno 1 až 4 substituenty nezávisle vybranými z halogenu (např. F nebo Cl), alkylové, arylové, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$ (kde každé R^{18} je nezávisle vybráno), $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, nebo $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$ (kde každé R^{18} je nezávisle vybráno) skupiny, a kde R^{18} je stejné jako je definováno výše; (příklady skupiny $-\text{C}(\text{R}^{34})_2\text{OR}^{35}$ zahrnují $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{20}$ a $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^{20}$);

R^{14} je vybráno z:



R^{15} je vybráno z: H, alkylové, arylové nebo arylalkylové skupiny;

R^{16} je vybráno z: alkylové nebo arylové skupiny;

R^{20} je vybráno z: H, alkylové, alkoxylové, arylové, arylalkylové, cykloalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové nebo heterocykloalkylové skupiny, za předpokladu, že R^{20} není H, když R^{14} je skupina 5.0 nebo 8.0;

je-li R^{20} jiné než H, pak zmíněná skupina R^{20} může být substituována jedním nebo více (např. 1 až 3) substituenty vybranými z: halogenu, alkylové, arylové, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$ (např. $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), $-\text{OR}^{18}$ nebo $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$ skupiny, kde každá skupina R^{18} je stejná nebo různá a kde R^{18}

je stejné jako je definováno výše a za předpokladu, že zmíněný nepovinný substituent není vázán na atom uhlíku, který sousedí s atomem kyslíku nebo dusíku;

R^{21} je vybráno z: H, alkylové, arylové, arylalkylové, cykloalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové nebo heterocykloalkylové skupiny;

je-li R^{21} jiné než H, pak může být zmíněná skupina R^{21} nepovinně substituována jedním nebo více (např. 1 až 3) substituenty vybranými z: halogenu, alkylové, arylové, $-OR^{18}$ nebo $-N(R^{18})_2$ skupiny, kde každá skupina R^{18} je stejná nebo různá a kde R^{18} je stejné jako je definováno výše a za předpokladu, že zmíněný nepovinný substituent není vázán na atom uhlíku, který sousedí s atomem kyslíku nebo dusíku;

n je 0 až 5;

každé R^{32} a R^{33} pro každé n (tzn. pro každou $-C(R^{32})(R^{33})$ - skupinu) je nezávisle vybráno z: H, alkylové, arylové, arylalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové, cykloalkylové, $-CON(R^{18})_2$, $-OR^{18}$ nebo $-N(R^{18})_2$ skupiny; kde R^{18} je stejné jako je definováno výše; a kde zmíněné substituovatelné skupiny R^{32} a R^{33} mohou být substituovány jedním nebo více (např. 1 až 3) substituenty vybranými z: alkylové (např. methylové, ethylové, isopropylové apod.), cykloalkylové, arylalkylové nebo heteroarylalkylové skupiny; nebo

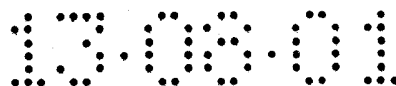
R^{32} a R^{33} spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří C_3 až C_6 cykloalkylový kruh; a

R^{36} je vybráno z větvené alkylové, nevětvené alkylové, cykloalkylové, heterocykloalkylové nebo arylové (např. fenylové) skupiny; a
za předpokladu, že:

1) je-li R^{14} vybráno ze: skupiny 6.0, 7.0, 7.1 nebo 8.0 a X je N, pak R^8 je vybráno z: C_3 až C_{10} alkylové, substituované C_3 až C_{10} alkylové, arylalkylové, substituované arylalkylové, heteroarylalkylové, substituované heteroarylalkylové, cykloalkylalkylové nebo substituované cykloalkylalkylové; a

2) je-li R^{14} vybráno ze: skupiny 6.0, 7.0, 7.1 nebo 8.0 a X je N a R^8 je H, pak alkylový řetězec mezi R^{13} (tzn. imidazolovým kruhem 2.0, 4.0 nebo 4.1) a amidovou skupinou (tzn. skupinou $-C(O)NR^{18}$) je substituován tzn.: a) alespoň jedno z R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{32} nebo R^{33} je jiné než H, a/nebo b) R^9 a R^{10} , a/nebo R^{11} a R^{12} jsou brány dohromady za vzniku cykloalkylového kruhu.

Tento vynález také poskytuje sloučeniny podle obecného vzorce 1.0, který je popsán výše, kdy, je-li R^{14} skupina 5.0 a X je N a R^8 je H, pak alkylový řetězec mezi R^{13} (tzn. imidazolovým kruhem 2.0, 4.0 nebo 4.1) a amidovou skupinou (tzn. skupinou $-C(O)NR^{18}$) je



substituován, tzn.,: a) alespoň jedno z R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{32} nebo R^{33} je jiné než H, a/nebo b) R^9 a R^{10} , a/nebo R^{11} a R^{12} jsou brány dohromady za vzniku cykloalkylového kruhu.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu: i) účinně inhibují farnesylproteintransferasu ale nikoliv geranylgeranylproteintransferasu I *in vitro*; ii) blokují fenotypovou změnu indukovanou formou transformačního Ras, což je farnesylový akceptor, ale nikoliv formou transformačního Ras upraveného tak, aby byl geranylgeranylovým akceptorem; iii) blokují intracelulární zpracování Ras, což je farnesylový akceptor, ale nikoliv Ras upraveného tak, aby byl geranylgeranylovým akceptorem; a iv) blokují abnormální růst buněk v kultuře indukované transformačním Ras.

Sloučeniny předmětného vynálezu inhibují farnesylproteintransferasu a farnesylovaní onkogenního proteinu Ras. Vynález tudíž dále poskytuje způsob inhibování farnesylproteintransferasy (např. ras farnesylproteintransferasy) u savců, zejména lidí a to prostřednictvím podávání účinného množství výše popsaných tricyklických sloučenin. Podávání sloučenin podle vynálezu pacientům s cílem inhibovat farnesylproteintransferasu je užitečné v léčbě karcinomů, které jsou popsány níže.

Tento vynález poskytuje způsob inhibování nebo léčby abnormálního růstu buněk včetně transformovaných buněk prostřednictvím podávání účinného množství sloučeniny podle předmětného vynálezu. Abnormální růst buněk se týká buněčného růstu nezávislého na běžných regulačních mechanismech (např. ztráta kontaktní inhibice). Sem patří abnormální růst: 1) nádorových buněk (nádorů) exprimujících aktivované onkogeny Ras; 2) nádorových buněk, v nichž je Ras protein aktivován jako výsledek mutace onkogenu v jiný gen; a 3) benigních a maligních buněk jiných proliferativních onemocnění, v nichž se vyskytuje nenormální aktivace Ras.

Tento vynález také poskytuje způsob inhibování nebo léčby růstu nádoru prostřednictvím podávání účinného množství tricyklických sloučenin, které jsou zde popsány, savcům (např. lidem), u nichž je tato léčba potřebná. Konkrétně tento vynález poskytuje způsob inhibování nebo léčby růstu nádorů exprimujících aktivovaný onkogen Ras a to prostřednictvím podávání účinného množství výše popsaných sloučenin. Mezi příklady nádorů, které mohou být inhibovány nebo léčeny patří, aniž by tím však byly nějak limitovány, karcinom plic (např. plicní adenokarcinom), karcinomy pankreatu (např. karcinom pankreatu jako je např. exokrinní karcinom pankreatu), karcinomy tlustého střeva (např. kolorektální karcinomy jako je např. adenokarcinom tlustého střeva a adenom tlustého střeva), myeloidní leukémie (např. akutní myelogenní leukémie (AML)), thyroideální folikulární nádor, myelodysplastický syndrom (MDS),

karcinom močového měchýře, epidermální karcinom, melanom, karcinom prsu a karcinom prostaty.

Předpokládá se, že předmětný vynález také poskytuje způsob inhibice nebo léčby proliferativních onemocnění, jak benigních tak i maligních, kdy jsou Ras proteiny chybně aktivovány, což je výsledkem mutace onkogenu v jiné geny - např. samotný Ras gen není aktivován mutací na onkogenní formu - přičemž zmíněné inhibice nebo léčby je dosaženo podáváním účinného množství tricyklických sloučenin, které jsou zde popsány, savcům (např. lidem) a to v případě, kdy je tato léčba potřeba. Například benigní proliferativní onemocnění neurofibromatosa nebo nádory, ve kterých je Ras aktivován v důsledku mutace nebo nadměrné exprese tyrosinkinasových onkogenů (např. neu, src, abl, lck a fyn), mohou být inhibovány nebo léčeny zde popsanými tricyklickými sloučeninami.

Tricyklické sloučeniny užitečné ve způsobech tohoto vynálezu inhibují nebo ošetřují abnormální růst buněk. Bez jakéhokoli vlivu na teorii se předpokládá, že tyto sloučeniny mohou účinkovat prostřednictvím inhibice funkce G-proteinu, jako je např. ras p21 tím, že blokují isoprenylaci G-proteinu, což je činí užitečnými při léčbě proliferativních onemocnění jako je růst nádoru a karcinomu. Bez jakéhokoli vlivu na teorii se předpokládá, že tyto sloučeniny inhibují ras farnesylproteintransferasu a tím vykazují antiproliferativní aktivitu vůči buňkám transformovaným ras.

Následující termíny jsou, pokud není uvedeno jinak, používány v níže uvedeném smyslu:

MH⁺ - představuje molekulární ion s jedním vodíkem molekuly v hmotnostním spektru;

BOC - představuje *tert*-butyloxykarbonyl;

CBZ - představuje -C(O)OCH₂C₆H₅ (tzn. benzyloxykarbonyl);

CH₂Cl₂ - představuje dichlormethan;

CIMS - představuje chemické ionizační hmotnostní spektrum;

DEAD - představuje diethylazodikarboxylát;

DEC - představuje EDCI, což představuje hydrochlorid 1-(3-dimethyl-aminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu;

DMF - představuje N,N-dimethylformamid;

Et - představuje ethyl;

EtOAc - představuje ethylacetát;

EtOH - představuje ethanol;

HOBT - představuje hydrát 1-hydroxybenzotriazolu;

IPA - představuje isopropanol;

iPrOH - představuje isopropanol;

Me - představuje methyl;

MeOH - představuje methanol;

MS - představuje hmotnostní spektroskopii;

NMM - představuje N-methylmorfolin;

Ph - představuje fenylyl;

Pr - představuje propyl;

TBDMS - představuje *tert*-butyldimethylsilyl;

TEA - představuje triethylamin;

TFA - představuje kyselinu trifluoroctovou;

THF - představuje tetrahydrofuran;

Tr - představuje trityl;

alkylová skupina - představuje nevětvené a větvené uhlíkové řetězce a obsahuje od jednoho do dvaceti atomů uhlíku; výhodněji jeden až šest atomů uhlíku;

acylová skupina - představuje G-C(O)- skupinu, kdy G představuje alkylovou, arylovou, heteroarylovou, cykloalkylovou, heterocykloalkylovou, -O-alkylovou, -O-arylovou nebo $\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ skupinu, kde R^{25} a R^{26} jsou nezávisle vybrány z alkylové nebo arylové skupiny;

arylalkylová skupina - představuje takovou alkylovou skupinu, která je definována výše, substituovanou arylovou skupinou, která je definována níže, že vazba z dalšího substituenta je na alkylovou skupinu;

arylová skupina - (včetně arylového podílu arylalkylové skupiny) představuje karbocyklickou sloučeninu obsahující od 6 do 15 atomů uhlíku a mající alespoň jeden aromatický kruh (např. arylovou skupinou je fenylový kruh), přičemž všechny dostupné substituovatelné atomy uhlíku karbocyklické skupiny jsou zamýšleny jako možná místa připojení, zmíněná karbocyklická skupina může být substituována jedním nebo více (např. 1 až 3) halogenem, alkylovou, hydroxylovou, alkoxylovou, fenoxylvou, CF_3 , $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{18})_2$, aminovou, alkylaminovou, dialkylaminovou, $-\text{COOR}^{23}$ nebo $-\text{NO}_2$ skupinou, kdy R^{23} představuje alkylovou nebo arylovou skupinu; a

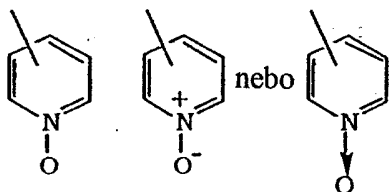
cykloalkylová skupina - představuje nasycené karbocyklické kruhy se 3 až 20 atomy uhlíku, výhodněji 3 až 7 atomy uhlíku, přičemž zmíněný cykloalkylový kruh může být substituován jednou nebo více (např. 1, 2 nebo 3) alkylovými skupinami (např. methylovou nebo ethylovou) a je-li zde více než jedna alkylová skupina, je každá alkylová skupina nezávisle vybrána;

cykloalkylalkylová skupina - představuje cykloalkylovou skupinu, která je definována výše, substituovanou alkylovou skupinou, která je definována výše, tak, že vazba od jiného substituenta je na alkylové skupině;

halogenová skupina - představuje fluoro, chloro, bromo a jodoskupinu

heteroarylalkylová skupina - představuje alkylovou skupinu, která je definována výše, substituovanou heteroarylovou skupinou, která je definována níže a to tak, že vazba od jiného substituenta je na alkylové skupině;

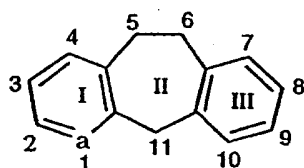
heteroaryllová skupina - představuje cyklické skupiny, nepovinně substituované R^3 a R^4 , které mají alespoň jeden heteroatom vybraný z O, S, nebo N, přičemž zmíněný heteroatom přerušuje karbocyklickou kruhovou strukturu a má dostatečný počet delokalizovaných π elektronů k tomu, aby poskytl aromatický charakter aromatické heterocyklické skupině výhodněji obsahující od 2 do 14 atomů uhlíku, např. 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-thienyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, 3- nebo 4-pyridazonyl, 3-, 5- nebo 6-[1,2,4-triazinyl], 3- nebo 5-[1,2,4-thiadizolyl], 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzofuranyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-indolyl, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, triazolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl nebo N-oxid pyridylu (nepovinně substituovaný R^3 a R^4), kde N-oxid pyridylu může být představován jako:



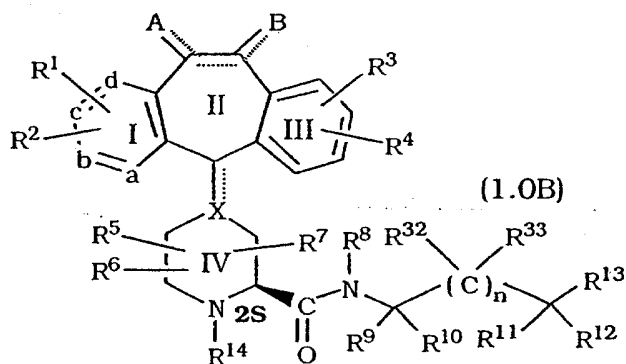
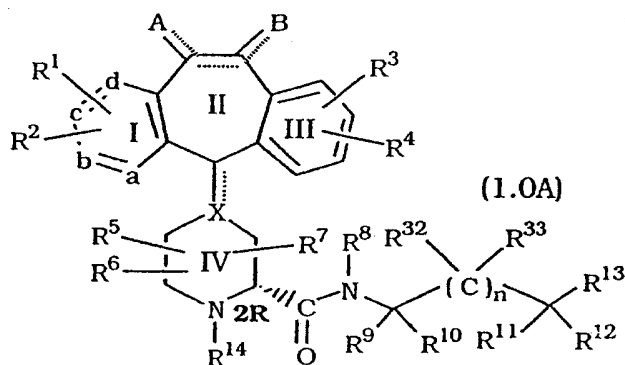
; a

heterocykloalkylová skupina - představuje nasycený, větvený nebo nevětvený karbocyklický kruh obsahující od 3 do 15 atomů uhlíku, výhodněji od 4 do 6 atomů uhlíku, kdy karbocyklický kruh je přerušen 1 až 3 heteroskupinami vybranými z -O-, -S- nebo -NR²⁴, kdy R²⁴ představuje alkylovou, arylovou, -C(O)N(R¹⁸)₂, kde R¹⁸ je stejné jako je definováno výše (např. -C(O)NH₂) nebo acylovou skupinu (vhodné heterocykloalkylové skupiny zahrnují 2- nebo 3-tetrahydrofuranyl, 2- nebo 3-tetrahydrothienyl, 2-, 3- nebo 4-piperidinyl, 2- nebo 3-pyrrolidinyl, 2- nebo 3-piperizinyl, 2- nebo 4-dioxanyl, morfolinyl, apod.).

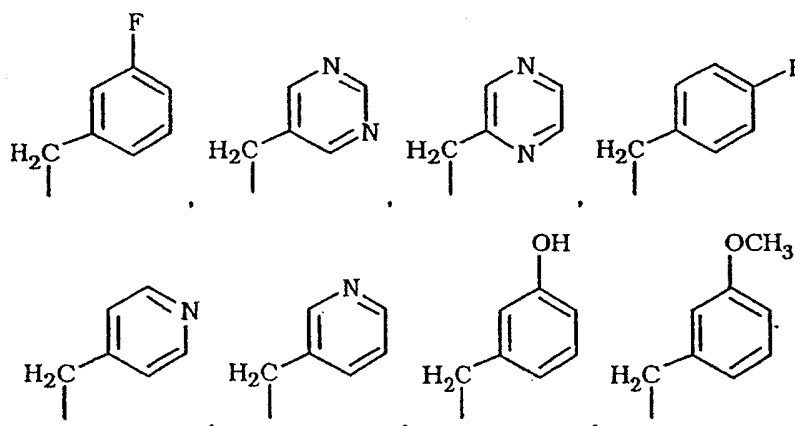
Pozice v tricyklickém kruhovém systému jsou:

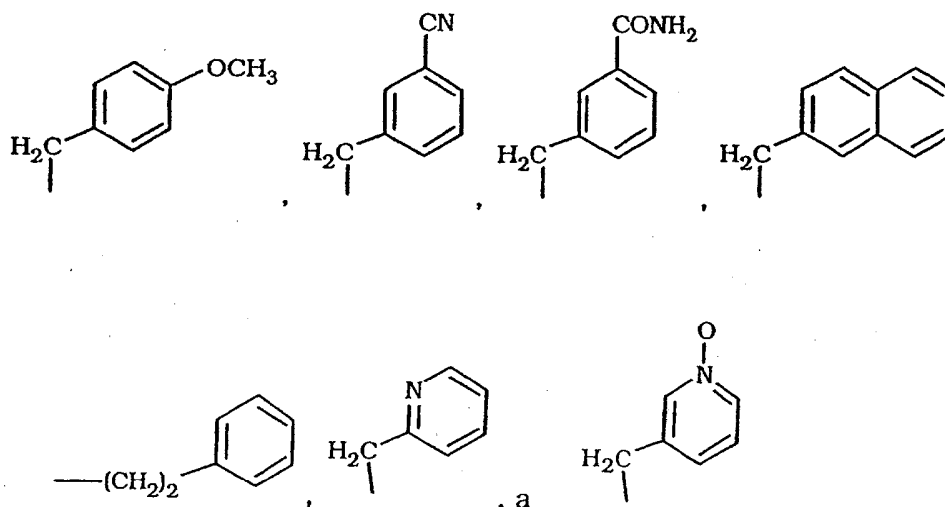


Sloučeniny podle obecného vzorce 1.0 zahrnují 2R- a 2S-isomery, které jsou ukázány níže (2R je výhodnější):



Příklady substituentů R^8 zahrnují: benzylovou, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2$ -cyklohexylovou, CH_2 -cyklopropylovou, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ skupinu,





Příklady skupin R^9 a R^{10} zahrnují H a benzylovou skupinu.

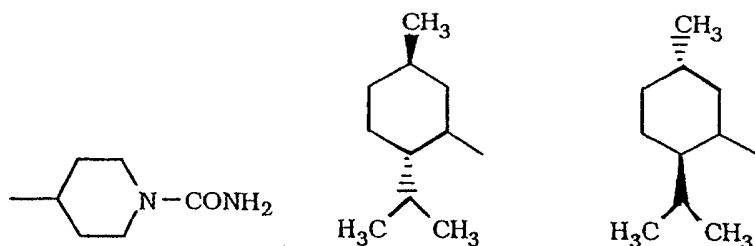
Příklady R^{11} a R^{12} skupin zahrnují: H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, benzylovou, ethylovou, p-chlorfenylovou a $-\text{OH}$ skupinu.

Cyklopropylová skupina je příkladem skupiny R^{11} a R^{12} , které, jsou-li brány dohromady spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří cykloalkylový kruh.

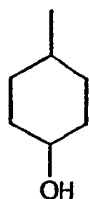
Příklady nepovinných substituentů pro skupinu R^{13} zahrnují: $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -cyklohexylovou, $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -cyklopentylovou, ethylovou, isopropylovou, NH_2 a $-\text{NHC}(\text{O})\text{CF}_3$ skupinu.

Příklady R^{19} zahrnují: $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -cyklohexylovou, $-\text{C}(\text{fenyl})_3$, H, methylovou nebo ethylovou skupinu.

Příklady R^{20} pro skupinu 5.0 zahrnují: t-butylovou, ethylovou, benzylovou, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, n-butylovou, n-hexylovou, n-oktylovou, p-chlorfenylovou, cyklohexylovou, cyklopentylovou skupinu,

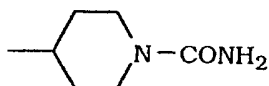


Jiným příkladem R^{20} pro skupinu 5.0 je

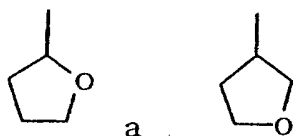


Příklady R^{20} a R^{21} pro 6.0 zahrnují: cyklohexylovou, t-butylovou, H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, ethylovou, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, fenylovou, benzylovou, $-(\text{CH}_2)_2$ fenylovou a $-\text{CH}_3$ skupinu.

Příklady R^{20} pro 7.0 zahrnují: 4-pyridylNO, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, t-butylovou, H, propylovou, cyklohexylovou a



Příklady pro R^{36} pro 7.1 zahrnují: cyklohexylovou, cyklopentylovou, cyklobutylovou, cyklopropylovou,



skupinu.

Příklady pro R^{20} pro 8.0 zahrnují: metylovou, i-propylovou a cyklohexylmetylovou skupinu.

Příklady R^{32} a R^{33} zahrnují: H, fenylovou, $-\text{OH}$ a benzylovou skupinu.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu zahrnují sloučeniny podle obecného vzorce 1.0, kde je-li R^{14} vybráno ze: skupiny 6.0, 7.0, 7.1 nebo 8.0 a X je C nebo CH (výhodněji CH), pak R^8 je vybráno z: C_3 až C_{10} alkylové, substituované C_3 až C_{10} alkylové, arylalkylové, substituované arylalkylové, heteroarylalkylové, substituované heteroarylalkylové, cykloalkylalkylové nebo substituované cykloalkylalkylové skupiny.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu zahrnují sloučeniny podle obecného vzorce 1.0, kde R^{14} je vybráno ze: skupiny 6.0, 7.0, 7.1 nebo 8.0 a X je C nebo CH (výhodněji CH) a R^8 je H, pak alkylový řetězec mezi R^{13} (tzn. imidazolový kruh 2.0, 4.0 nebo 4.1) a amidovou skupinou (tzn. skupinou $-C(O)NR^{18}$) je substituován, tzn.: a) alespoň jedno z R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{32} nebo R^{33} je jiné než H, a/nebo b) R^9 a R^{10} , a/nebo R^{11} a R^{12} jsou brány dohromady, aby tvořily cykloalkylový kruh.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu zahrnují sloučeniny podle obecného vzorce 1.0, kde, je-li R^{14} skupina 5.0 a X je C nebo CH (výhodněji CH) a R^8 je H, pak alkylový řetězec mezi R^{13} (tzn. imidazolovým kruhem 2.0, 4.0 nebo 4.1) a amidovou skupinou (tzn. skupinou $-C(O)NR^{18}$) je substituován, tzn.: a) alespoň jedno z R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{32} nebo R^{33} je jiné než H, a/nebo b) R^9 a R^{10} , a/nebo R^{11} a R^{12} jsou brány dohromady, aby tvořily cykloalkylový kruh.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu zahrnují sloučeniny podle obecného vzorce 1.0, kde, je-li R^{14} vybráno ze: skupiny 6.0, 7.0, 7.1 nebo 8.0, a X je C nebo CH (výhodněji CH), pak R^8 je vybráno z: arylalkylové, substituované arylalkylové, heteroarylalkylové, substituované heteroarylalkylové, cykloalkylalkylové nebo substituované cykloalkylalkylové skupiny.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu zahrnují sloučeniny podle obecného vzorce 1.0, kdy, je-li R^{14} 5.0 a X je C nebo CH (výhodněji CH), pak R^8 je vybráno z: arylalkylové, substituované arylalkylové, heteroarylalkylové, substituované heteroarylalkylové, cykloalkylalkylové nebo substituované cykloalkylalkylové skupiny.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu zahrnují sloučeniny podle obecného vzorce 1.0, kde, je-li R^{14} vybráno ze: skupiny 6.0, 7.0, 7.1 nebo 8.0, a X je N, pak R^8 je vybráno z: arylalkylové, substituované arylalkylové, heteroarylalkylové, substituované heteroarylalkylové, cykloalkylalkylové nebo substituované cykloalkylalkylové skupiny.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu zahrnují sloučeniny podle obecného vzorce 1.0, kde, je-li R^{14} 5.0 a X je N, pak R^8 je vybráno z: arylalkylové, substituované arylalkylové, heteroarylalkylové, substituované heteroarylalkylové, cykloalkylalkylové nebo substituované cykloalkylalkylové skupiny.

Jedno provedení předmětného vynálezu je tedy zaměřeno na sloučeniny, kde R^{14} je karbamátová skupina 5.0 a další substituenty jsou stejné jako jsou definovány pro obecný vzorec 1.0.

Jiné provedení předmětného vynálezu je zaměřeno na sloučeniny, kde R^{14} je karbamátová skupina 5.0, X je N a další substituenty jsou stejné jako jsou definovány pro obecný vzorec 1.0.

Jiné provedení předmětného vynálezu je zaměřeno na sloučeniny, kde R^{14} je karbamátová skupina 5.0, X je C nebo CH (výhodněji CH) a další substituenty jsou stejné jako jsou definovány pro obecný vzorec 1.0.

Jiné provedení předmětného vynálezu je zaměřeno na sloučeniny, kde R^{14} je karbamátová skupina 5.0, X je N, R^8 je arylalkylová nebo substituovaná arylalkylová (výhodněji arylalkylová) skupina a další substituenty jsou stejné jako jsou definovány pro obecný vzorec 1.0.

Jiné provedení předmětného vynálezu je zaměřeno na sloučeniny, kde R^{14} je karbamátová skupina 5.0, X je N, R^8 je heteroarylalkylová nebo substituovaná heteroarylalkylová (výhodněji heteroarylalkylová) skupina a další substituenty jsou stejné jako jsou definovány pro obecný vzorec 1.0.

Jiné provedení předmětného vynálezu je zaměřeno na sloučeniny, kde R^{14} je karbamátová skupina 5.0, X je N, R^8 je cykloalkylalkylová nebo substituovaná cykloalkylalkylová (výhodněji cykloalkylalkylová) skupina a další substituenty jsou stejné jako jsou definovány pro obecný vzorec 1.0.

Jiné provedení předmětného vynálezu je zaměřeno na sloučeniny, kde R^{14} je karbamátová skupina 5.0, X je C nebo CH (výhodněji CH), R^8 je arylalkylová nebo substituovaná arylalkylová (výhodněji arylalkylová) skupina a další substituenty jsou stejné jako jsou definovány pro obecný vzorec 1.0.

Jiné provedení předmětného vynálezu je zaměřeno na sloučeniny, kde R^{14} je karbamátová skupina 5.0, X je C nebo CH (výhodněji CH), R^8 je heteroarylalkylová nebo substituovaná heteroarylalkylová (výhodněji heteroarylalkylová) skupina a další substituenty jsou stejné jako jsou definovány pro obecný vzorec 1.0.

Jiné provedení předmětného vynálezu je zaměřeno na sloučeniny, kde R^{14} je karbamátová skupina 5.0, X je C nebo CH (výhodněji CH), R^8 je cykloalkylalkylová nebo substituovaná cykloalkylalkylová (výhodněji cykloalkylalkylová) skupina a další substituenty jsou stejné jako jsou definovány pro obecný vzorec 1.0.

Jiné provedení předmětného vynálezu je zaměřeno na sloučeniny, kde R^{14} je skupina 5.0, a X je C nebo CH (výhodněji CH) a R^8 je H, pak alkylový řetězec mezi R^{13} (tzn. imidazolovým kruhem 2.0, 4.0 nebo 4.1) a amidovou skupinou (tzn. skupinou $-C(O)NR^{18}$) je substituován, tzn.: (a) alespoň jeden z R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{32} nebo R^{33} je jiný než H, a/nebo (b) R^9 a R^{10} , a/nebo R^{11} a R^{12} jsou brány dohromady, aby tvořily cykloalkylový kruh a další substituenty jsou stejné jako jsou definovány pro obecný vzorec 1.0.

Jiné provedení předmětného vynálezu je zaměřeno na sloučeniny, kde, je-li R^{14} skupina 5.0 a X je N a R^8 je H, pak alkylový řetězec mezi R^{13} (tzn. imidazolovým kruhem 2.0, 4.0 nebo

4.1) a amidovou skupinou (tzn. skupinou $-C(O)NR^{18}$) je substituován, tzn.: (a) alespoň jedno z R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{32} nebo R^{33} je jiné než H, a/nebo (b) R^9 a R^{10} , a/nebo R^{11} a R^{12} jsou brány dohromady, aby tvořily cykloalkylový kruh a další substituenty jsou stejné jako jsou definovány pro obecný vzorec 1.0.

Jiné provedení předmětného vynálezu je zaměřeno na sloučeniny, kde R^{14} je skupina vybraná z: 6.0, 7.0, 7.1 nebo 8.0, X je N, R^8 je arylalkylová nebo substituovaná arylalkylová (výhodněji arylalkylová) skupina a další substituenty jsou stejné jako jsou definovány pro obecný vzorec 1.0.

Jiné provedení předmětného vynálezu je zaměřeno na sloučeniny, kde R^{14} je skupina vybraná z: 6.0, 7.0, 7.1 nebo 8.0, X je N, R^8 je heteroarylalkylová nebo substituovaná heteroarylalkylová (výhodněji heteroarylalkylová) skupina a další substituenty jsou stejné jako jsou definovány pro obecný vzorec 1.0.

Jiné provedení předmětného vynálezu je zaměřeno na sloučeniny, kde R^{14} je skupina vybraná z: 6.0, 7.0, 7.1 nebo 8.0, X je N, R^8 je cykloalkylalkylová nebo substituovaná cykloalkylalkylová (výhodněji cykloalkylalkylová) skupina a další substituenty jsou stejné jako jsou definovány pro obecný vzorec 1.0.

Jiné provedení předmětného vynálezu je zaměřeno na sloučeniny, kde R^{14} je skupina vybraná z: 6.0, 7.0, 7.1 nebo 8.0, X je C nebo CH (výhodněji CH), R^8 je arylalkylová nebo substituovaná arylalkylová (výhodněji arylalkylová) skupina a další substituenty jsou stejné jako jsou definovány pro obecný vzorec 1.0.

Jiné provedení předmětného vynálezu je zaměřeno na sloučeniny, kde R^{14} je skupina vybraná z: 6.0, 7.0, 7.1 nebo 8.0, X je C nebo CH (výhodněji CH), R^8 je heteroarylalkylová nebo substituovaná heteroarylalkylová (výhodněji heteroarylalkylová) skupina a další substituenty jsou stejné jako jsou definovány pro obecný vzorec 1.0.

Jiné provedení předmětného vynálezu je zaměřeno na sloučeniny, kde R^{14} je skupina vybraná z: 6.0, 7.0, 7.1 nebo 8.0, X je C nebo CH (výhodněji CH), R^8 je cykloalkylalkylová nebo substituovaná cykloalkylalkylová (výhodněji cykloalkylalkylová) skupina a další substituenty jsou stejné jako jsou definovány pro obecný vzorec 1.0.

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou výhodněji zvoleny z H nebo halogenu a ještě výhodněji jsou zvoleny z H, Br, F nebo Cl a nejvýhodněji jsou zvoleny z H, Br nebo Cl. Reprezentativní sloučeniny podle obecného vzorce 1.0 zahrnují trihalogen-, dihalogen- a monohalogen-substituované sloučeniny jako jsou např: (1) 3,8,10-trihalogen-; (2) 3,7,8-trihalogen-; (3) 3,8-dihalogen-; (4) 8-halogen-; a (5) 10-halogen-substituované sloučeniny; kde každý halogen je nezávisle vybrán. Výhodné sloučeniny podle obecného vzorce 1.0 zahrnují: (1) 3-Br-, 8-Cl-, 10-Br-substituované

sloučeniny; (2) 3-Br-, 7-Br-, 8-Cl-substituované sloučeniny; (3) 3-Br-, 8-Cl-substituované sloučeniny; (4) 8-Cl-substituované sloučeniny; a (5) 10-Cl-substituované sloučeniny. Výhodnější jsou 3,8-dihalogensloučeniny a nejvýhodnější jsou 8-halogensloučeniny. Tak např. 3-Br-, 8-Cl-substituované sloučeniny jsou výhodnější a nejvýhodnější jsou 8-Cl-substituované sloučeniny. Substituentem a je výhodněji N nebo N^+O^- , přičemž N je výhodnější.

A a B jsou výhodněji H_2 , tzn. nepovinná vazba chybí a C5-C6 můstek není substituován.

R^5 , R^6 a R^7 jsou výhodněji H.

X je výhodně N nebo CH (tzn. nepovinná vazba chybí) a výhodněji X je N.

R^8 je výhodně vybráno z: arylalkylové, substituované arylalkylové, heteroarylalkylové, substituované heteroarylalkylové, cykloalkylalkylové nebo substituované cykloalkylalkylové skupiny. Nejvýhodněji je R^8 vybráno z: aryl-(C₁-C₄)alkylové, substituované aryl-(C₁-C₄)alkylové, heteroaryl-(C₁-C₄)alkylové, substituované heteroaryl-(C₁-C₄)alkylové, cykloalkyl-(C₁-C₄)alkylové nebo substituované cykloalkyl-(C₁-C₄)alkylové skupiny. Výhodněji je R^8 vybráno z: aryl-CH₂-, substituované aryl-CH₂-, heteroaryl-CH₂-, substituované heteroaryl-CH₂-, cykloalkyl-CH₂ nebo substituované cykloalkyl-CH₂ skupiny. Ještě výhodněji je R^8 vybráno z: benzylové, 3-pyridylmethylové, 4-fluor-benzylové nebo cyklopropylmethylové skupiny a ještě výhodněji je R^8 benzylová skupina.

R^{13} je výhodně kruh 2.0 nebo 4.0. Je-li substituován na substituovatelných atomech uhlíku imidazolového kruhu, pak jsou substituenty vybrány z: $-N(R^{18})_2$, $-NHC(O)R^{18}$, $-C(R^{34})_2OR^{35}$ nebo alkylové skupiny, např. $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(O)O$ -cyklohexylové, $-CH_2OC(O)O$ -cyklopentylové, ethylové, isopropylové, NH_2 nebo $-NHC(O)CF_3$ skupiny.

R^{19} je výhodně H nebo alkylová skupina, nejvýhodněji H, methylová nebo ethylová skupina a výhodněji methylová skupina.

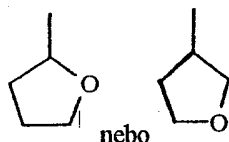
R^{14} je výhodně karbamátová skupina reprezentovaná výše popsáním substituentem 5.0. Výhodně je R^{20} pro substituent 5.0 vybráno z: alkylové, substituované alkylové, arylové, cykloalkylové nebo cykloalkylové skupiny substituované $-OH$ a to za předpokladu, že zmíněný $-OH$ substituent není vázán na uhlík, který sousedí s atomem kyslíku. Výhodněji je R^{20} pro substituent 5.0 vybráno z: C₁ až C₄ alkylové a C₅ až C₇ cykloalkylové skupiny. Nejvýhodněji je R^{20} pro substituent 5.0 vybráno z: t-butylové, i-propylové a cyklohexylové skupiny, přičemž i-propylová a cyklohexylová skupina jsou výhodnější a cyklohexylová skupina je ještě výhodnější.

R^{20} v substituentu 6.0 je výhodně vybráno z: alkylové nebo cykloalkylové skupiny; nejvýhodněji t-butylové, isopropylové nebo cyklohexylové skupiny; a výhodněji cyklohexylové

skupiny. R^{21} je výhodně vybráno z: H nebo alkylové skupiny; nejvýhodněji H, methylové nebo isopropylové; a výhodněji H.

R^{20} v substituentu 7.0 je výhodně vybráno z: cykloalkylové nebo alkylové skupiny; nejvýhodněji cyklohexylové, cyklopentylové, isopropylové skupiny; a výhodněji cyklohexylové skupiny.

R^{36} v substituentu 7.1 je výhodně vybráno z: fenylové, cyklopropylové, cyklobutylové, cyklopentylové, cyklohexylové,



skupiny

a nejvýhodněji vybráno z: cyklopropylové, cyklobutylové, cyklopentylové nebo cyklohexylové skupiny.

R^{20} v substituentu 8.0 je výhodně vybráno z: alkylové nebo cykloalkylalkylové; nejvýhodněji methylové, isopropylové nebo cyklohexylmethylové; výhodněji methylové nebo isopropylové; a ještě výhodněji methylové skupiny.

R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} jsou výhodně vybrány z: H, C_1 až C_4 alkylové (např. methylové nebo isopropylové), $-\text{CON}(R^{18})_2$ (např. $-\text{CONH}_2$) skupiny nebo jsou-li R^9 a R^{10} a/nebo R^{11} a R^{12} brány dohromady, aby tvořily cykloalkylový kruh, pak je zmíněný kruh výhodně cyklopropylový, cyklopentylový nebo cyklohexylový.

R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} jsou výhodně H, je-li R^{14} karbamátový substituent 5.0 a R^8 není H.

Je-li R^{14} vybráno ze substituentů 6.0, 7.0, 7.1 a 8.0 a alespoň jedno z R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} je jiné než H, pak alespoň jedno z R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} je:

(I) výhodně vybráno z: 1) C_1 až C_4 alkylové, 2) $-\text{CON}(R^{18})_2$ skupiny nebo 3) cykloalkylového kruhu tvořeného tehdy, jsou-li R^9 a R^{10} a/nebo R^{11} a R^{12} brány dohromady spolu s atomem uhlíku, na který jsou navázány;

(II) nejvýhodněji vybráno z: 1) methylové, 2) isopropylové, 3) $-\text{CONH}_2$ nebo 4) cyklopropylové skupiny; a

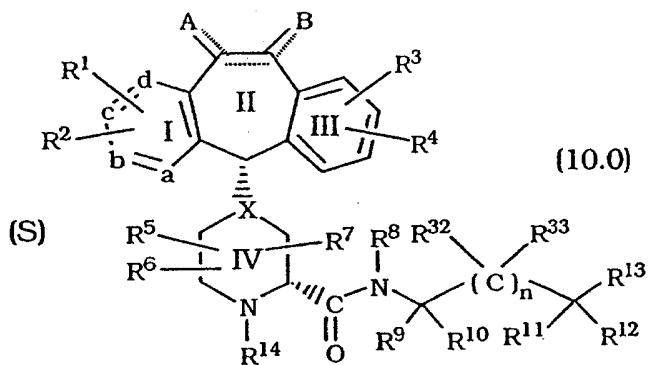
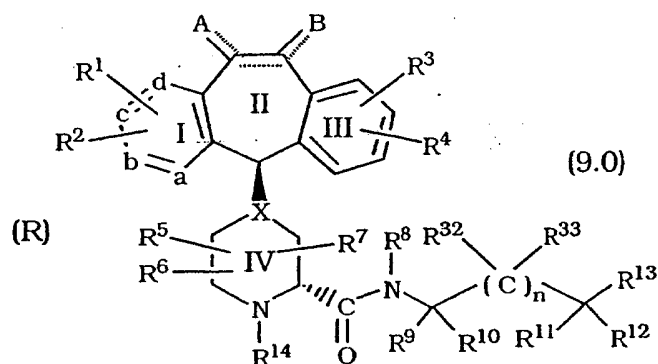
(III) výhodněji vybráno z: 1) R^9 a R^{10} jsou H, a jedno z R^{11} a R^{12} je vybráno z: alkylové (výhodně methylové nebo isopropylové) skupiny, a druhé je vybráno z H nebo alkylové (výhodně methylové) skupiny; 2) R^9 a R^{10} jsou H a R^{11} a R^{12} jsou brány dohromady za vzniku cykloalkylového kruhu (výhodně cyklopropylového); nebo 3) R^{11} a R^{12} jsou H a jedno z R^9 a R^{10} je $-\text{CONH}_2$, a druhé je H.

V případě že alespoň jedno z R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} je jiné než H, pak výhodné sloučeniny zahrnují také sloučeniny, kde: R^9 a R^{10} jsou H, a R^{11} a R^{12} jsou stejné nebo různé alkylové skupiny, výhodně stejné, přičemž zmíněná alkylová skupina je výhodněji methylová skupina.

Pro sloučeniny podle předmětného vynálezu je n výhodně 0 až 4, výhodněji 0 až 2 a nejvýhodněji 0 nebo 1.

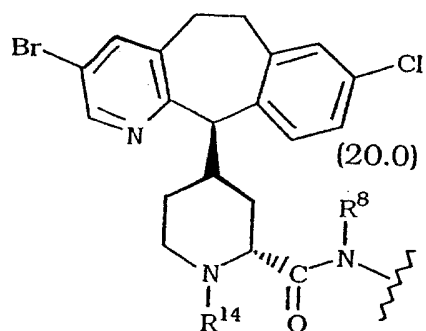
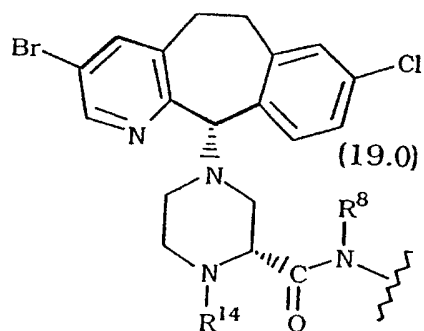
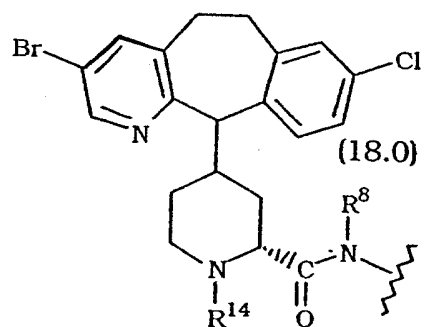
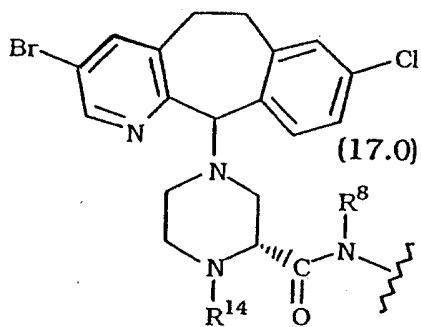
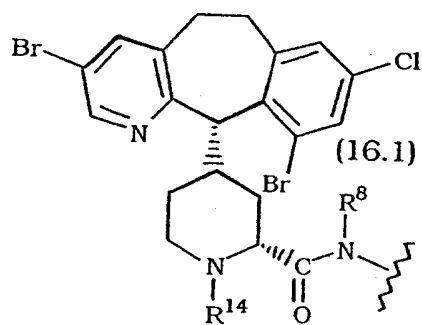
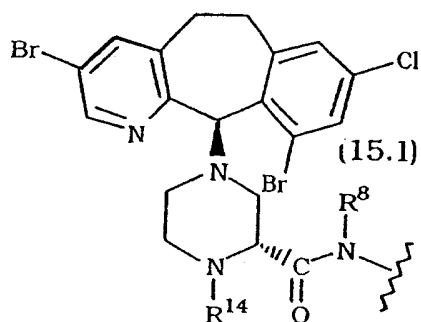
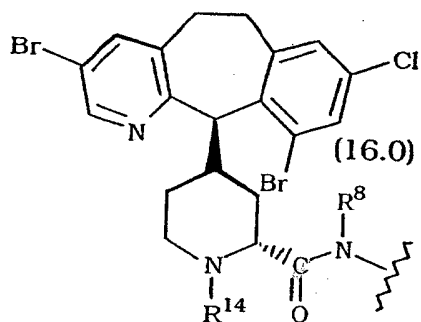
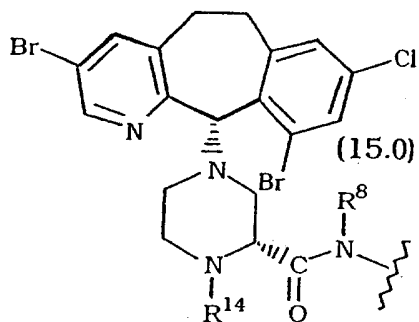
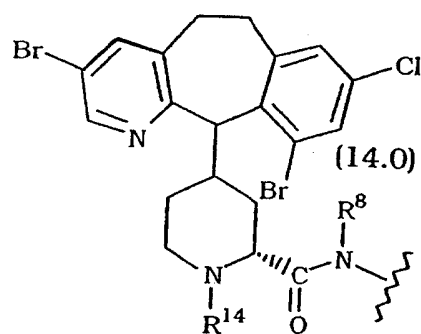
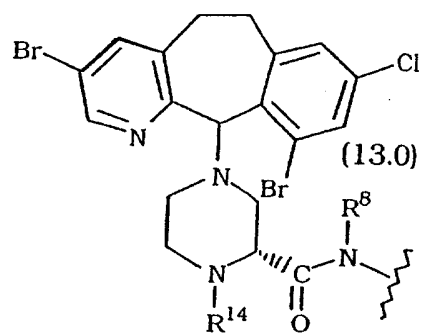
Každé R^{32} a R^{33} je výhodně nezávisle vybráno z: H, $-OR^{18}$, arylové nebo arylalkylové (např. benzylové); nejvýhodněji H, $-OH$ nebo fenylové skupiny; a výhodněji H.

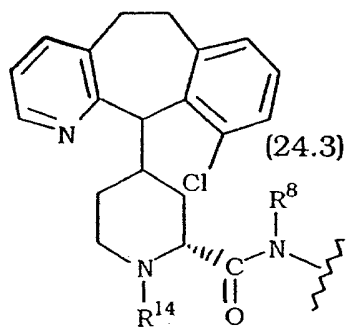
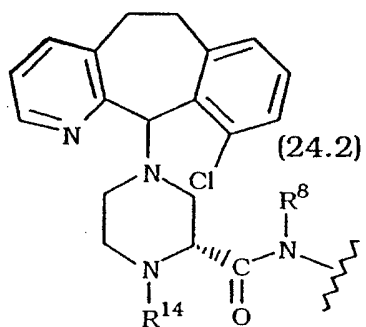
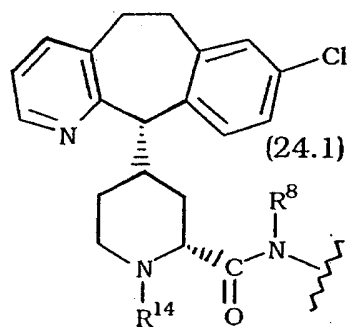
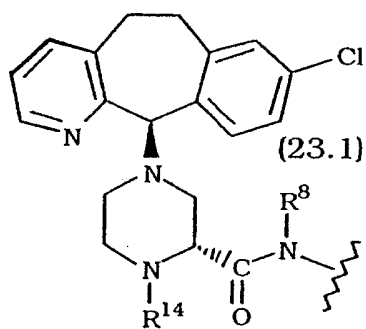
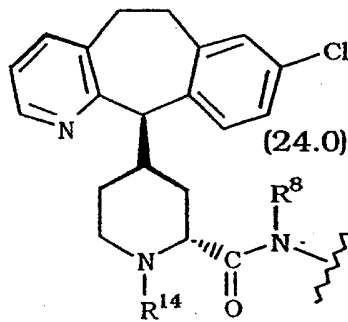
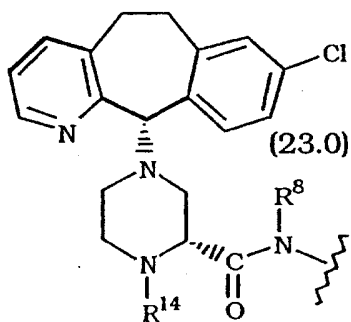
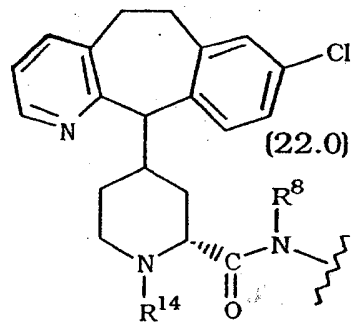
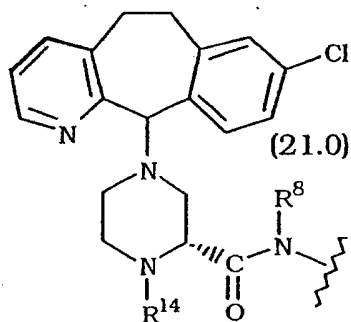
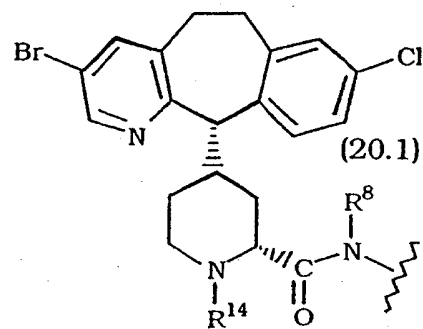
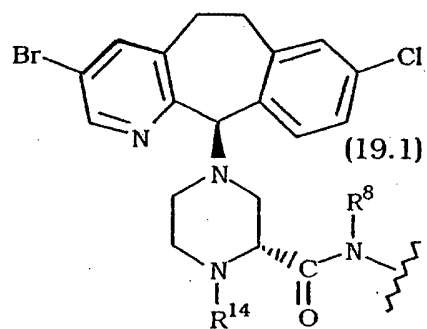
Sloučeniny podle obecného vzorce 1.0, kde X je N nebo CH, zahrnují s ohledem na C-11 vazbu R- a S-isomery:

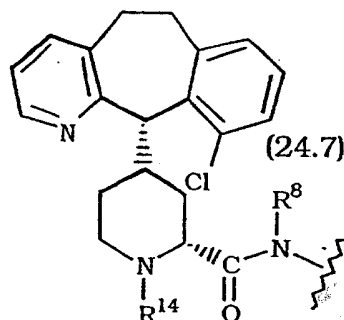
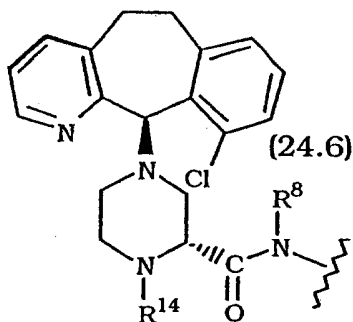
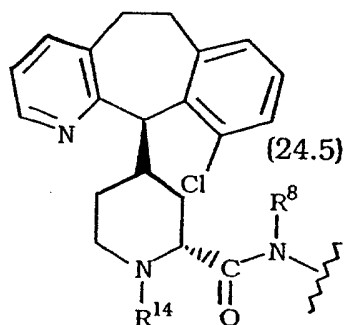
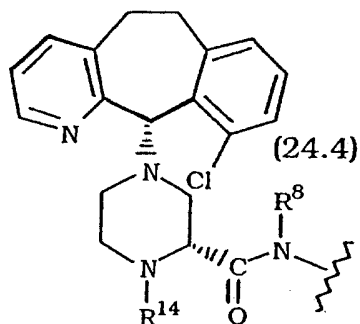


Sloučeniny podle obecného vzorce 1.0 také zahrnují sloučeniny, které mají 2S stereochemii a C-11 R- nebo C-11 S-stereochemii.

Sloučeniny podle vynálezu zahrnují:





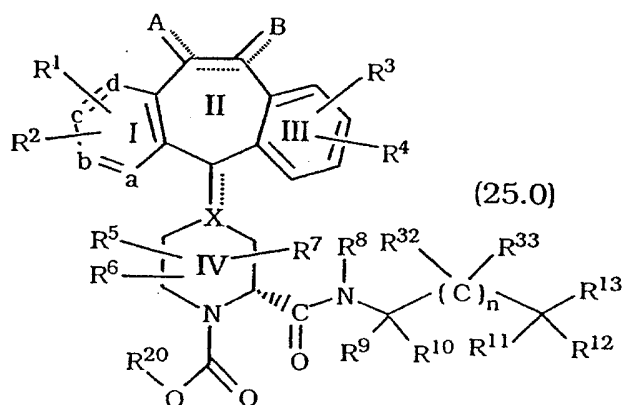


Sloučeniny podle vynálezu také zahrnují sloučeniny odpovídající sloučeninám 13.0 až 15.0, 15.1, 16.0, 16.1, 17.0 až 19.0, 19.1, 20.0, 20.1, 21.0 až 23.0, 23.1, 24.0 a 24.1 až 24.7, ale s tím rozdílem, že sloučeniny mají 2S-stereochemii.

Sloučeniny podle vynálezu také zahrnují sloučeniny odpovídající sloučeninám 13.0 až 15.0, 15.1, 16.0, 16.1, 17.0 až 19.0, 19.1, 20.0, 20.1, 21.0 až 23.0, 23.1, 24.0 a 24.1 až 24.7, až na to, že Kruh I je místo pyridylového fenylový.

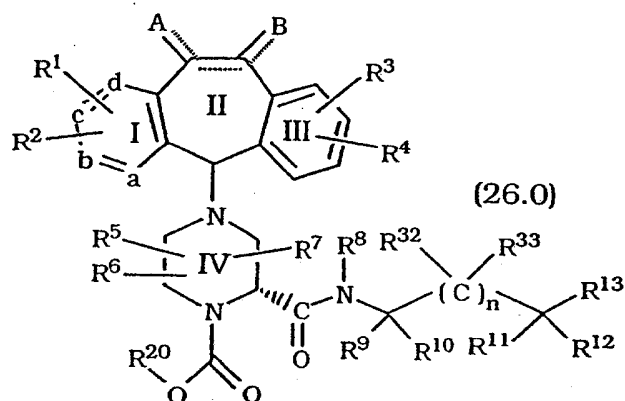
Sloučeniny podle vynálezu také zahrnují sloučeniny odpovídající sloučeninám 13.0 až 15.0, 15.1, 16.0, 16.1, 17.0 až 19.0, 19.1, 20.0, 20.1, 21.0 až 23.0, 23.1, 24.0 a 24.1 až 24.7, ale s tím rozdílem, že Kruh I je místo pyridylového fenylový a sloučeniny mají 2S-stereochemii.

Výhodné sloučeniny podle obecného vzorce 1.0 zahrnují sloučeniny podle obecného vzorce 25.0:

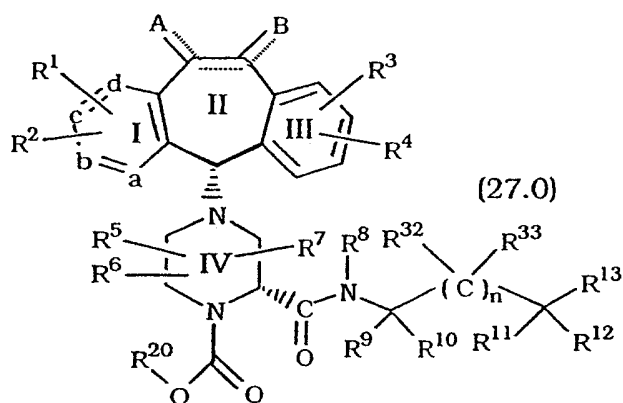


(tzn. kde R^{14} je karbamátová skupina 5.0), přičemž všechny substituenty jsou stejné jako jsou definovány výše.

Výhodná sloučenina podle obecného vzorce 25.0 je:

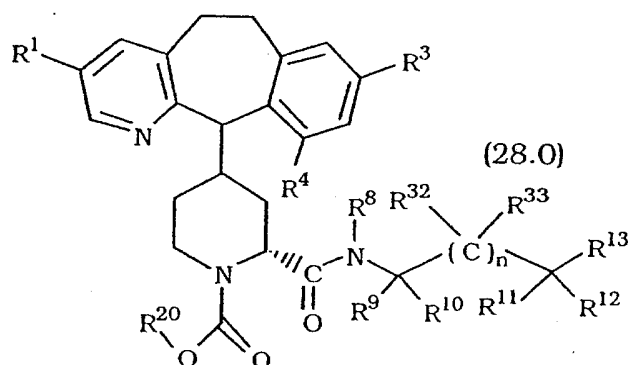


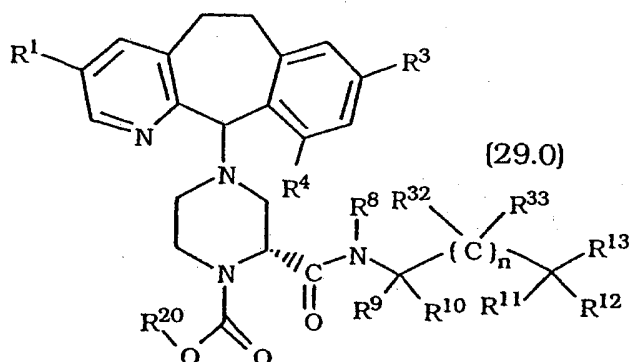
kdy obecný vzorec 27.0:



je nejvýhodnější (kde všechny substituenty jsou stejné jako jsou definovány výše).

Sloučeniny podle obecného vzorce 25.0 zahrnují:



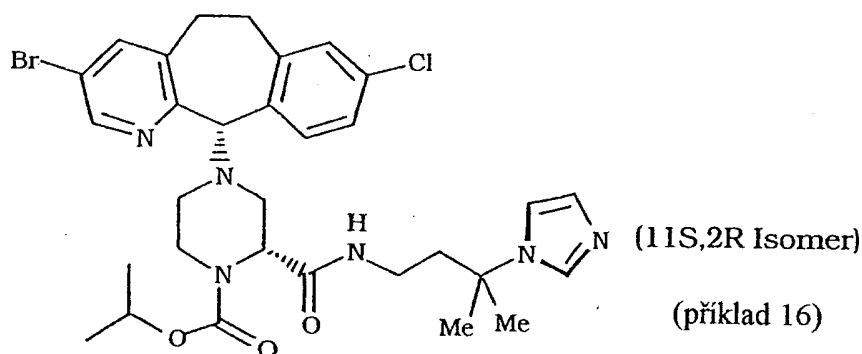
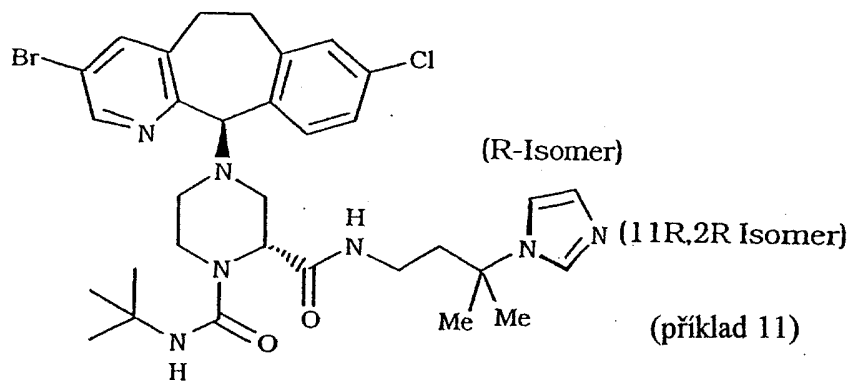


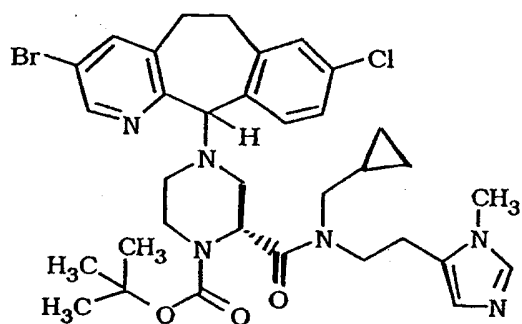
kde všechny substituenty jsou stejné jako jsou definovány výše.

Výhodné sloučeniny podle obecných vzorců 28.0 a 29.0 jsou takové, kde substituenty R^1 až R^4 jsou vybrány tak, aby byly připraveny trihalogen-, dihalogen- a monohalogen-substituované sloučeniny, které jsou popsány výše.

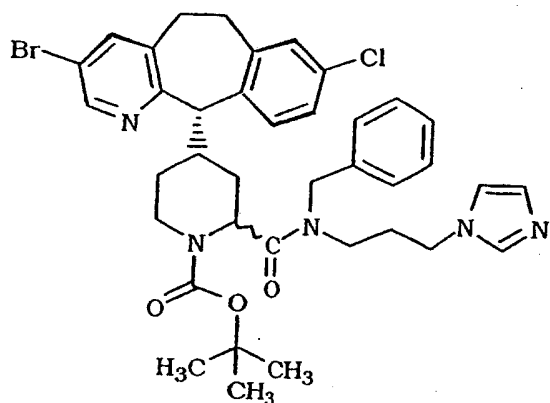
Sloučeniny podle obecného vzorce 29.0 jsou výhodné. Nejvýhodnější jsou sloučeniny podle obecného vzorce 29.0, kde R^8 je vybráno z: benzylové, 4-fluorbenzylové, 3-pyridylmethylové nebo cyklopropylmethylové skupiny; R^{20} je cyklohexylová, i-propylová nebo t-butylová (výhodněji cyklohexylová) skupina, R^1 je Br nebo H, R^3 je Cl a R^4 je H. Výhodnější jsou sloučeniny podle obecného vzorce 29.0, kde R^8 je benzylová, R^{20} je cyklohexylová, i-propylová nebo t-butylová (ještě výhodněji cyklohexylová) skupina, R^1 je H, R^3 je Cl a R^4 je H nebo Cl.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu zahrnují:

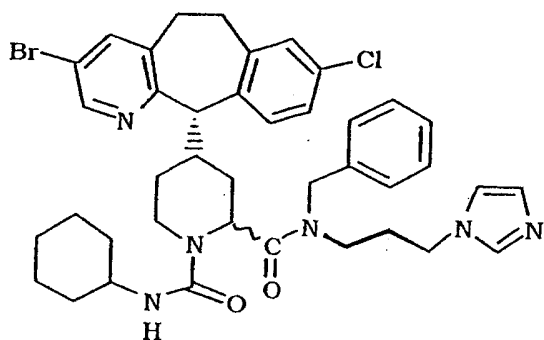
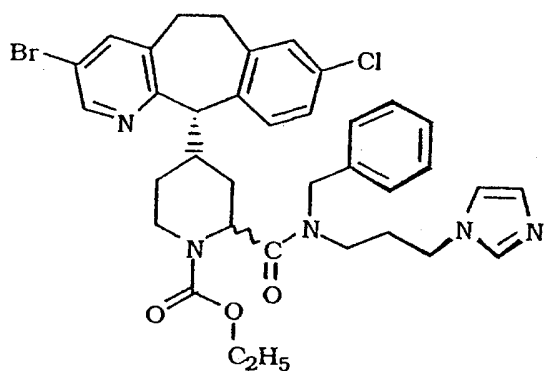


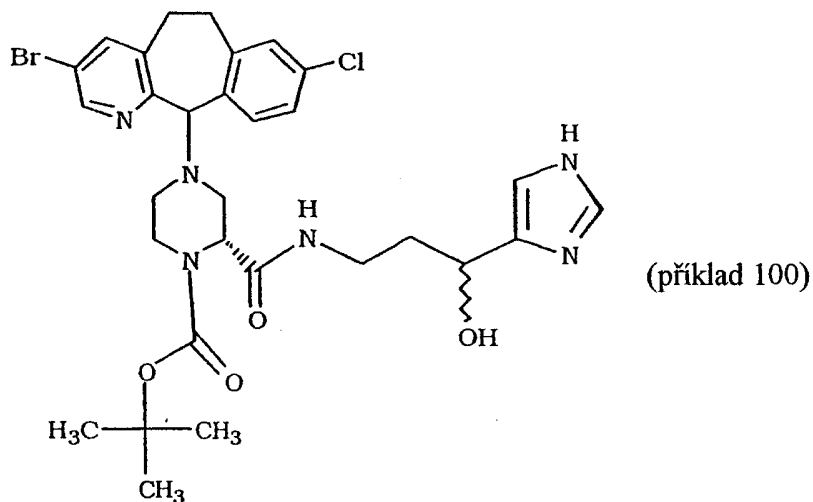
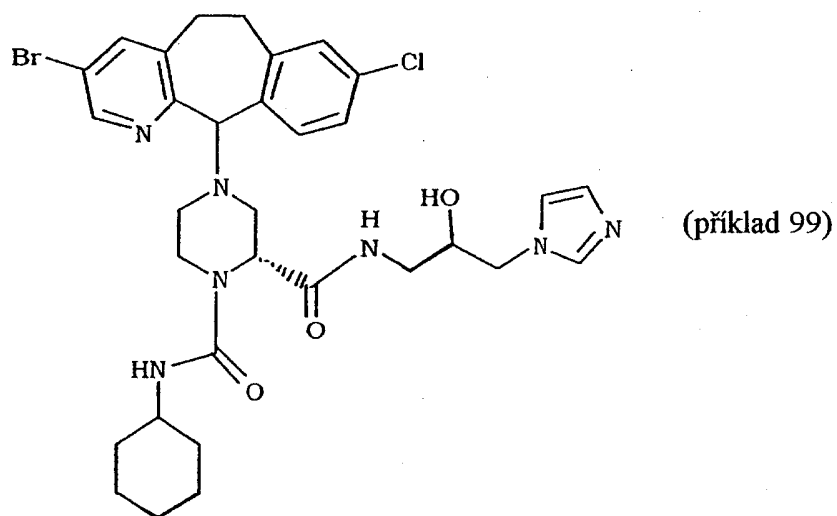
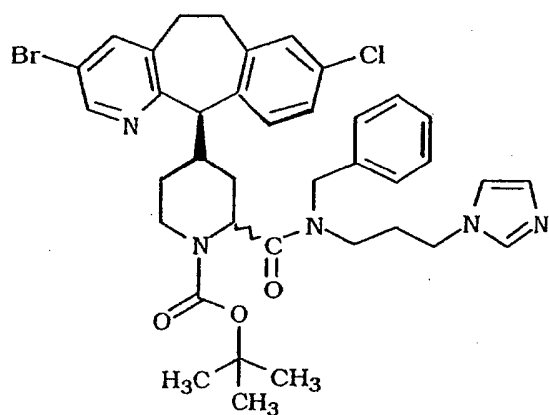
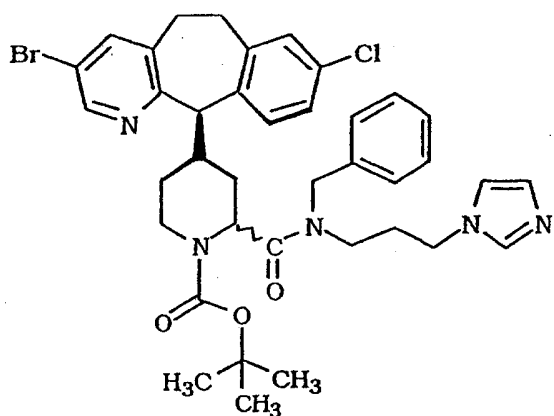


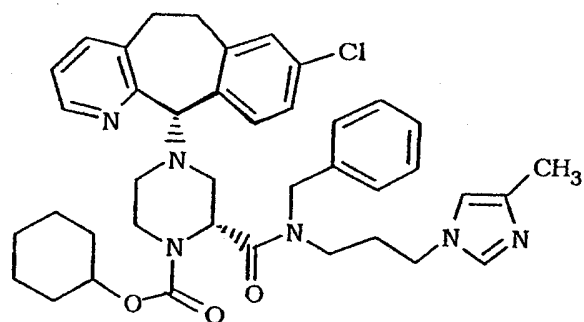
(příklad 58);



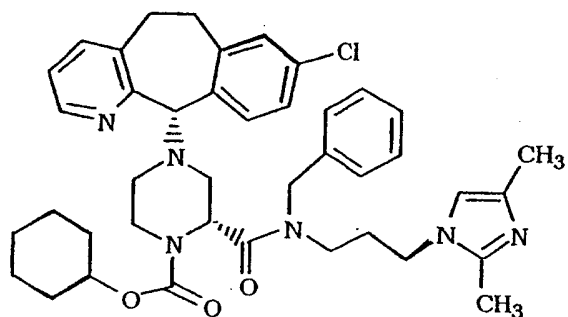
(příklad 78 krok B) ;

(příklad 79 krok B)
Isomer A)(příklad 80
Isomer A)

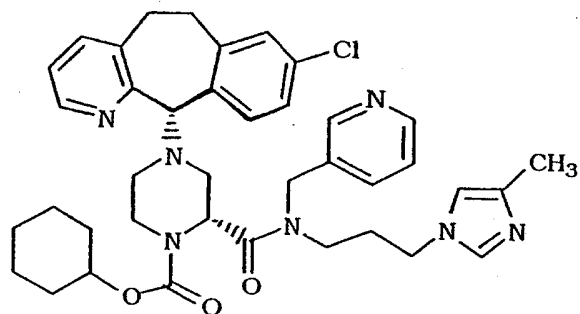




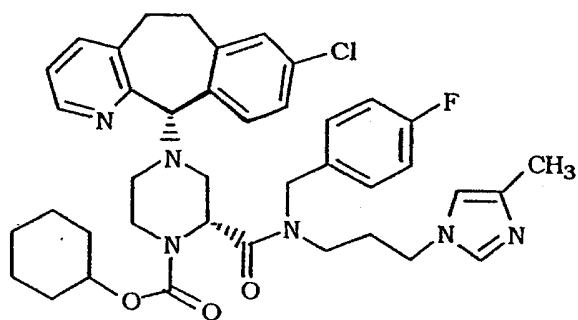
(příklad 225)



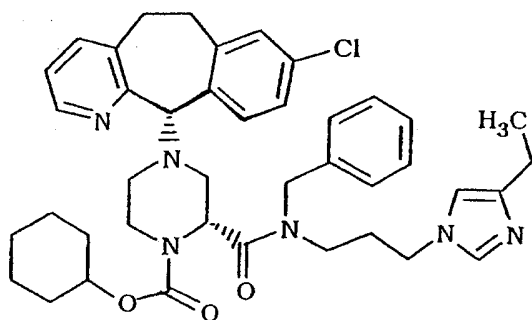
(příklad 226)



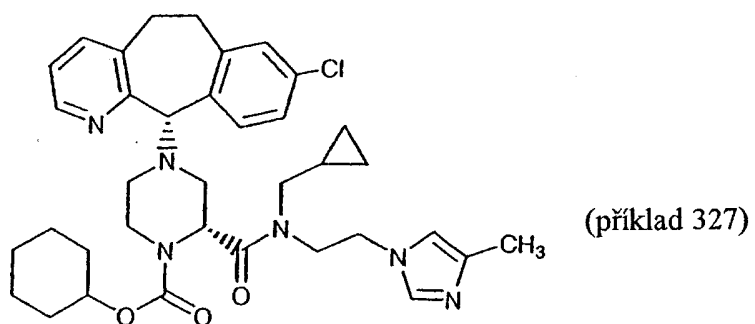
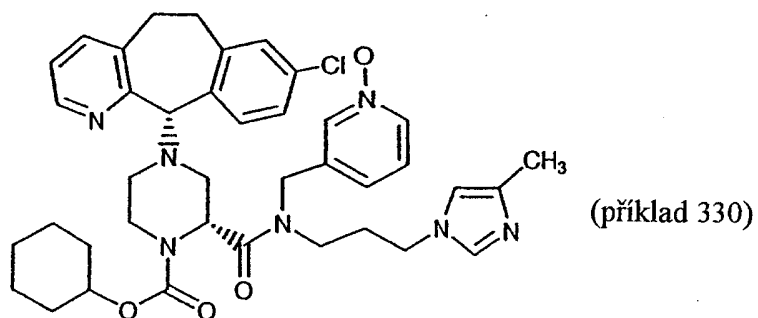
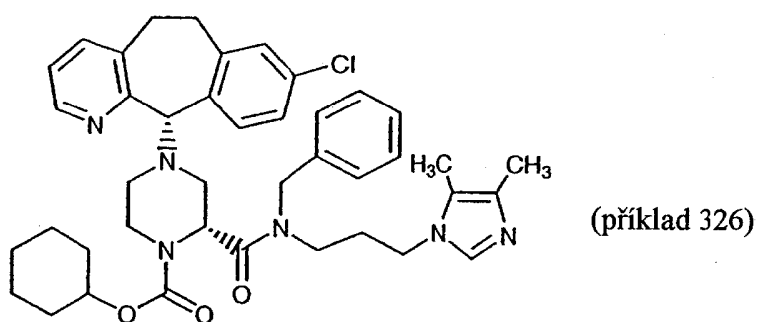
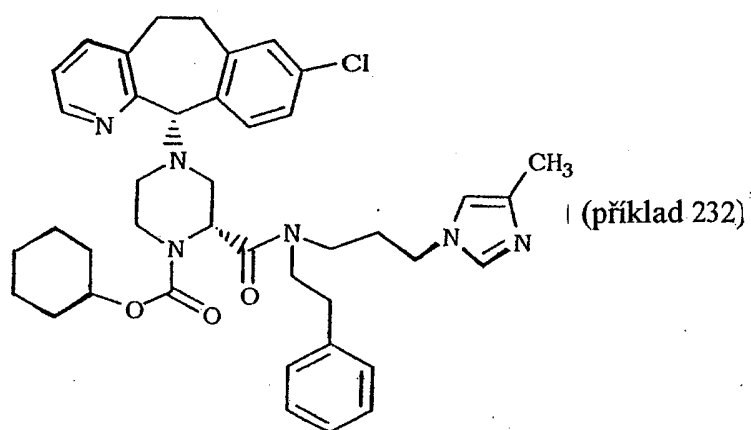
(příklad 227)

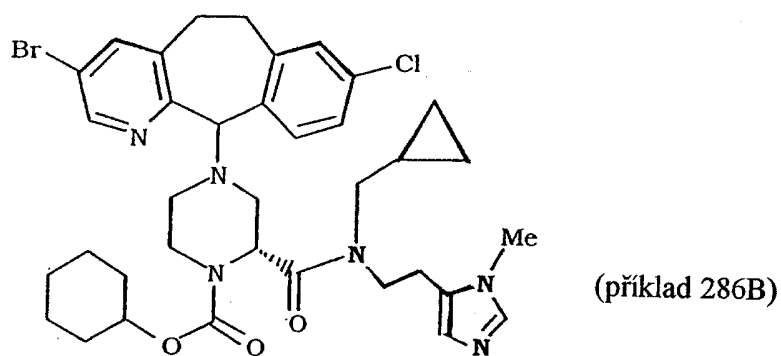
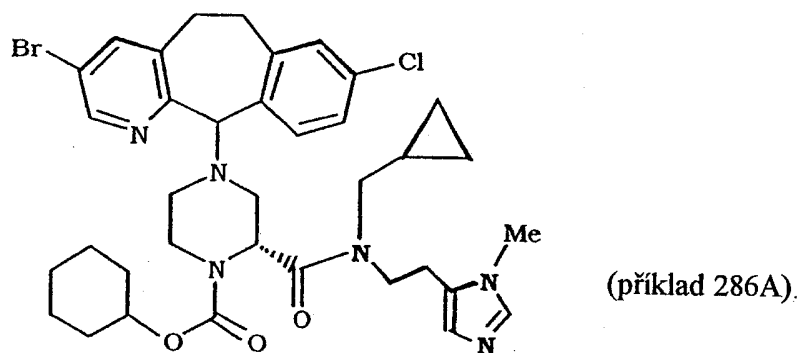
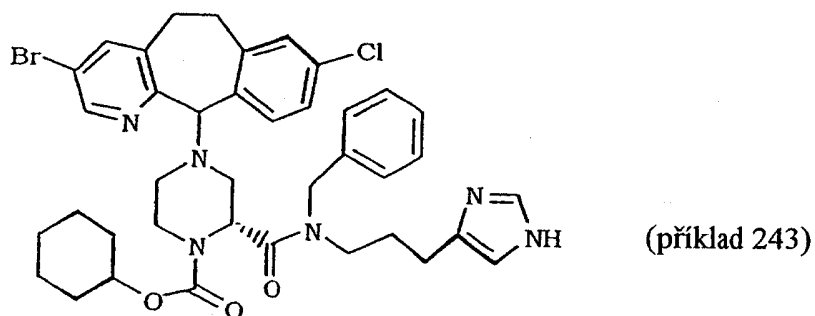
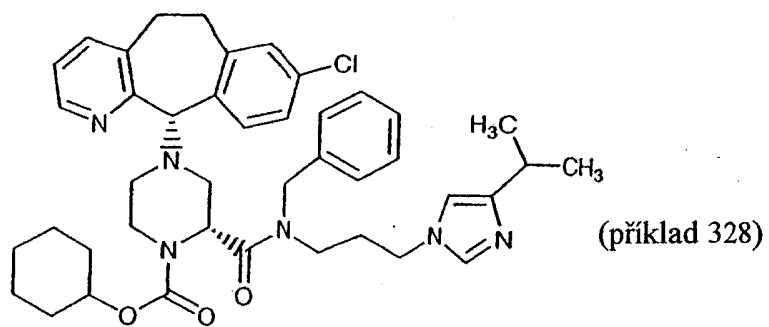


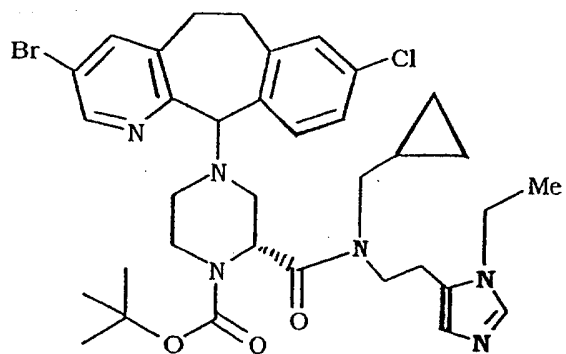
(příklad 228)



(příklad 229)

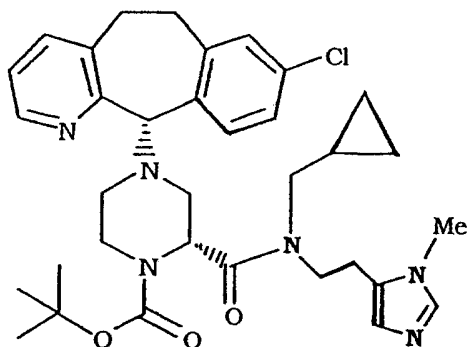






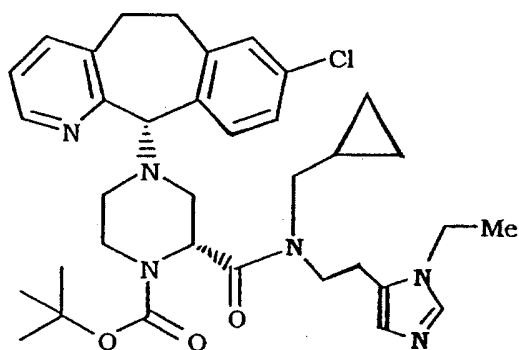
(příklad 304)

;



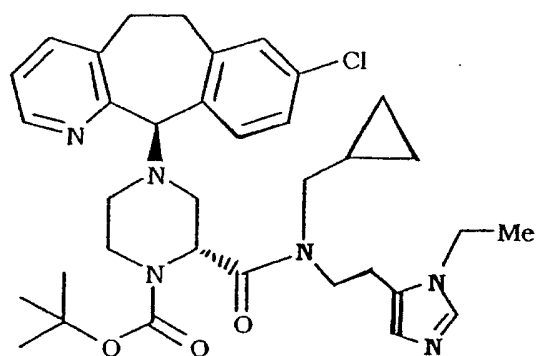
(příklad 306)

;



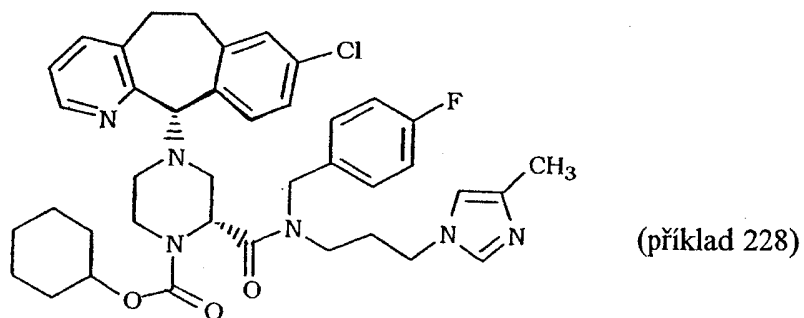
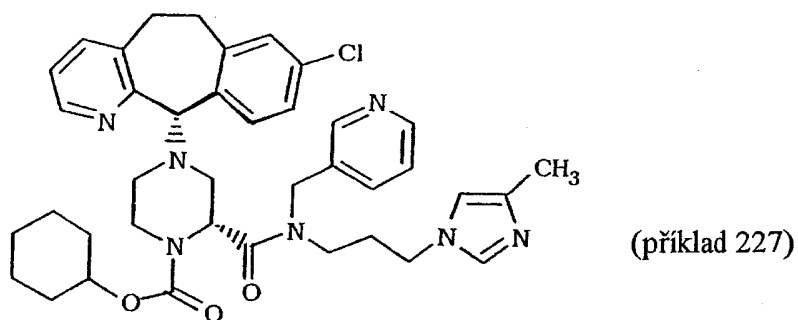
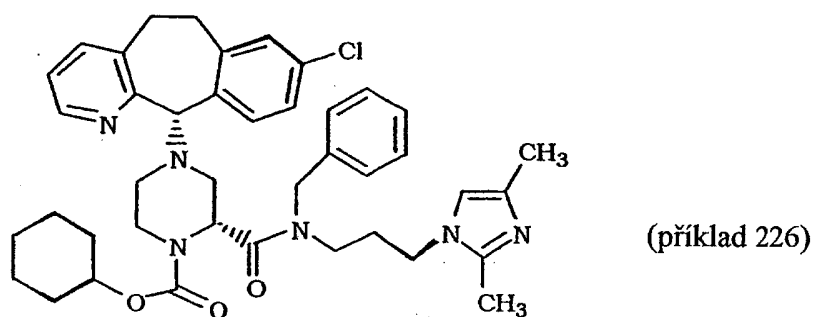
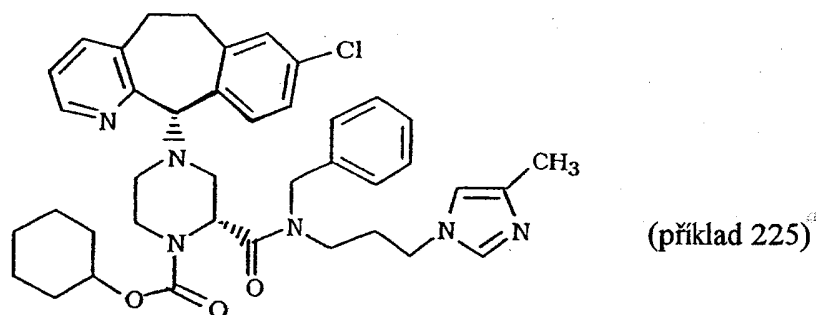
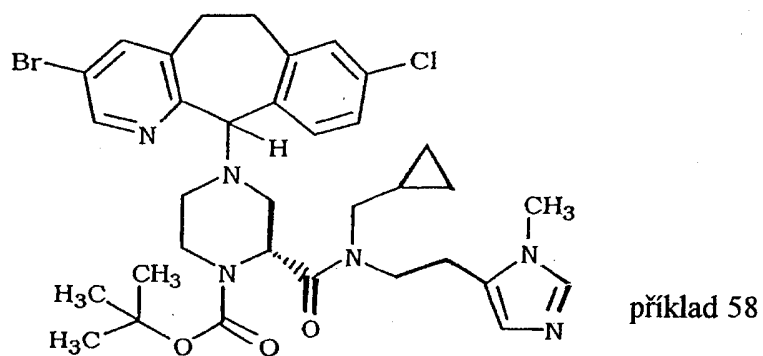
(příklad 307)

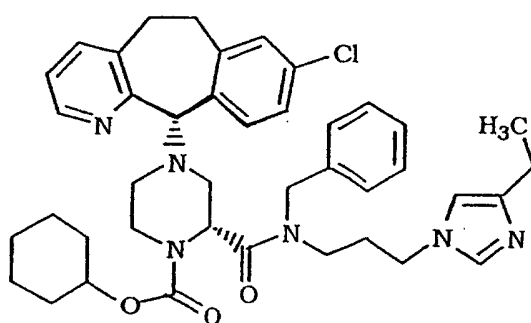
; nebo



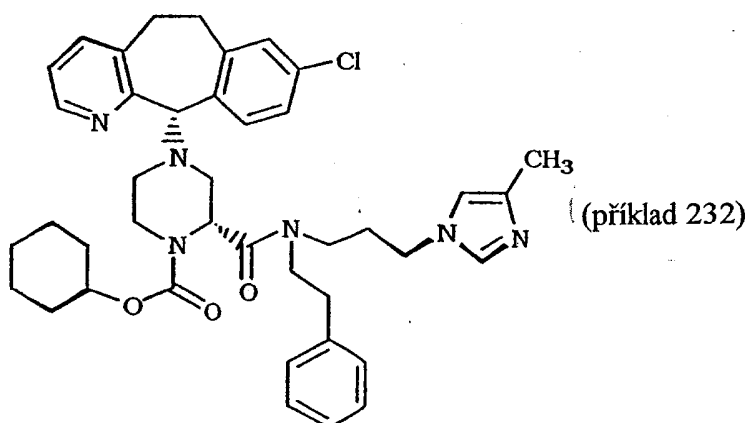
(příklad 308)

Nejvýhodnější sloučeniny zahrnují sloučeniny:

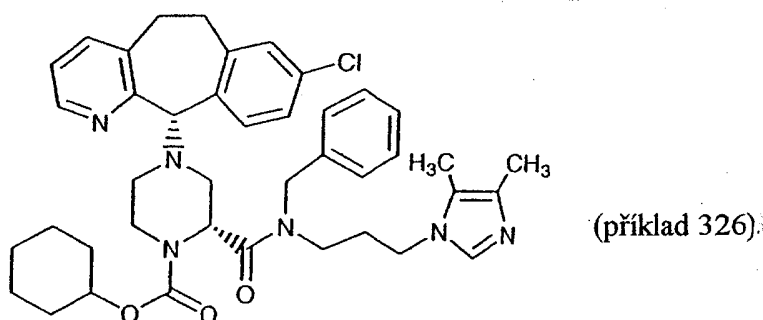




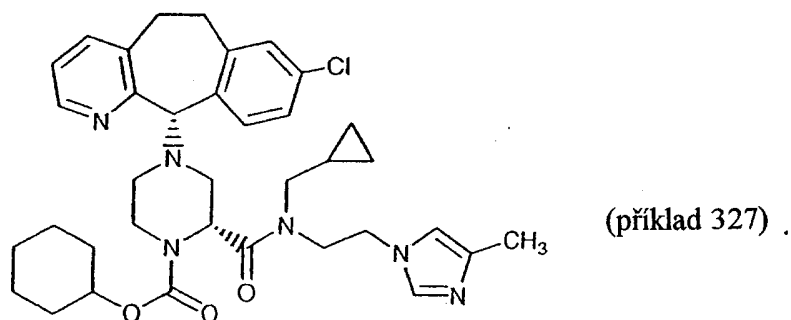
;



;



; a



Výhodnější sloučeniny zahrnují sloučeniny z příkladů 58, 199, 225, 226, 229, 232 a 326. Sloučeniny z příkladů 58, 199, 225, 229 a 326 jsou ještě výhodnější. Sloučenina z příkladu 225 je ještě více výhodnější. Sloučenina z příkladu 225, 229 a 326 je výhodně podávána orálně.

Tento vynález je rovněž zaměřen na sloučeniny z příkladů 26, 30, 32, 41, 42, 43, 44, 81, 105, 106, 293 a 309. Sloučenina z příkladu 309 je výhodná.

Tento vynález je rovněž zaměřen na sloučeniny z příkladů 31, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 67, 68, 69, 70, 73, 75, 263, 282, 283, 284, 287 a 289. Sloučeniny z příkladů 67, 68, 69 a 70 jsou výhodné.

Tento vynález je rovněž zaměřen na sloučeniny z příkladů 27, 28, 29, 71, 72, 74, 76, 98, 101, 103, 104, 107, 108, 110, 111, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 285, 286, 286A, 290, 291, 292, 294, 295, 296, 297, 299, 300, 301, 302 a 303. Sloučeniny z příkladů 101, 103, 71, 72 krok B, 72 krok C a 259 jsou výhodné.

Tento vynález je rovněž zaměřen na sloučeniny z příkladů 33, 279, 280 a 281.

Čáry nakreslené do systémů kruhů symbolizují, že naznačená vazba může být připojena na jakýkoliv substituovatelný kruh atomů uhlíku.

Určité sloučeniny podle předmětného vynálezu mohou existovat v různých isomerních (např. enantiomerních, diastereoisomerních, atropoisomerních) formách. Vynález se zabývá všemi těmito isomery jak v čisté formě tak i ve formě směsi včetně racemické směsi. Rovněž jsou zahrnuty enolové formy.

Některé tricyklické sloučeniny budou mít povahu kyselou např. ty sloučeniny, které poskytují karboxylovou nebo fenolickou hydroxylovou skupinu. Tyto sloučeniny mohou tvořit farmaceuticky přijatelné soli. Mezi příklady těchto solí mohou patřit sodná, draselná, vápenatá, hlinitá, zlatá a stříbrná sůl. Rovněž jsou zahrnuty soli tvořené s farmaceuticky přijatelnými aminy jako jsou amoniak, alkylaminy, hydroxyalkylaminy, N-methylglukoamin apod..

Některé tricyklické sloučeniny také tvoří farmaceuticky přijatelné soli např. kyselé adiční soli. Například pyrido-dusíkové atomy mohou tvořit soli se silnou kyselinou, zatímco sloučeniny, které mají bázecké substituenty jako např. aminoskupiny tvoří soli také se slabšími kyselinami. Příkladem kyselin vhodných pro tvorbu solí jsou kyselina chlorovodíková, sírová, fosforečná, octová, citronová, oxalová, malonová, salicylová, jablečná, fumarová, jantarová, askorbová, maleinová, methansulfonová a jiné minerální a karboxylové kyseliny dobře známé odborníkům v dané oblasti techniky. Soli jsou připraveny smícháním volné formy báze s dostatečným množstvím žádoucí kyseliny s cílem vytvořit odpovídajícím způsobem sůl. Volné

bázické formy mohou být regenerovány prostřednictvím působení vhodného zředěného vodného roztoku báze jako je zředěný vodný NaOH, uhličitan draselný, amoniak a hydrogenuhličitan sodný na sůl. Volné formy báze se poněkud liší od svých odpovídajících solí určitými fyzikálními vlastnostmi jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech, ale na druhé straně pro účely předmětného vynálezu jsou soli kyselin a zásad ekvivalentní svým odpovídajícím volným formám báze.

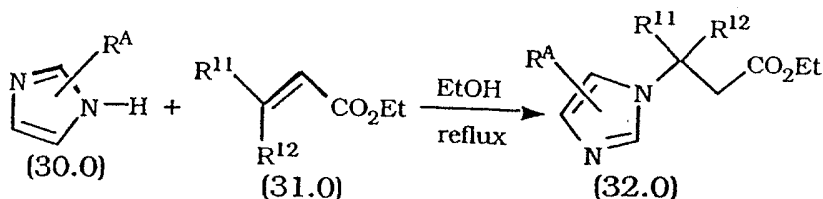
Všechny tyto soli kyselin a zásad jsou v rozsahu vynálezu zamýšleny jako farmaceuticky přijatelné soli a všechny soli kyselin a zásad jsou pro účely předmětného vynálezu považovány za ekvivalentní volným formám příslušných sloučenin.

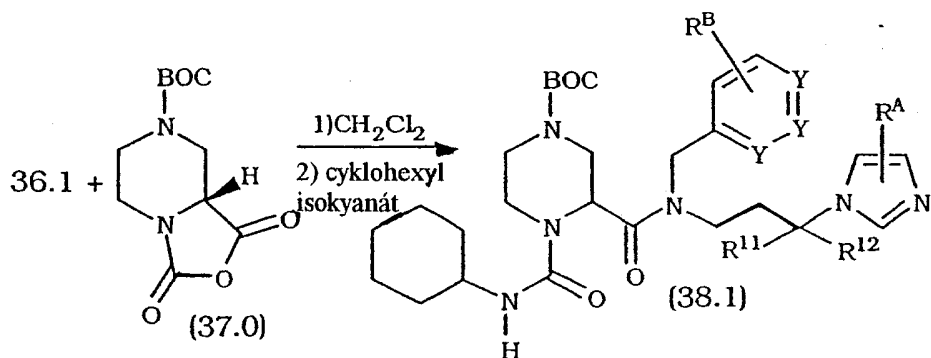
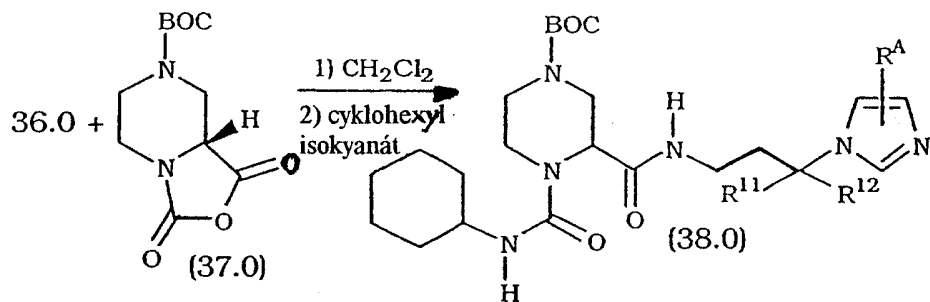
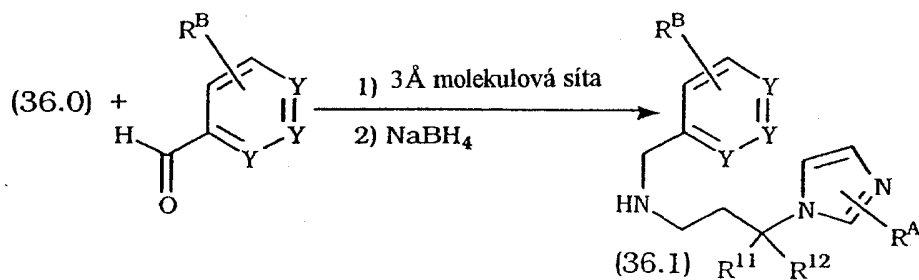
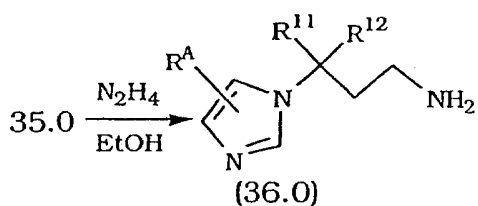
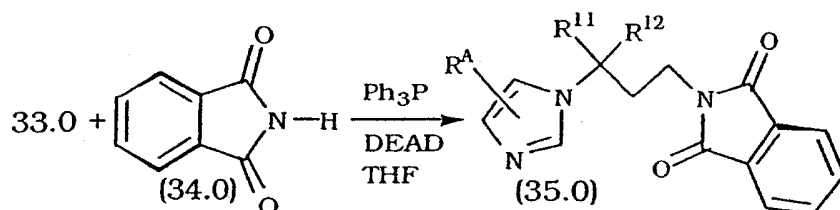
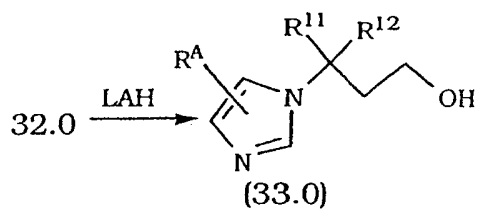
Sloučeniny podle obecného vzorce 1.0 mohou existovat v nesolvatované i solvatované formě včetně hydratovaných forem např. hemihydrátu. Obecně pro účely předmětného vynálezu jsou u farmaceuticky přijatelných rozpouštědel jako je voda, ethanol apod. solvatované formy ekvivalentní nesolvatovaným formám.

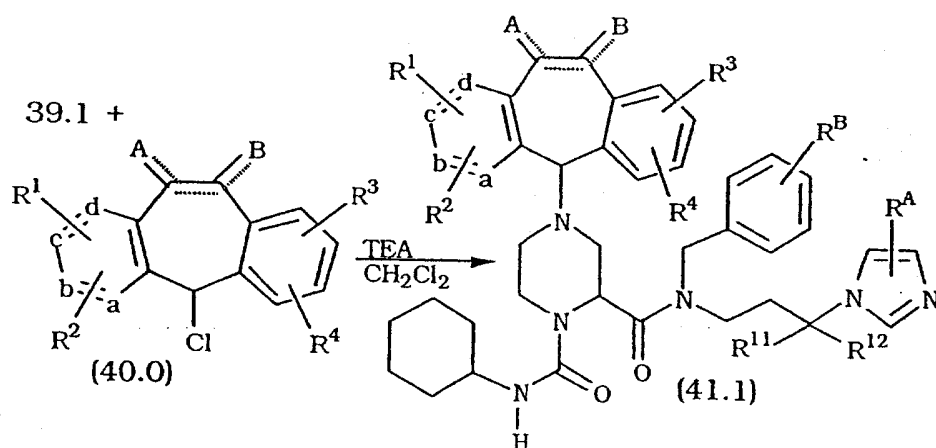
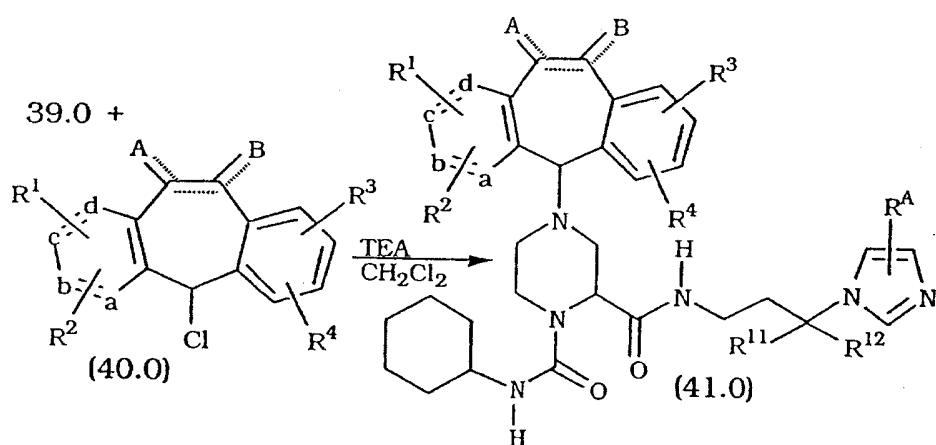
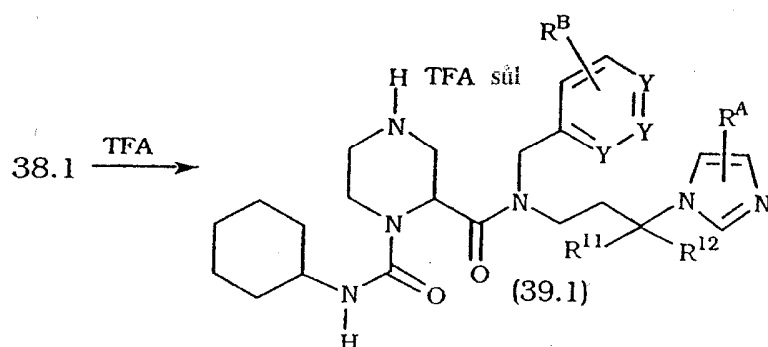
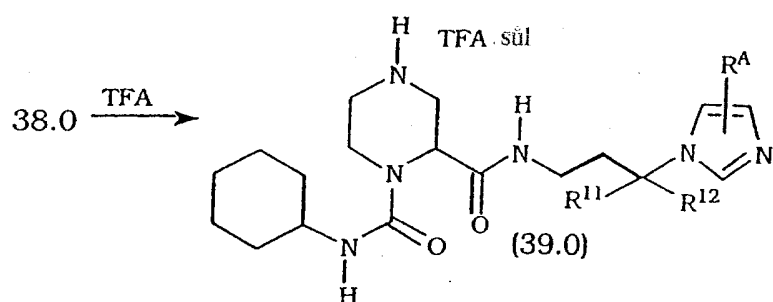
Sloučeniny podle vynálezu mohou být připraveny podle postupů, které jsou popsány ve WO 95/10 516 publikovaném 20.4. 1995, WO 96/31 478 publikovaném 10.10.1996, WO 97/23 478 publikovaném 3.7.1997, US patentu 5 719 148 vydaném 17.2.1998 a Příhlášce č. 09/094 687 podané 15.6.1998 (viz také WO 98/57 960, publikováno 23.12.1998); odhalení každého z nich je zde začleněno jako odkaz; a podle postupů popsaných níže.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu mohou být připraveny podle reakčních schémat, která jsou popsána níže.

Reakční schéma 1 (n je 1)





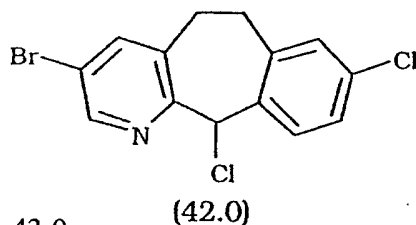


Ve schématu 1 jsou R^{11} a R^{12} v případě, že H je vázán na amidový dusík (tzn. je-li R^8 v obecném vzorci 1.0 H), např. 41.0, výhodně methylové skupiny a je-li amidový dusík substituován (tzn. R^8 v obecném vzorci 1.0 je jiné než H), např. 41.1, jsou výhodně H. Odborníci v dané oblasti techniky jistě ocení, že, aby byly získány sloučeniny, které mají na karbonylovou skupinu, která je vázána na piperazinový dusík, vázány jiné skupiny, mohou být použita místo cyklohexylisokyanátu jiná acylační činidla. Odborníci v dané oblasti techniky také jistě ocení, že místo sloučeniny 31.0 mohou být použity jiné estery s cílem získat sloučeniny, které mají mezi imidazolovým kruhem a skupinou C(O)NH různé uhlíkové řetězce.

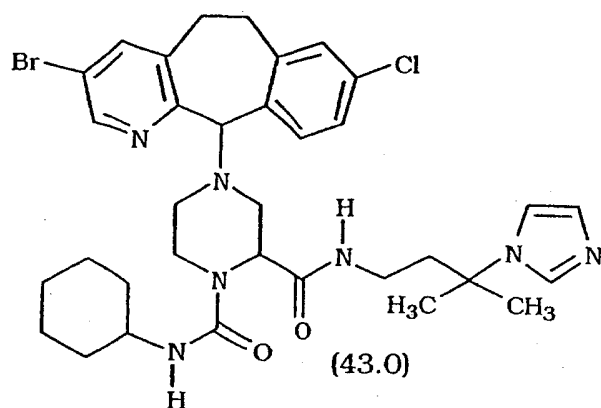
Sloučeniny podle 41.0 mohou být připraveny tak, že se vychází z konjugátové adice imidazolu (2-, 4- a/nebo 5-substituovaného) na odpovídajícím způsobem substituovaný akrylát 31.0 v Et-OH pod refluxem nebo případně při 90 °C. Standardní redukce LAH esteru 32.0 poskytuje alkohol 33.0, který může být přeměněn prostřednictvím Mitsunobuovy reakce na ftalimid 35.0. Odstranění ftalimidové skupiny hydrazinem v Et-OH pod refluxem poskytne amin 36.0. Tento amin snadno otevírá anhydrid piperazinu 37.0 za uvolnění CO_2 a následná reakce s isokyanátem poskytuje přeměnu na močovinu 38.0. Odstranění skupiny BOC 50% TFA při laboratorní teplotě poskytuje sůl 39.0, která může být snadno připojena na tricyklický chlorid 40.0 za vzniku žádoucího produktu 41.0.

Ve schématu 1 a schématech, která následují, Y představuje C, N nebo N^+O^- a to tak, že mohou být pouze 0 až 2 substituenty Y, které jsou nezávisle vybrány z N nebo N^+O^- . R^A představuje nepovinné substituenty v imidazolovém kruhu, které jsou výše definovány pro imidazolový kruh 4.0. R^B představuje nepovinné substituenty definované výše pro arylové nebo heteroarylové skupiny pro R^8 .

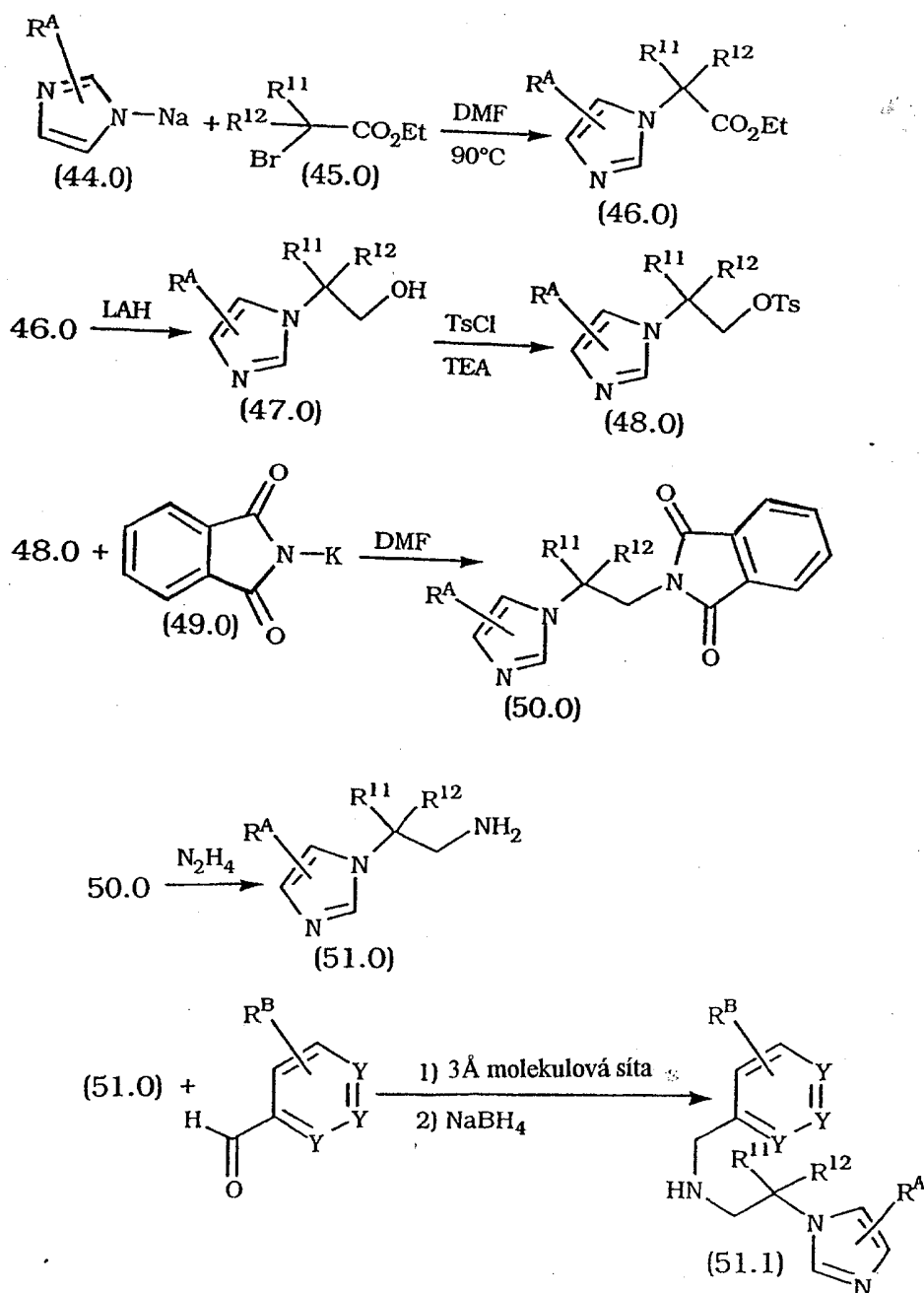
Například podle reakčního schématu 1, kde R^{11} a R^{12} jsou methylové skupiny a s použitím sloučeniny 42.0 (viz přípravný příklad 40 ve WO 95/10 516 publikovaném 20.4.1995)



může být získána sloučenina 43.0.



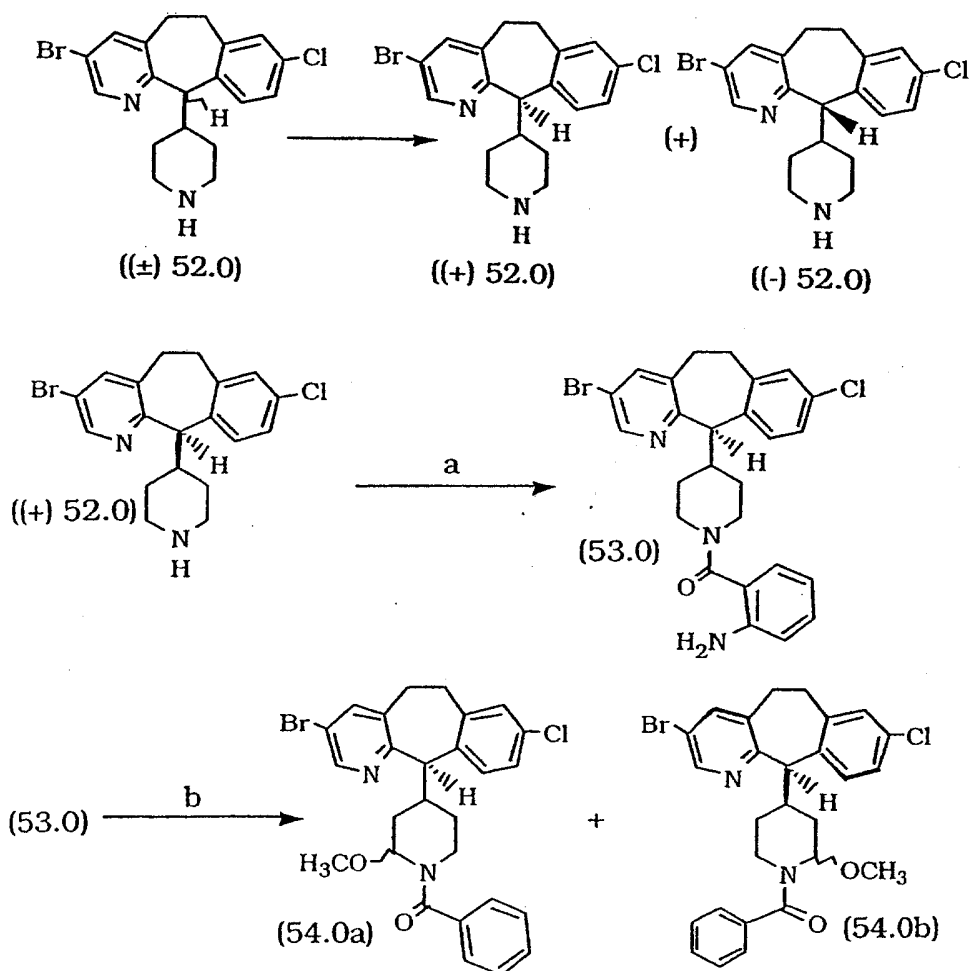
Reakční schéma 2 (n je 0)



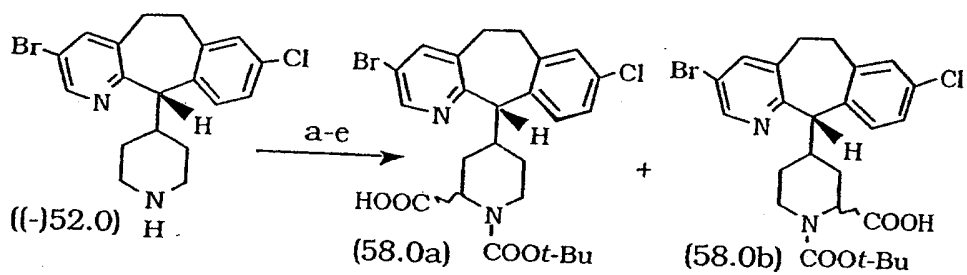
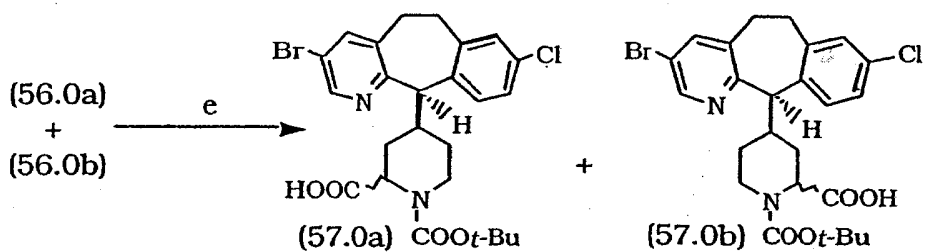
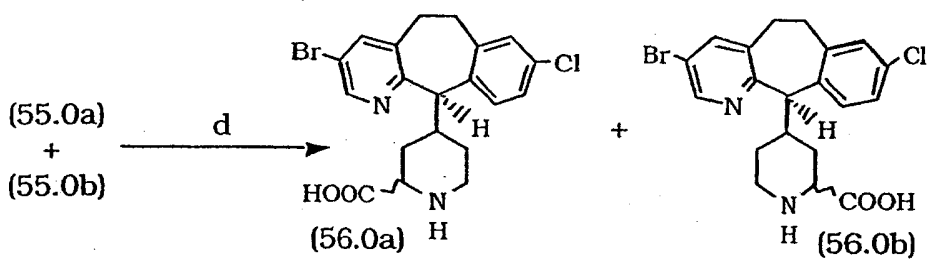
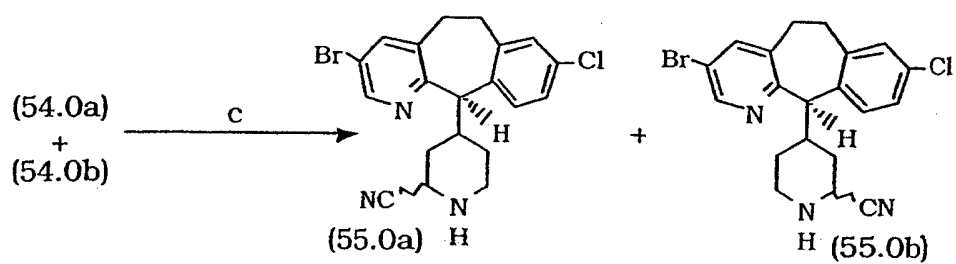
Syntéza meziproduktového aminu 51.0 začíná alkylací sodné soli imidazolu (nebo substituovaného imidazolu) 44.0 sloučeninou 45.0 při teplotě 90 °C. Standardní LAH redukce esteru 46.0 poskytuje alkohol 47.0. Tosylací sloučeniny 47.0 a nahrazením tosylátu ftalimidem draselným 49.0 v DMF při teplotě 90 °C je získán ftalimidový derivát 50.0, který může být snadno přeměněn s hydrazinem pod refluxujícím EtOH na amin 51.0. Sloučeniny, kde R^8 není H, mohou být připraveny postupem popsáním ve schématu 1.

Podobným postupem, který je uveden ve schématu 1 pro sloučeninu 36.0 a 36.1, jsou sloučeniny 51.0 a 51.1 ve schématu 2 podrobeny reakci za vzniku sloučenin podle obecného vzorce 1.0. Ve schématu 2 jsou R^{11} a R^{12} výhodně methylové skupiny a to v případě, že H je vázán na amidový dusík (tzn. je-li R^8 v obecném vzorci 1.0 H) a výhodně H tehdy, je-li amidový dusík substituován (tzn. R^8 v obecném vzorci 1.0 je jiné než H).

Reakční schéma 3 (Kruh IV = piperidin)



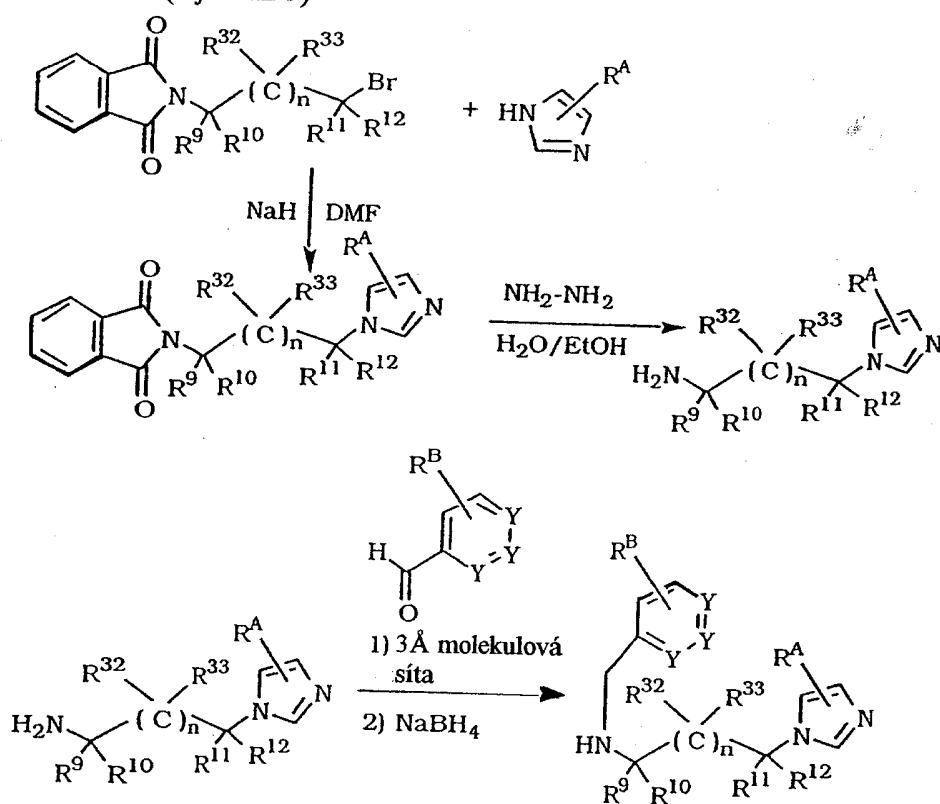
13.08.01

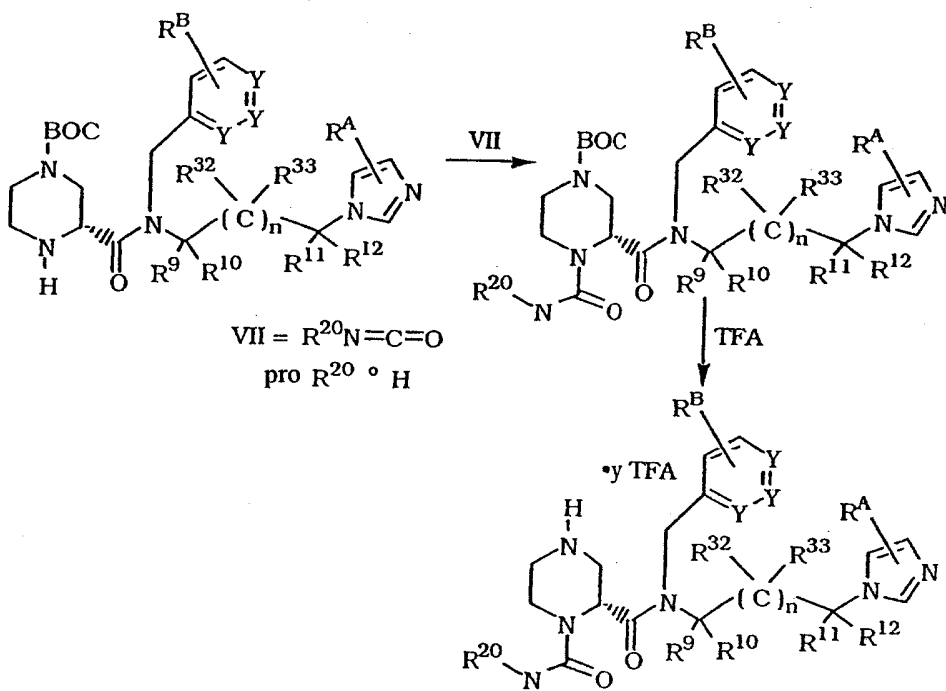
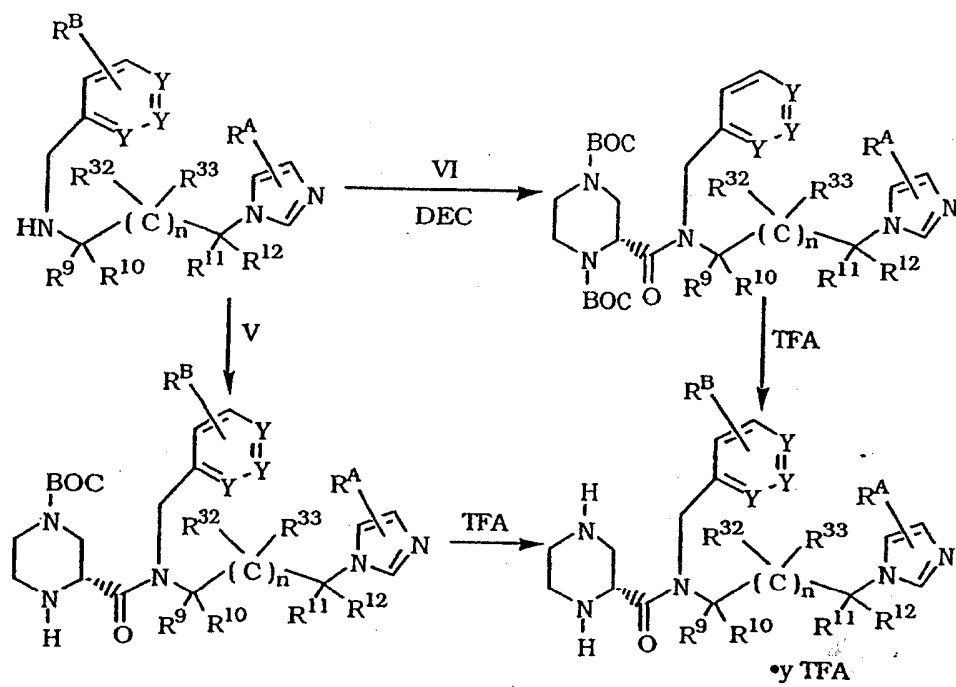


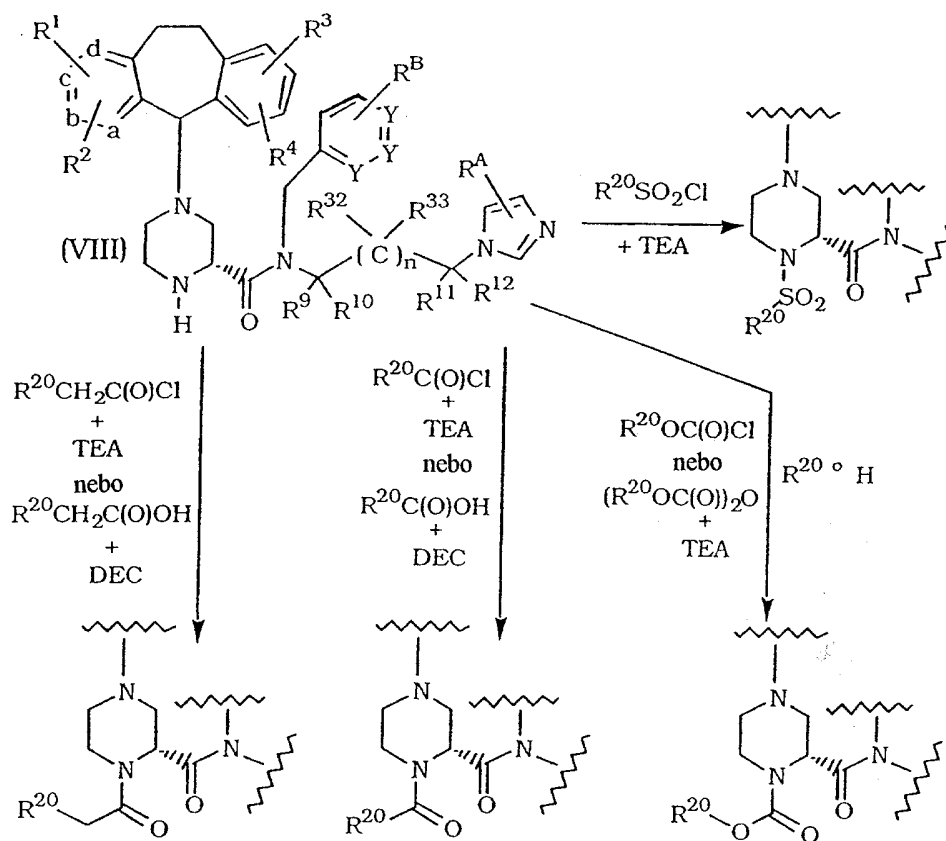
Sloučenina ($\pm$) 52.0 je rozpuštěna podle postupů, které jsou podobné postupům popsaným ve WO 97/23 478 (publikovaném 3.7.1997).

Činidla používaná v reakčním schématu 3 jsou: reakční krok a: isatoický anhydrid/methylenchlorid; reakční krok b: dusitan sodný/kyselina chlorovodíková/methanol/chlorid měďný; reakční krok c: i) vodná kyselina chlorovodíková/methanol/reflux ii) hydroxid sodný/kyanid sodný; reakční krok d: konc. kyselina chlorovodíková/reflux; a reakční krok e: di-*tert.*-butylbikarbonát/hydroxid sodný/tetrahydrofuran.

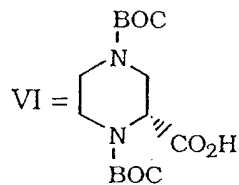
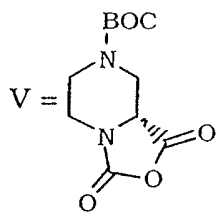
Reakční schéma 4 (n je 1 až 5)



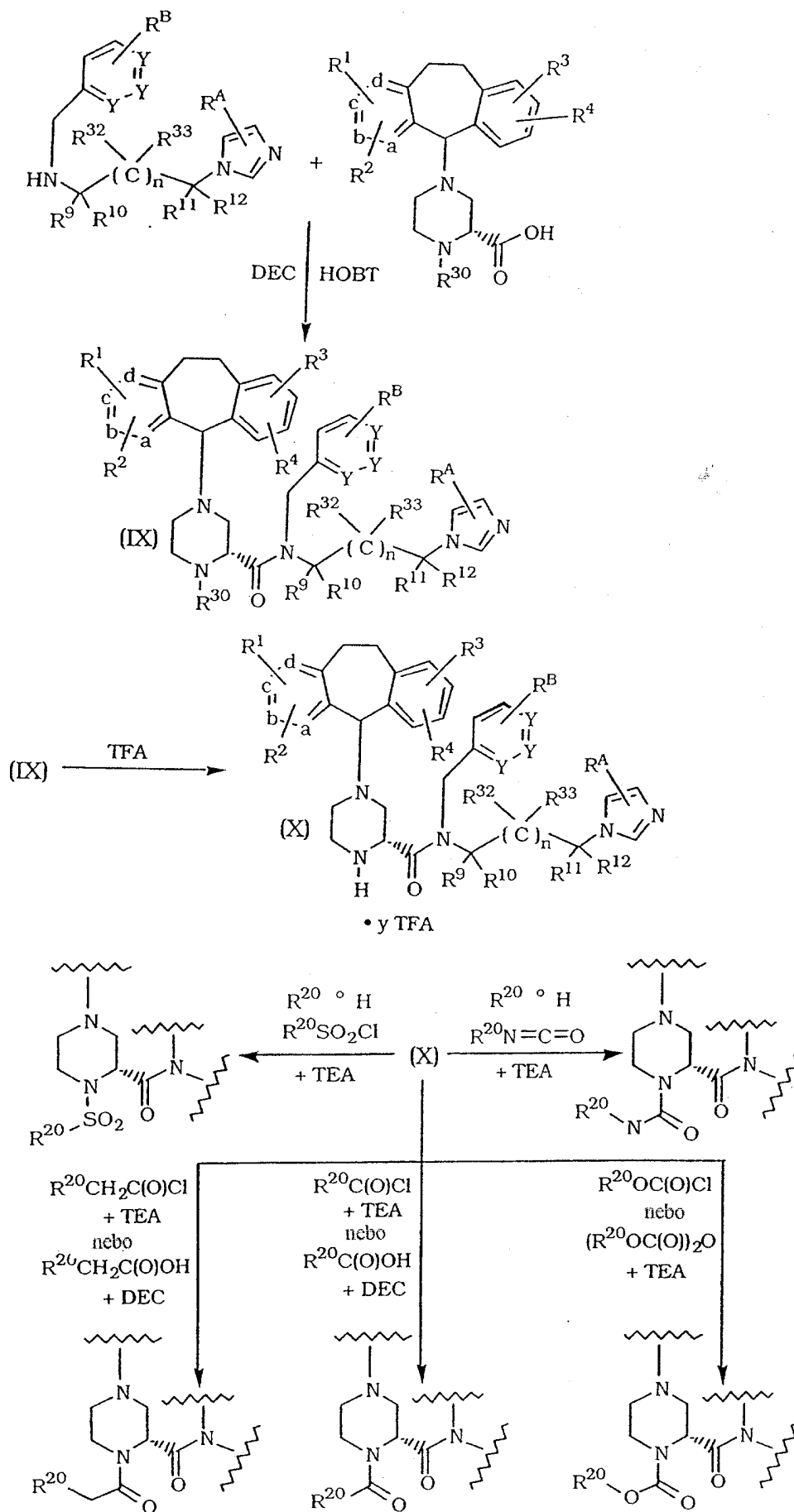




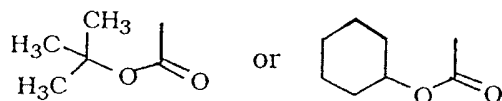
Reaktanty V a VI jsou:



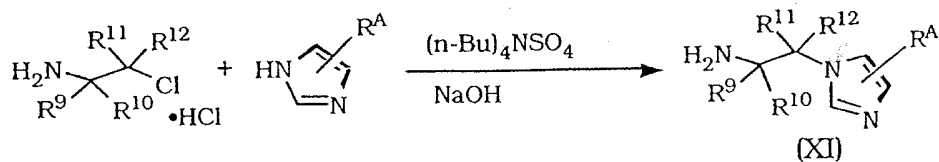
Reakční schéma 5



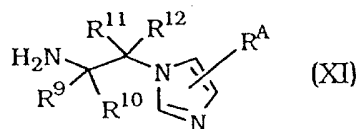
Ve schématu 5 R^{30} představuje:



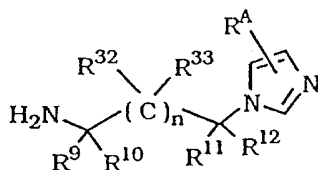
Reakční schéma 6 – n je 0



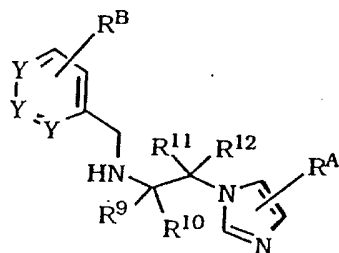
Ve schématu 6 je postupováno podle postupu, který je uveden ve schématu 4, ale s použitím



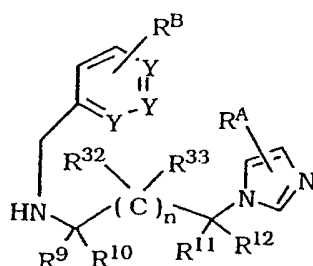
místo



s cílem získat odpovídající močovinové ($-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$), amidové ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}^{20}$ nebo $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$), sulfonamidové ($-\text{SO}_2\text{R}^{20}$) nebo karbamátové ($-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$) produkty, kde n je 0. Podobně pomocí sloučeniny

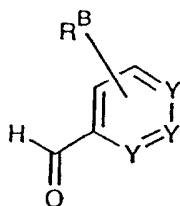


(získané z XI podle postupů ze schématu 4) místo



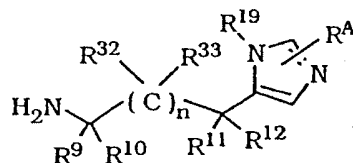
ve schématu 4 a 5 jsou získány odpovídající močoviny, amidy, sulfonamidy a karbamáty, kde n je 0.

Odborníci v dané oblasti techniky ocení, že ve schématech 1, 2 a 4 až 6 mohou být místo



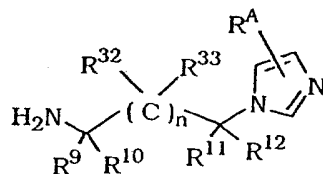
použity jiné aldehydy a to proto, aby byly získány jiné substituenty pro R^8 v obecném vzorci 1.0.

Odborníci v dané oblasti techniky také ocení, že je-li použita ve schématech 4 a 5 sloučenina

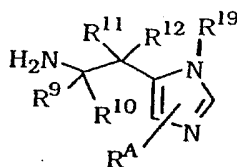


místo

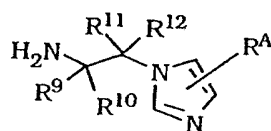
místo



a je-li ve schématu 6 použita

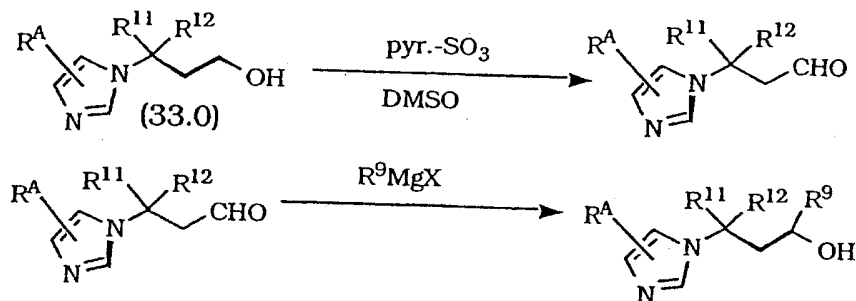


místo



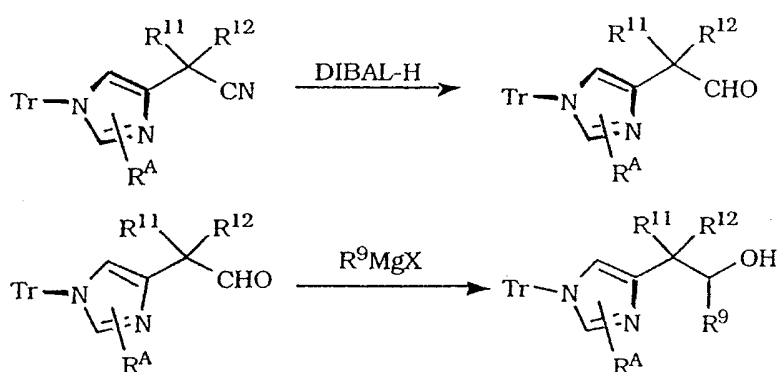
pak budou poskytnuty příslušné sloučeniny, kde imidazol je vázán na alkylový řetězec uhlíkovým kruhem.

Reakční schéma 7 (R^9 a R^{10} jsou jiné než H)



Ve schématu 7 může být alkohol 33.0 oxidován za standardních podmínek za vzniku aldehydu. Přídavek odpovídající Grignardovy sloučeniny R^9 poskytuje alkohol, který může být převeden na amin jako ve schématu 1 nebo může být podroben reoxidaci na keton, po níž následuje přídavek Grignardovy sloučeniny R^{10} . V případě, že $R^9 = R^{10}$ může být ester 32.0 (schéma 1) použit jako elektrofil se dvěma ekvivalenty odpovídajícího přidaného Grignardova činidla.

Reakční schéma 8 (R^9 a R^{10} jsou jiné než H, C-připojený imidazol)

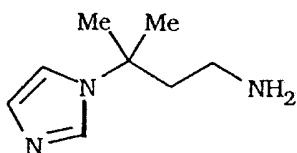


Ve schématu 8 může být nitril redukován pomocí DIBAL-H na aldehyd. Podobně jako v postupu ve schématu 7 může být aldehyd poté podroben působení odpovídajícího Grignardova činidla za vzniku alkoholu. Může také být použito další kolo oxidace a přídavku Grignardova činidla za vzniku R^9 , R^{10} -disubstituovaných derivátů, kde $R^9 = R^{10}$ nebo $R^9 \neq R^{10}$. Vznikající alkohol může být pomocí postupů, které jsou ukázány ve schématech 1 nebo 2, přeměněn na amin.

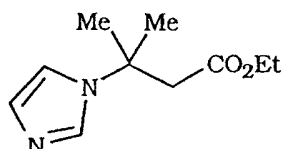
Sloučeniny užitečné v tomto vynálezu jsou doloženy následujícími příklady, které by však neměly být konstruovány tak, aby omezovaly rozsah vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Přípravný příklad 1

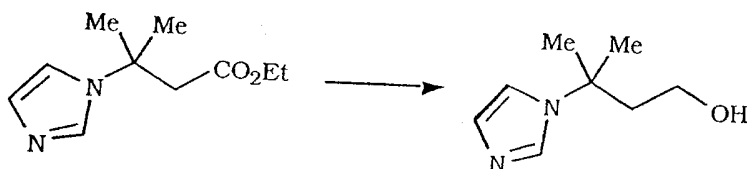


Krok A



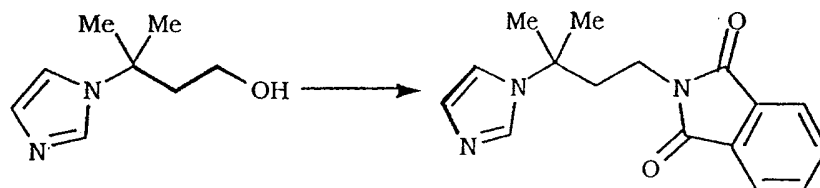
Ethyl-2,2-dimethylakrylát (50,0 g, 2,0 eq.) byl míchán s imidazolem (13,28 g, 200 mmol) při teplotě 90 °C po dobu 48 h. Výsledný roztok byl ochlazen, zředěn vodou (150 ml) a CH_2Cl_2 (150 ml) a poté byl odseparován. Vodná vrstva byla promyta CH_2Cl_2 (2 x 75 ml) a spojené organické podíly byly vysušeny přes Na_2SO_4 a zahuštěny za vakua. Surová směs byla přečištěna středotlakou chromatografií, jako eluent byl použit 10% roztok MeOH v CH_2Cl_2 . Cílem bylo získat čistý produkt ve formě čirého oleje (11,27 g, 29% výtěžek). CIMS: $\text{MH}^+ = 197$.

Krok B



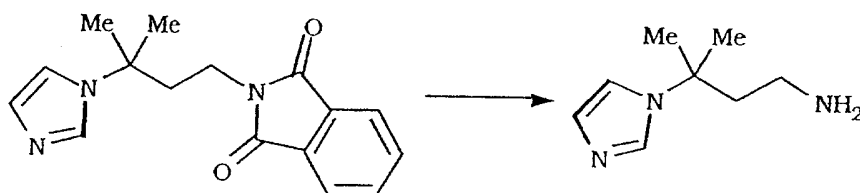
Roztok sloučeniny uvedené v kroku A (10,0 g, 50,96 mmol) byl podroben působení LiAlH_4 (51 ml, 1M roztok v étheru, 1,0 eq.). Reakční směs byla míchána jednu hodinu při laboratorní teplotě a poté byla ukončena přikapáváním nasyceného Na_2SO_4 (asi 3 ml). Výsledná kašovitá směs byla vysušena Na_2SO_4 (pevný), zředěna EtOAc (100 ml) a zfiltrována přes vrstvu Celitu. Filtrát byl zahuštěn za vzniku žlutého oleje (6,87, 87% výtěžek), který byl používán bez dalšího přečištění. CIMS: $\text{MH}^+ = 155$.

Krok C



Do roztoku sloučeniny uvedené v kroku B (6,85 g, 44,42 mmol), ftalimidu (7,19 g, 1,1 eq.) a Ph_3P (12,82 g, 1,1 eq.) v THF (200 ml) byl při teplotě 0 °C v průběhu 10 min. přidán DEAD (7,69 ml, 1,1 eq.). Výsledný roztok byl zahřát na teplotu místnosti a míchán 48 h. Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku a produkt byl izolován krystalizací z $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ za vzniku bílé pevné látky (10,03 g, 79% výtěžek). CIMS: $\text{MH}^+ = 284$.

Krok D

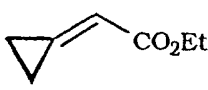
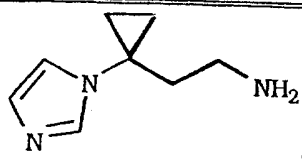
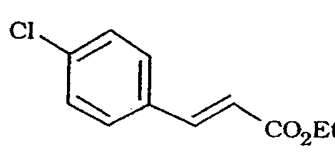
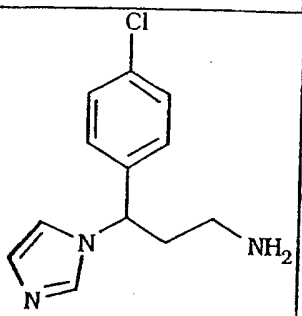
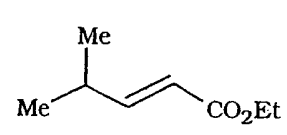
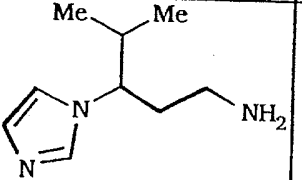


Roztok sloučeniny uvedené v kroku C (9,50 g, 33,53 mmol) a N_2H_4 (1,25 ml, 1,2 eq.) v EtOH (100 ml) byl zahříván pod refluxem po dobu 4 h. Vznikající kašovitá směs byla ochlazená, zfiltrována a filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěn středotlakou chromatografií, jako eluent byl použit 15% (10% NH_4OH v MeOH) roztok v CH_2Cl_2 . Výsledkem byl světle žlutý olej (2,8 g, 53% výtěžek). LCMS: $\text{MH}^+ = 154$.

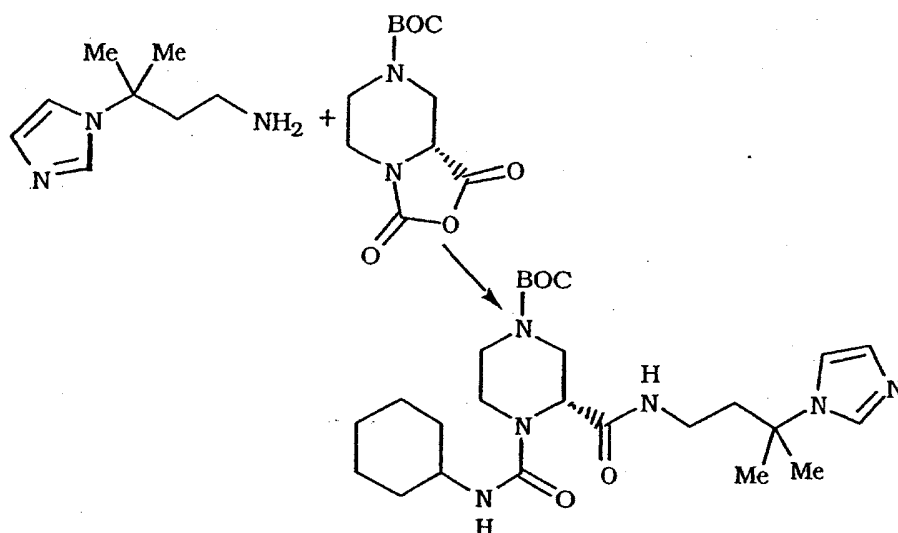
Přípravné příklady 2 až 4

V podstatě stejným postupem jako je uveden v příkladu 1 byly z esterů uvedených ve sloupci 2 syntetizovány aminy uvedené v tab. 1 ve sloupci 3, označení „č“ představuje „číslo přípravného příkladu“.

Tabulka 1

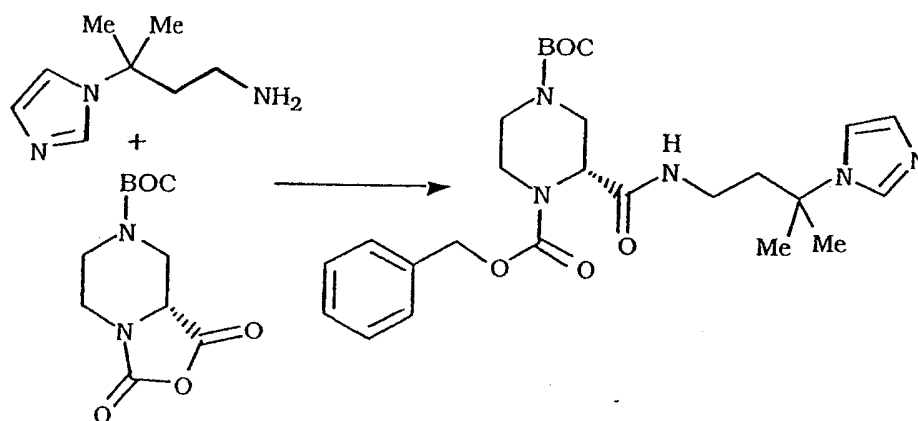
č.	ESTER	AMIN	Hmotn. spec.
2			CIMS: MH ⁺ = 152
3			CIMS: MH ⁺ = 236
4			MH ⁺ = 168

Přípravný příklad 5



Anhydrid piperazinu (přípravný příklad 44) (0,28 g, 1,0 eq.) byl po částech přidáván do roztoku sloučeniny uvedené v příkladu 1 (0,17 g, 1,2 mmol) v CH_2Cl_2 (5,0 ml) a výsledný roztok byl míchán 10 min. při laboratorní teplotě. Poté byl přidán cyklohexylisokyanát (0,21 ml, 1,5 eq.). Po 15 min. míchání při laboratorní teplotě, byla reakce ukončena přidavkem MeOH (1 ml), zahuštěna za vakua a přečištěna středotlakou chromatografií, jako eluent byl použit 10% roztok MeOH v CH_2Cl_2 . Byla získána bílá pevná látka (0,46 g, 85% výtěžek). FABMS: $\text{MH}^+ = 491$.

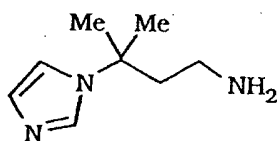
Přípravný příklad 6



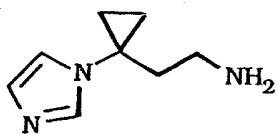
V podstatě stejným postupem jako je uveden v přípravném příkladu 5, ale s tím rozdílem, že místo cyklohexylisokyanátu byl použit N-(benzyloxykarbonyloxy)-sukcinimid (CBZ-OSuc), byla připravena výše uvedená sloučenina (0,16 g, 84% výtěžek).

Přípravný příklad 6.1

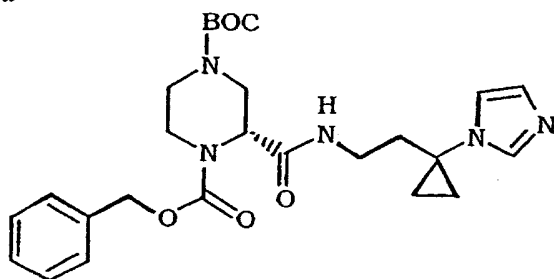
V podstatě stejným postupem jako je uveden v přípravném příkladu 6, ale s tím rozdílem, že místo aminu



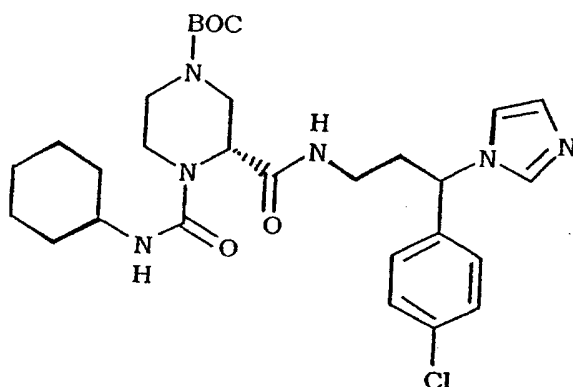
byl použit amin z přípravného příkladu 2,



byla získána sloučenina

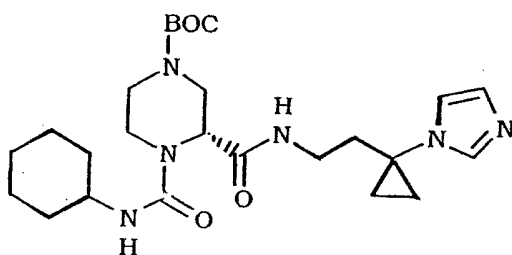


Přípravný příklad 7



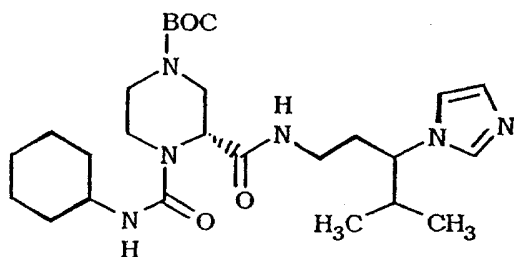
V podstatě stejným postupem jako je uveden v přípravném příkladu 5, ale s tím rozdílem, že byla použita sloučenina z přípravného příkladu 3 (tab. 1), byla připravena výše uvedená sloučenina. LCMS: $MH^+ = 573$.

Přípravný příklad 7.1



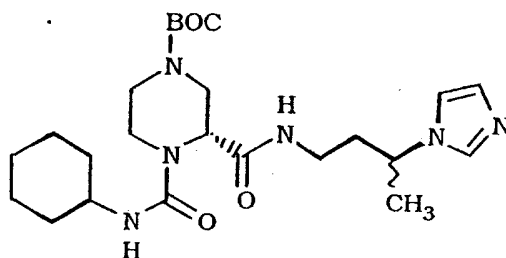
Stejným postupem jako je uveden v přípravném příkladu 5, ale s tím rozdílem, že byl použit amin z přípravného příkladu 2, byla získána výše uvedená sloučenina.

Přípravný příklad 7.2



Stejným postupem jako je uveden v přípravném příkladu 5, ale s tím rozdílem, že byl použit amin z přípravného příkladu 4, byla získána výše uvedená sloučenina.

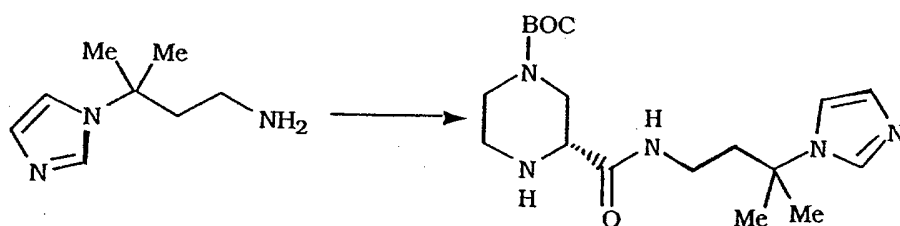
Přípravný příklad 7.3



Stejným postupem jako je uveden v přípravném příkladu 5, ale s tím rozdílem, že byl použit amin z přípravného příkladu 10, byla získána uvedená sloučenina.

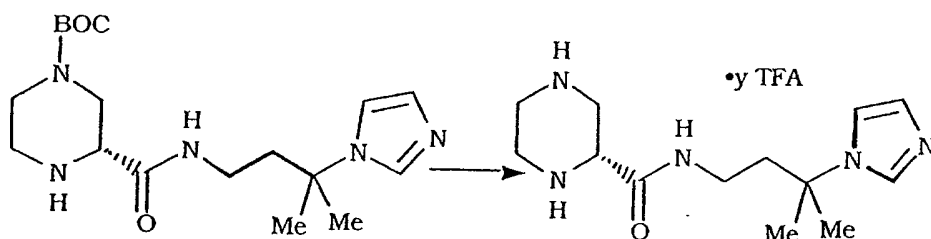
Přípravný příklad 8

Krok A



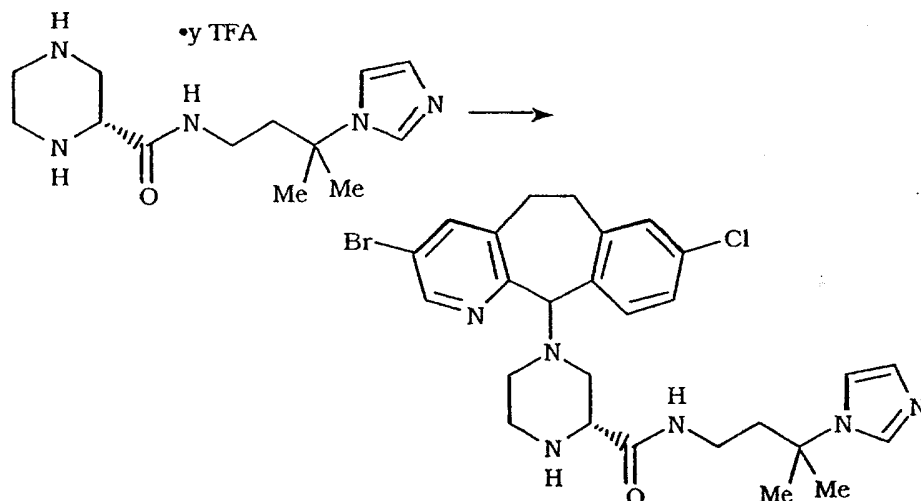
Ke sloučenině uvedené v přípravném příkladu 1 krok D (0,82 g, 5,35 mmol) v CH_2Cl_2 (10 ml) a TEA (0,75 ml, 1,0 eq.) byl po částech přidán anhydrid piperazinu (1,65 g, 1,2 eq.) (přípraven podle postupu v přípravném příkladu 44) a výsledný roztok byl míchán při laboratorní teplotě. Poté co byla reakce ukončena (TLC), byl roztok zahuštěn za vakua a surový produkt byl přečištěn středotlakou chromatografií, jako eluent byl použit 10% roztok (10% NH_4OH v MeOH) v CH_2Cl_2 a poté 20% roztok (10% NH_4OH v MeOH) v CH_2Cl_2 . CIMS: $\text{MH}^+ = 366$.

Krok B

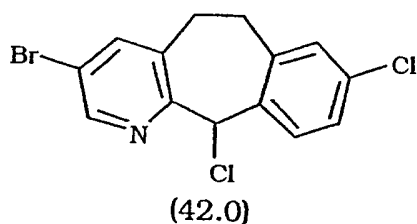


Sloučenina uvedená v kroku A byla míchána při laboratorní teplotě v 50% roztoku TFA v CH_2Cl_2 (25 ml) po dobu 2 h. Výsledný roztok byl zahuštěn za sníženého tlaku. Zbytková TFA byla odstraněna azeotropní destilací s toluenem za vzniku surového produktu, který byl používán bez dalšího přečištění. CIMS: $\text{MH}^+ = 266$.

Krok C

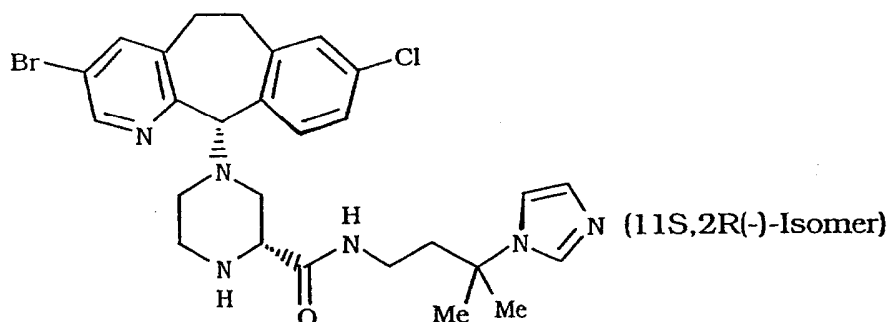
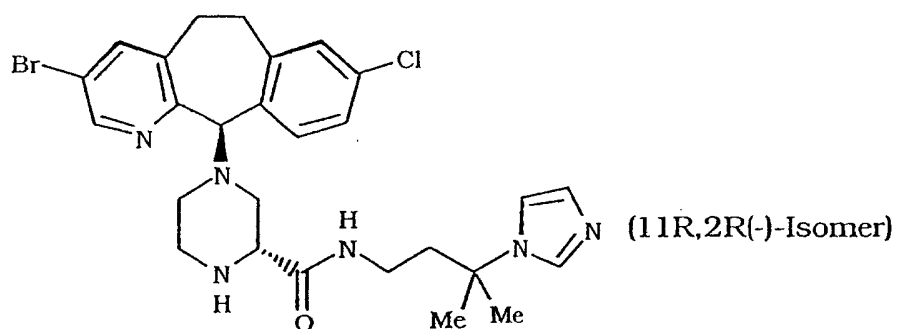


Sloučenina uvedená v kroku B byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 (30 ml) a poté byla přidána TEA (7,62 ml, 10 eq.). Reakční směs byla míchána 5 min. a poté byl přidán chlorid (0,908 g, 0,5 eq.)



Výsledný roztok byl míchán při laboratorní teplotě po dobu 96 h. Reakční směs byla naředěna vodou (50 ml), odseparována a vodná vrstva byla extrahována CH_2Cl_2 (2 x 200 ml). Spojené organické podíly byly vysušeny přes MgSO_4 , zfiltrány a zahuštěny za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěn středotlakou chromatografií, jako eluent byl použit 5%, 7,5% a poté 10% (10% NH_4OH v MeOH) roztok v CH_2Cl_2 (0,926 g, 30% výtěžek). CIMS: $\text{MH}^+ = 571$.

Krok D

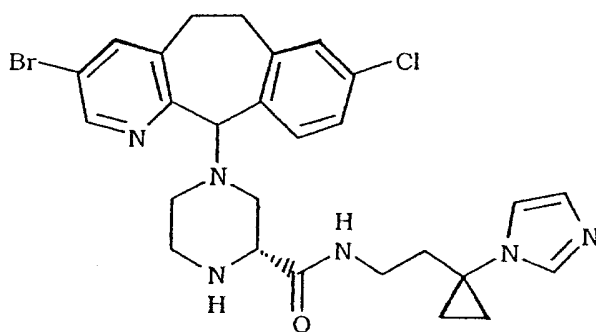


Sloučenina uvedená v kroku C byla rozdělena na jednotlivé diastereoismery pomocí preparativní HPLC s kolonou ChiralPak AD, jako eluent byl použit 20% IPA v hexanu s 0,2% roztokem diethylaminu:

Isomer A (11S, 2R(-)-isomer): retenční čas = 18,2 min.; $[\alpha]_D^{20} = -31,7$ (3,0 mg ve 2,0 ml MeOH).

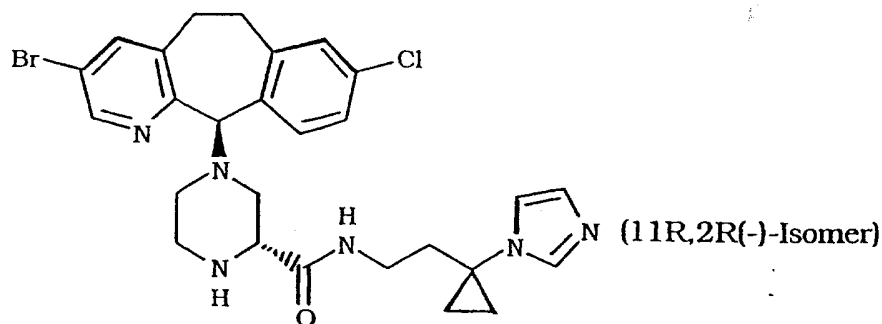
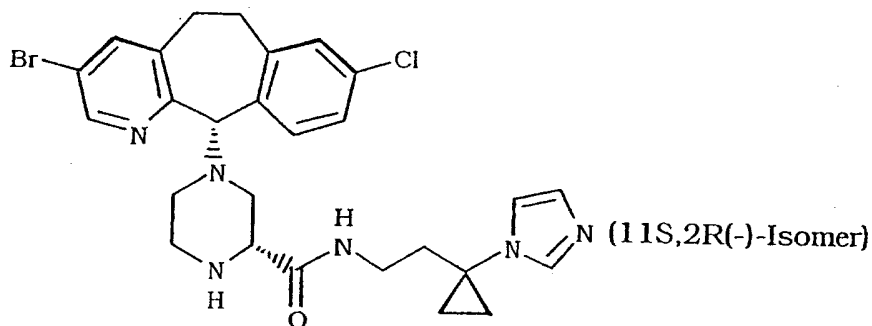
Isomer B (11R, 2R(-)-isomer): retenční čas = 30,3 min.; $[\alpha]_D^{20} = -6,2$ (2,4 mg ve 2,0 ml MeOH).

Přípravný příklad 9



Výše uvedená sloučenina byla připravena v podstatě stejným postupem jako je popsán v přípravném příkladu 8, ale s tím rozdílem, že byla použita sloučenina z přípravného příkladu 2 (tab. 1).

11(S)- a 11(R)-isomery



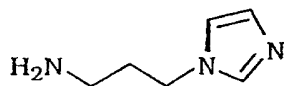
byly rozděleny preparativní HPLC s kolonou ChiralPak AD a jako eluent byl použit 30% roztok IPA v hexanu obsahující 0,2% diethylamin:

11S, 2R(-)-isomer: retenční čas = 10,2 min.; $MH^+ = 569$; $[\alpha]^{20}_D = -32,7$ (4,04 mg ve 2,0 ml MeOH).

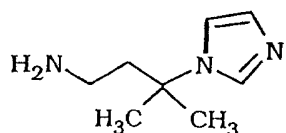
11R, 2R(-)-isomer: retenční čas = 22,8 min.; $MH^+ = 569$; $[\alpha]^{20}_D = -1,2$ (3,40 mg ve 2,0 ml MeOH).

Přípravný příklad 9.1

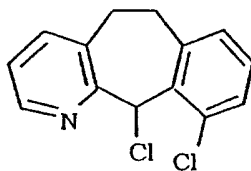
Postupem uvedeným v přípravném příkladu 8, ale s tím rozdílem, že v kroku A je použit amin



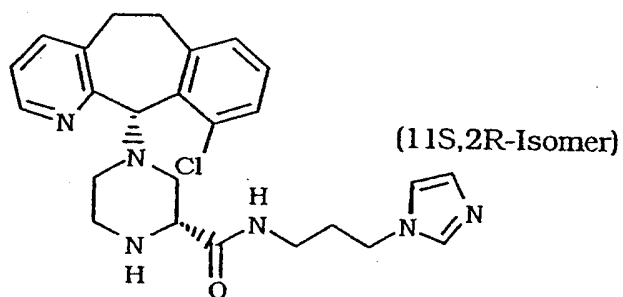
místo



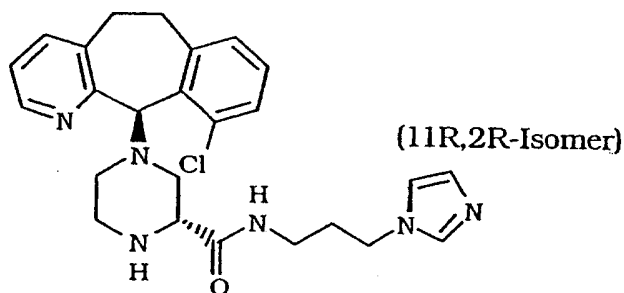
a v kroku C je použit 10-Cl-tricyklický chlorid



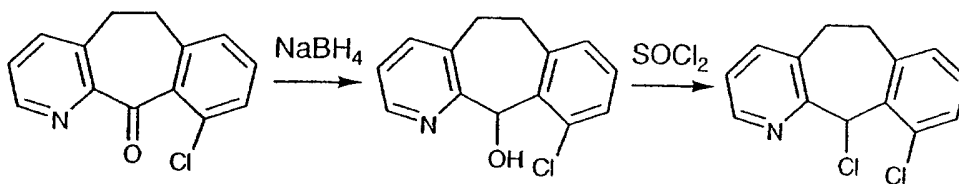
místo 3-Br-8-Cl-tricyklického chloridu (sloučenina 42.0), byly získány sloučeniny



a



10-Cl-tricyklický chlorid (10,11-dichloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyridin) byl získán následovně:

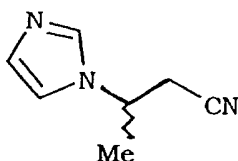


Keton (výchozí materiál) 5,6-dihydro-10-chloro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-c]pyridin-11-on může být připraven podle postupu popsaného autory Villani *a kol.*, J. Het. Chem. 8, 73 až 81 (1971). Produkt byl připraven nahrazením 10-chloro- za 10H-tricyklus a dále pak podle postupu popsaného v přípravném příkladu 169.

^1H NMR (CDCl_3 δ) 2.97 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.49 (d, 1H).

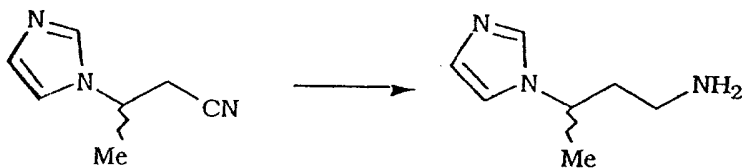
Přípravný příklad 10

Krok A



Imidazol (2,73 g, 40,1 mmol) v krotónitrilu (10 ml) byl zahříván pod refluxem přes noc. Výsledný roztok byl zahuštěn za vakua, zbytek byl zředěn Et_2O (50 ml) a promyt vodou (2 x 100 ml) a solankou (1 x 25 ml). Spojené organické podíly byly vysušeny přes Na_2SO_4 a zahuštěny za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěn středotlakou chromatografií, jako eluent byl použit 15% roztok MeOH v CH_2Cl_2 (2,13 g, 39% výtěžnost). FABMS: $\text{MH}^+ = 136$.

Krok B



Roztok sloučeniny uvedené v kroku A (0,50 g, 0,0037 mmol) v THF (10 ml) byl podroben reakci s LAH (5,5 ml, 1,0 M roztok v Et_2O , 1,1 eq.). Reakční směs byla míchána tři hodiny při laboratorní teplotě a poté byla ukončena přikapáváním nasyceného Na_2SO_4 . Výsledná kašovitá suspenze byla vysušena přidávkem pevného Na_2SO_4 a zfiltrována přes vrstvu Celitu. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku a surový zbytek byl přečištěn středotlakou chromatografií, jako eluent byl použit 20% (10% NH_4OH v MeOH) roztok (0,03 g, 6% výtěžek).

Přípravný příklad 11

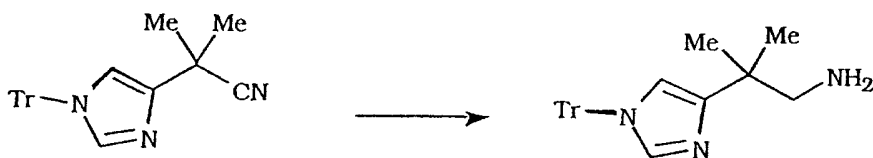
Krok A



K $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0,87 ml, 2,1 eq.) v THF (8,0 ml) byl při teplotě 0 °C přidán $n\text{BuLi}$ (2,5 ml; 2,5 M roztok v hexanu; 2,1 eq.). Výsledný roztok byl míchán 45 min. a poté byl přidán nitril (1,0 g, 2,97 mmol) v THF (7,0 ml). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 30 min. a poté byl přidán MeI (0,37 ml, 2,0 eq.). Výsledný roztok byl zahřát na laboratorní teplotu a míchán

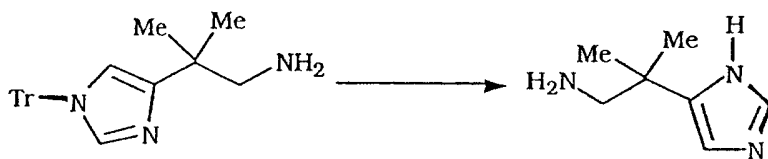
1 h. Reakce byla ukončena přidavkem 1 N HCl do kyselého pH, byla zředěna vodou (40 ml) a extrahována EtOAc (2 x 200 ml). Spojené organické podíly byly vysušeny přes Na_2SO_4 a zahuštěny za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěn středotlakou chromatografií, jako eluent byl použit 40% roztok EtOAc v hexanu (0,37 g, 33% výtěžnost). $\text{MH}^+ = 378$.

Krok B



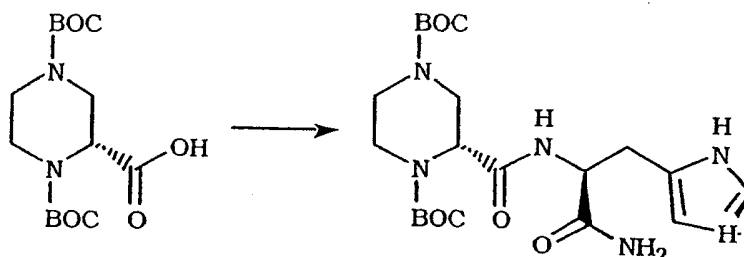
K roztoku sloučeniny uvedené v kroku A (0,68 g, 1,80 mmol) v THF (5,0 ml) byl přidán LiAlH_4 (2,7 ml, 1,0 M roztok v THF, 1,5 eq.). Výsledný roztok byl míchán 1,5 hodiny při laboratorní teplotě a poté byla reakce ukončena přikapáváním nasyceného roztoku Na_2SO_4 (10 ml). Roztok byl extrahován Et_2O (2 x 200 ml), spojené organické podíly byly vysušeny přes MgSO_4 a zahuštěny za sníženého tlaku (0,6 g, 88% výtěžek).

Krok C



Výše uvedená sloučenina byla připravena stejným postupem jako je uveden v přípravném příkladu 27 krok C.

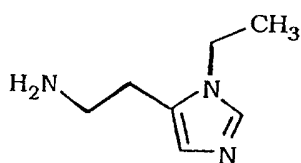
Přípravný příklad 12



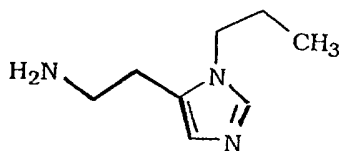
Roztok kyseliny piperazinkarboxylové (0,29 g, 0,881 mmol), která byla připravena postupem uvedeným v přípravném příkladu 43, dihydrochlorid L-histidinamidu (0,20 g, 1,0 eq.), DEC (0,25 g, 1,5 eq.), HOBT (0,18 g, 1,5 eq.) a NMM (0,48 ml, 1,5 eq.) v DMF (5 ml) byl míchán přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zředěna vodou (25 ml) a CH_2Cl_2 (50 ml), byla separována a vodná vrstva byla extrahována CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Spojené organické podíly byly vysušeny přes Na_2SO_4 a zahuštěny za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěn středotlakou chromatografií, jako eluent byl použit 15% roztok MeOH v CH_2Cl_2 (0,24 g, 59% výtěžnost). FABMS: $\text{MH}^+ = 467$.

Přípravné příklady 13 až 17

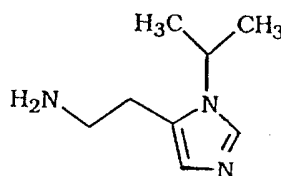
Následující N-substituované histaminy byly připraveny podle postupů, které jsou uvedeny v J. Chem. Soc. Perkin I (1979), 1341 až 1344.



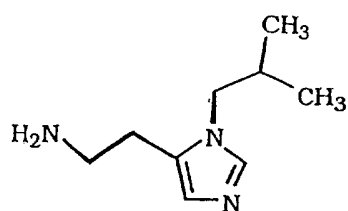
přípravný
příklad 13



přípravný
příklad 14

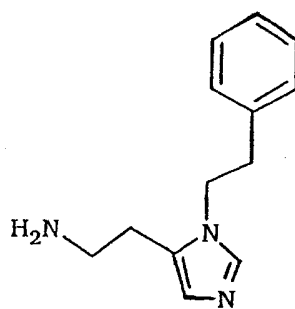


přípravný
příklad 15



přípravný
příklad 16

a



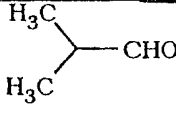
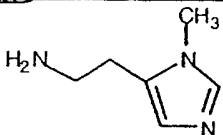
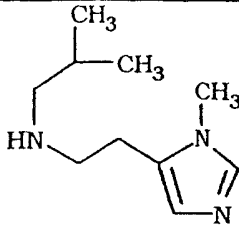
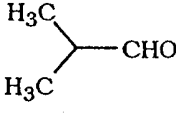
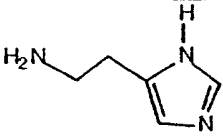
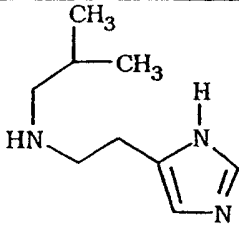
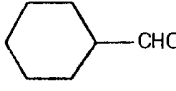
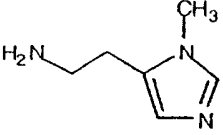
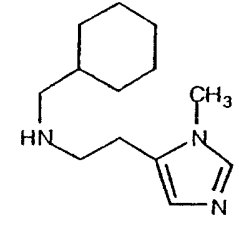
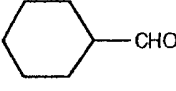
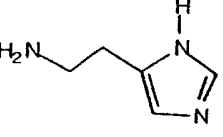
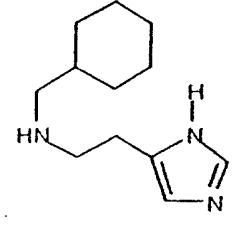
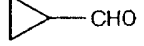
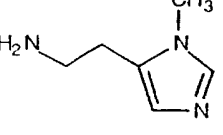
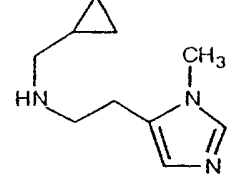
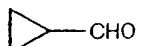
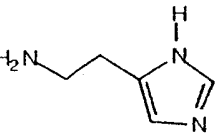
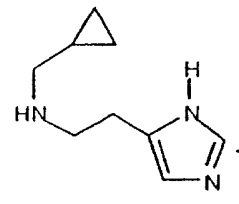
přípravný
příklad 17

Přípravné příklady 18 až 26

Meziprodukty uvedené v tab. 2 mohou být získány v podstatě stejným postupem jako je uveden v přípravném příkladu 74 a s použitím aldehydů a aminů uvedených v tab. 2.

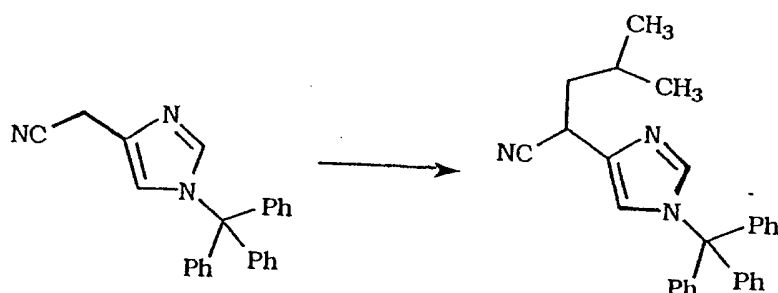
Tabulka 2

Přípr. př.	Aldehyd	Amin	Produkt
18			
19			
20			

21			
22			
23			
24			
25			
26			

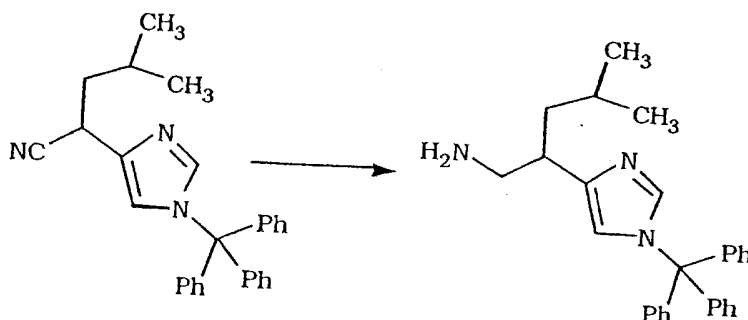
Přípravný příklad 27

Krok A



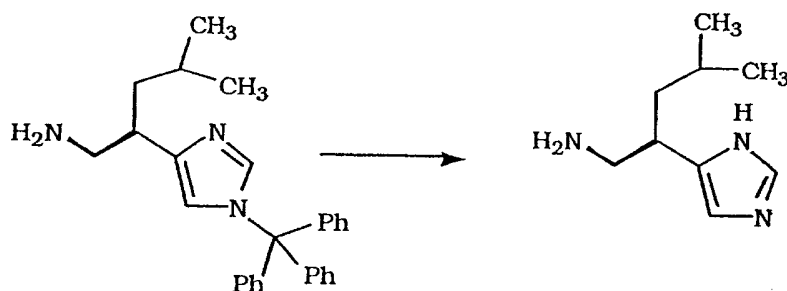
Rozpustit nitril (1,5 g, 4,29 mmol) v 10 ml THF a pod dusíkem ochladit na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidat 20 ml 1,5 M roztoku LDA (v cyklohexanu). Poté v průběhu 2 h přikapat roztok 790 mg (4,293 mmol) 2-methylpropyljodidu v 10 ml THF. Ponechat směs ohřát na laboratorní teplotu a míchat přes noc. Přidat 10 ml vody a 1 N HCl do hodnoty pH 10 až 11. Zředit 100 ml methylenchloridu a poté 20 ml nasyceného vodného roztoku Na_2SO_4 . Přidávat MgSO_4 tak dlouho, až bude roztok čirý. Odseparovat organickou vrstvou a vysušit přes MgSO_4 . Zahustit za vakua a podrobit středotlaké chromatografii na silikagelu s použitím roztoku ethylacetát-hexan (1-3) za vzniku produktu ve formě žlutohnědé polotuhé látky.

Krok B



Rozpustit produkt z kroku A (0,5 g, 1,23 mmol) v 10 ml ethanolu nasyceného amoniakem. Přidat 8,8 mg (0,017 mmol) $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$, 1 g Raneyova Ni ve vodě a sytit vodíkem při tlaku 54 psi přes noc na Parrově zařízení. Přefiltrovat přes Celite a zahustit za vakua.

Krok C

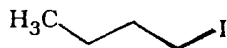


Rozpustit produkt z kroku B (0,165 g, 0,403 mmol) ve 4 ml 2 M HCl a 2 ml methanolu. 100 min. refluxovat a poté zahustit za vakua. Zbytek triturovat étherem za vzniku hydrochloridu produktu ve formě bílé pevné látky.

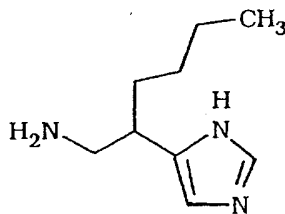
Přípravné příklady 28 až 29, 29.1 a 30

Uvedené substituované histaminy byly připraveny podle postupu, který je uveden v přípravném příkladu 27, ale s tím rozdílem, že místo 2-methylpropyljodidu byly použity naznačené alkyl nebo benzylhalogenidy.

Přípravný příklad 28

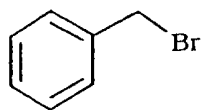


halogenid

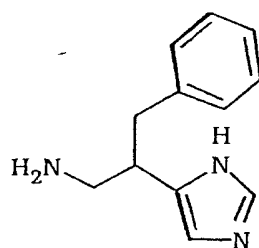


substituovaný histamin

Přípravný příklad 29



halogenid

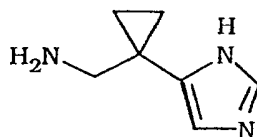


substituovaný histamin

Přípravný příklad 29.1



halogenid

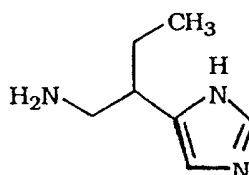


substituovaný histamin

Přípravný příklad 30

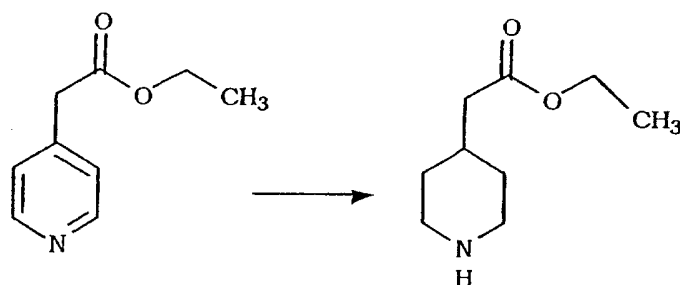


halogenid



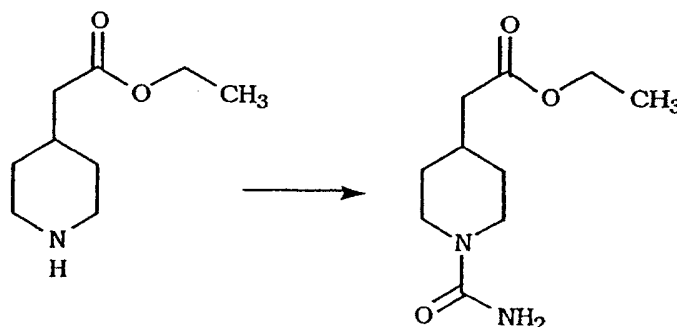
substituovaný histamin

Přípravný příklad 31



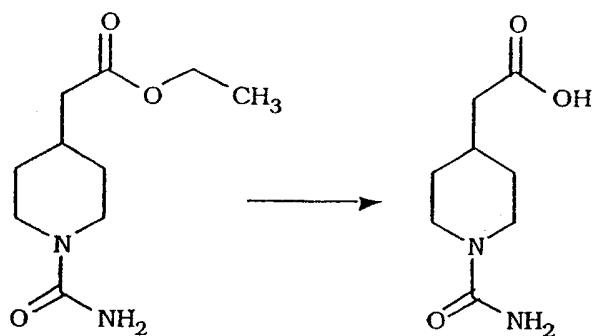
Ethyl-4-pyridylacetát (4,5 g, 27,24 mmol) byl umístěn do 500 ml Parrovy baňky a byl rozpuštěn v bezvodém EtOH (70 ml). Do baňky bylo přidáno 10% paladium na aktivním uhlí (1,0 g). Baňka byla umístěna do hydrogenátoru a obsah byl míchán pod tlakem vodíku 55 psi při teplotě 25 °C po dobu 94 h. Směs byla zfiltrována přes Celite® a promyta 4 x 40 ml bezvodého EtOH. Filtrát byl odpařen na rotační odparce a zbytek byl chromatografován na silikagelu s použitím 3% (10% konc. NH_4OH v methanolu) roztoku v dichlormethanu jako eluentu. Byla získána výše uvedená sloučenina (výtěžek: 2,944 g, 63 %): FABMS: m/z 172.2 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) CH_3 : 14.3; CH_2 : 33.2, 33.2, 41.9, 46.5, 46.5, 60.2; CH : 33,4; C : 172.7; δ_{H} (CDCl_3) 1.18 (m, 1H, H_4), 1.26 (t, 3H, CH_3), 1.71 (2H), 1.90 (1H), 1.96 (1H), 2.22 (d, 2H), 2.63 (2H), 3.07 (2H), 4.13 (q, 2H, CH_3CH_2 -).

Přípravný příklad 32



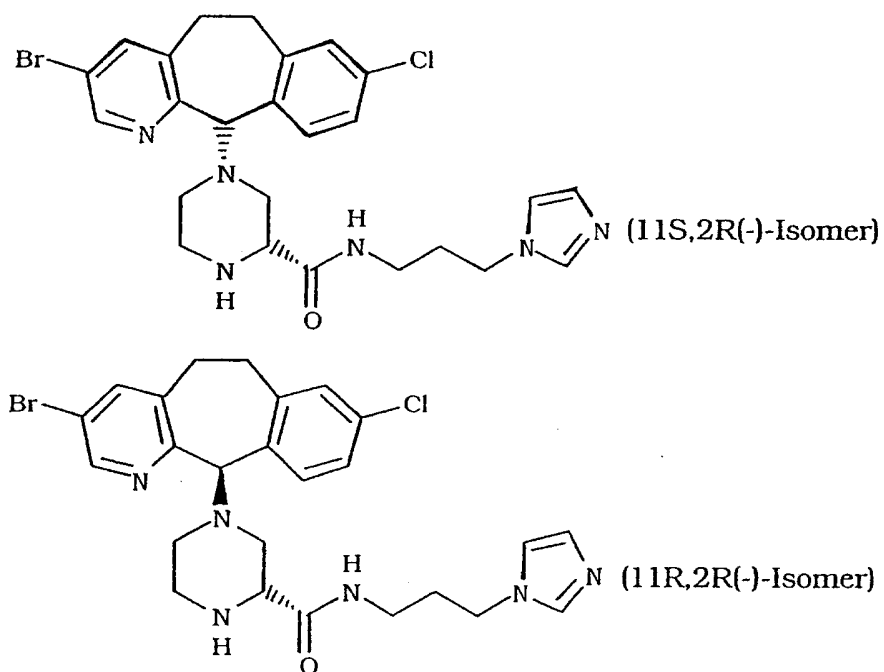
Ethyl-4-piperidinylacétát z přípravného příkladu 31 (500 mg, 2,92 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém CH_2Cl_2 (25 ml). Do míchaného roztoku byl přidán trimethylsilylisokyanát (5,9 ml; 43,8 mmol) a roztok byl míchán při laboratorní teplotě dalších 17 h. Roztok byl zpracován v roztoku CH_2Cl_2 -nasycený NaHCO_3 a produkt byl chromatografován na silikagelu, jako eluent byl použit 2-3% (konc. NH_4OH v methanolu) roztok v dichlormethanu. Byla získána výše uvedená sloučenina (výtěžek: 622 mg, 99 %): CIMS: m/z 215.3 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) CH_3 : 14.2; CH_2 : 31.6, 31.6, 41.0, 44.2, 44.2, 60.4; CH : 32.9; C : 158.2, 172.4; δ_{H} (CDCl_3) 1.23 (m, 1H, H_4), 1.27 (t, 3H, CH_3), 1.75 (d, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.26 (d, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.94 (d, 2H), 4.15 (q, 2H, CH_3CH_2 -), 4.56 (bs, 2H).

Přípravný příklad 33



Ethyl-1-aminokarbonyl-4-piperidinyacetát z přípravného příkladu 32 (153,6 mg, 0,717 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém CH₂Cl₂ (3,58 ml) a EtOH (3,58 ml). Do roztoku byl přidán 1,0 M LiOH (1,73 ml, 1,73 mmol) a směs byla míchána při teplotě 50 °C po dobu 5,5 h. Směs byla rychle ochlazená na teplotu 25 °C a byla přidána 1,0 N HCl (2,02 ml, 2,02 mmol). Směs byla 5 min. míchána a poté byla na rotační odparce odpařena do sucha za vzniku výše uvedené sloučeniny, která byla používána bez dalšího přečištění.

Přípravný příklad 34



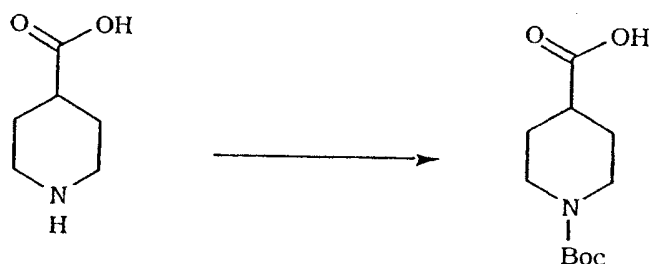
C₁₁-racemát výše uvedených isomerů (přípravný příklad 141) (62% čistota) byl podroben preparativní HPLC na koloně Chiralpak AD[®] (50 x 5 cm) s použitím elučního systému 75% hexan – 25% isopropylalkohol – 0,2% diethylamin. Výsledkem byl ve směru eluce 11-S(-)-isomer a 11-R(-)-isomer.

11S,2R(-)-isomer: (výtěžek: 0,8756 g, 55 %): LCMS: m/z 543.1 (MH⁺); δ_C (CDCl₃) CH₂: 30.3, 30.4, 31.0, 36.3, 44.3, 44.7, 52.0, 54.5; CH: 58.7, 79.4, 118.8, 126.0, 129.6, 130.4, 132.3, 137.1, 141.3, 147.0; C: 120.0, 134.0, 135.4, 136.7, 140.9, 155.4, 172.2; δ_H (CDCl₃) 2.02 (2H, m, 2''-CH₂), 3.32 (2H, m, 3''-CH₂), 3.98 (2H, dd, 1''-CH₂), 4.30 (1H, s, H₁₁), 6.93 (1H, s, Im-H₅), 6.97 (1H, t, CONHCH₂), 7.06 (1H, s, Im-H₄), 7.11 (1H, s, Ar-H), 7.13 (2H, s, Ar-H), 7.16 (1H, s, Ar-H), 7.49 (1H, s, Ar-H₁₀), 7.57 (1H, d, Im-H₂) a 8.33 ppm (1H, s, Ar-H₂); $[\alpha]_D^{20\text{ }^\circ\text{C}}$ -45,0 ° (MeOH, c = 9,32 mg/2 ml).

11R,2R(-)-isomer: (výtěžek: 0,5979 g, 38 %): LCMS: m/z 543.1 (MH⁺); δ_C (CDCl₃) CH₂: 30.2, 30.3, 31.1, 36.4, 44.1, 44.7, 52.2, 54.0; CH: 58.2, 79.4, 118.8, 126.1, 129.6, 130.7, 132.3, 137.0, 141.2, 146.8; C: 119.9, 134.0, 135.2, 136.9, 140.7, 155.7, 172.1; δ_H (CDCl₃) 3.34 (2H, m, 3''-CH₂), 3.97 (2H, dd, 1''-CH₂), 4.30 (1H, s, H₁₁), 6.93 (1H, s, Im-H₅), 7.06 (1H, s, Im-H₄), 7.08 (1H, s, Ar-H), 7.11 (2H, s, Ar-H), 7.14 (1H, s, Ar-H), 7.15 (1H, t, CONHCH₂), 7.50 (1H, s, Ar-H₁₀), 7.58 (1H, d, Im-H₂) a 8.35 ppm (1H, s, Ar-H₂); $[\alpha]_D^{23,5\text{ }^\circ\text{C}}$ -12,0 ° (MeOH, c = 10,19 mg/2 ml).

Přípravný příklad 35

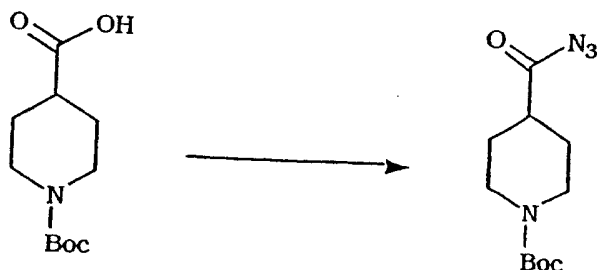
Krok A



Isonipekotinová kyselina (10 g, 77,42 mmol) a hydroxid sodný (3,097 g, 77,42 mmol) byly rozpuštěny v roztoku THF-voda (1:1) (230 ml) a byl přidán di-t-butylbikarbonát (18,59 ml, 85,17 mmol). Roztok byl míchán 90 h při teplotě 25 °C. Směs byla podrobena působení ionexové pryskyřice BioRad[®] 50W-X4(H⁺) (86,6 ml). Pryskyřice byla odfiltrována a promyta THF a poté vodou. Spojené filtráty byly odpařeny do sucha za vzniku uvedené sloučeniny, která byla v následujícím kroku používána bez dalšího přečištění: FABMS: m/z 229.9 (MH⁺); δ_C

(d_6 -DMSO) CH_3 : 28.0, 28.0, 28.0; CH_2 : 42.0 – 43.1 (široký signál); CH: nezřetelný; C: 78.5, 153.8, 175.6.

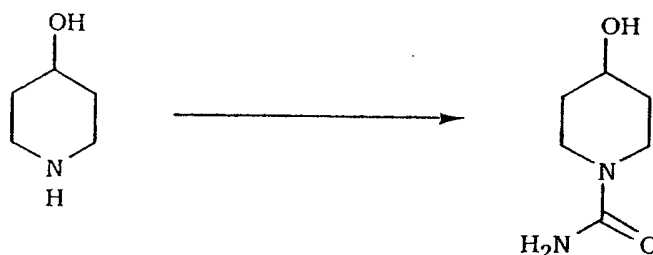
Krok B



Sloučenina z výše uvedeného kroku A (2 g, 8,72 mmol) byla rozpuštěna v suchém DMF (40 ml) a roztok byl míchán při teplotě 0 °C pod atmosférou argonu. Po 10 min. byl přidáván difenylfosforylazid (2,07 ml, 9,59 mmol), poté byl přidán triethylamin (2,68 ml, 9,59 mmol) a směs byla míchána 1 h při teplotě 0 °C a poté 19 h při 25 °C. Odpaření do sucha a chromatografie na silikagelové koloně, kdy byl použit eluční 5% až 7% roztok methanolu v dichlormethanu, vedly ke zisku uvedené sloučeniny. (výtěžek: 1,57 g, 72%): δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 28.5, 28.5, 28.5; CH_2 : 32.9 (široký), 42.8 (široký); CH: 47.3; C: 79.7, 154.8, 156.5.

Přípravný příklad 36

Krok A



Postup 1:

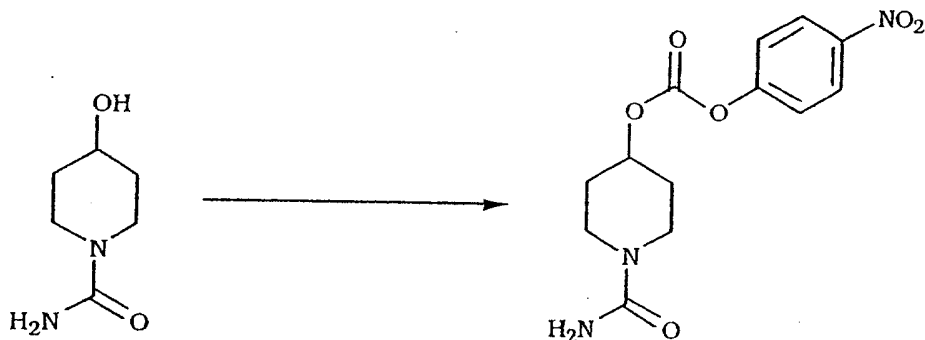
4-hydroxypiperidin (5 g, 49,43 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém dichlormethanu (50 ml) a byl přidán trimethylsilylisokyanát (6,27 g, 7,36 ml, 54,38 mmol). Směs byla míchána 24 h při teplotě 25 °C pod atmosférou argonu. Poté byla přidána voda (10 ml) a směs byla odpařena do sucha. Zbytek byl chromatografován na silikagelové koloně a jako eluent byl použit 10% roztok (10% konc. NH_4OH v methanolu) v dichlormethanu. Výsledkem bylo získání uvedené sloučeniny: (výtěžek: 6,895 g, 97%): CIMS: m/z 145.1 (MH^+); δ_C (d_6 -DMSO) CH_2 : 34.2, 34.2, 41.3, 41.3; CH: 66.1; C: 158.0; δ_H (d_6 -DMSO) 1.22 (2H, m, 3/5- CH_2), 1.68 (2H, m, 3/5- CH_2),

2.84 (2H, m, 2/6-CH₂), 3.60 (1H, m, 4-CH), 3.68 (2H, m, 2/6-CH₂), 4.67 (1H, d, OH) a 5.87 ppm (2H, s, NH₂).

Postup 2:

4-hydroxypiperidin (10 g, 98,86 mmol) a močovina (59,4 g, 988,6 mmol) byly rozpuštěny v destilované vodě (100 ml) a roztok byl zahříván 67 h při teplotě 100 °C. Roztok byl odpařen do sucha a produkt byl chromatografován na silikagelové koloně, jako eluent byl použit 10% roztok (10% konc. NH₄OH v methanolu) v dichlormethanu. Výsledkem bylo získání výše uvedené sloučeniny: (výtěžek: 8,3 g, 58%).

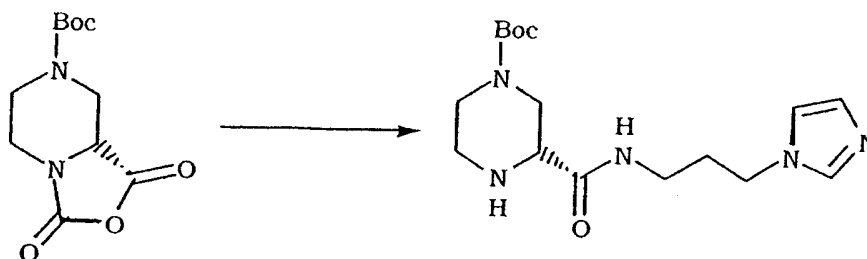
Krok B



Sloučenina uvedená výše v kroku A (1 g, 6,94 mmol) a 4-nitrofenylchlormravenčan (1,54 g, 7,63 mmol) byly rozpuštěny v bezvodém pyridinu (10 ml) a směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 24 h. Směs byla odpařena do sucha a zbytek byl podroben azeotropní destilaci s toluenem. Výsledný produkt byl chromatografován na silikagelové koloně, jako eluent byl použit 3% methanol v dichlormethanu. Výsledkem bylo získání výše uvedené sloučeniny: (1,35 g, 63 %). CIMS: m/z 310.05 (MH⁺); δ_c (CDCl₃) CH₂: 29.9, 29.9, 40.7, 40.7; CH: 74.9, 121.7, 121.7, 125.2, 125.2; C: 145.2, 151.7, 155.3, 158.7; δ_H (CDCl₃) 1.82 (2H, m, 3/5-CH₂), 2.01 (2H, m, 3/5-CH₂), 3.06 (2H, s, NH₂), 3.31 (2H, m, 2/6-CH₂), 3.68 (2H, m, 2/6-CH₂), 4.98 (1H, m, 4-CH), 7.39 (2H, d, Ar-H1/6) a 8.28 ppm (2H, d, Ar-H3/5).

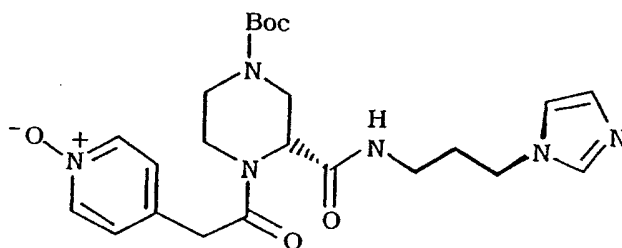
Přípravný příklad 37

Krok A



Anhydrid (0,5088 g, 1,99 mmol) (přípravený podle postupu popsaného v přípravném příkladu 44) a 1-(3-aminopropyl)-imidazol (0,260 ml, 2,18 mmol) byly rozpuštěny v bezvodém dichlormethanu (10 ml) a směs byla míchána 5 min. při teplotě 25 °C pod atmosférou argonu. Poté byla směs zředěna dichlormethanem a byla extrahována nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Dichlormethanová vrstva byla vysušena (MgSO_4), zfiltrována a odpařena do sucha. Výsledný produkt byl chromatografován na silikagelové koloně, jako eluent byl použit 10% roztok (10% konc. NH_4OH v methanolu) v dichlormethanu. Výsledkem bylo získání výše uvedené sloučeniny: (výtěžek: 0,4955 g, 74 %): LCMS: m/z 338.1 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) CH_3 : 28.4, 28.4, 28.4; CH_2 : 31.1, 36.5 ~ 43.5 (široký), 44.8, ~ 46.5 (široký); CH : 58.2, ~ 119.0 (široký), ~ 129.7 (široký), ~ 137.3 (široký); C: 80.2, 154.7, 171.5; δ_{H} (CDCl_3) 1.47 (9H, s, CH_3), 6.96 (1H, s, Im- H_5), 7.08 (1H, s, Im- H_4) a 7.52 ppm (1H, s, Im- H_2).

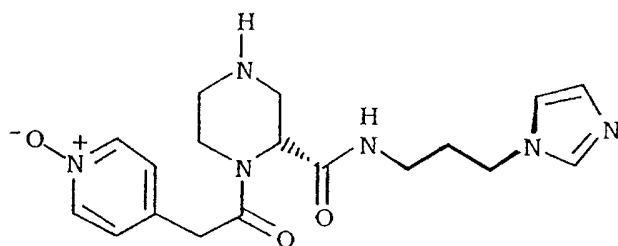
Krok B



Sloučenina uvedená výše v kroku A (0,3248 g, 0,96 mmol), N1-oxid kyseliny 4-pyridyloctové (0,1916 g, 1,25 mmol), 1[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid (0,24 g, 1,25 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (0,169 g, 1,25 mmol) a 4-methylmorfolin (0,1376 ml, 1,25 mmol) byly rozpuštěny v bezvodém DMF (11 ml) a směs byla míchána 18 h při teplotě 25 °C pod atmosférou argonu. Poté byla směs odpařena do sucha a zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu a promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla vysušena (MgSO_4), zfiltrována a odpařena do sucha. Produkt byl chromatografován na silikagelové koloně, jako eluent byl použit 5%

roztok (10% konc. NH_4OH v methanolu) v dichlormethanu. Výsledkem bylo získání výše uvedené sloučeniny: (výtěžek: 0,4333 g, 95%): LCMS: m/z 473.1 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) CH_3 : 28.3, 28.3, 28.3; CH_2 : 30.8, 36.5, 38.7, 43.2, ~43.5 (široký), ~44.5 (široký); CH : 53.8, ~119.2 (široký), 127.4, 127.6, ~129.3 (široký), ~137.5 (široký), 138.7, 138.9; C : 80.7, 134.5, 154.4, 169.6, 169.6; δ_{H} (CDCl_3) 1.44 (9H, s, CH_3), 6.97 (1H, široký s, Im- H_5), 7.09 (1H, široký s, Im- H_4), 7.20 (2H, m, Ar-H), 7.53 (1H, široký s, Im- H_2) a 8.14 ppm (1H, d, Ar-H).

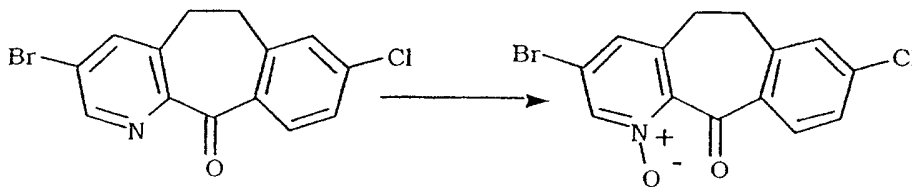
Krok C



Sloučenina uvedená výše v kroku B (0,289 g, 0,612 mmol) byla rozpuštěna v bezvodém dichlormethanu (7,8 ml) a byla přidána trifluoroctová kyselina (2,026 ml, 26,3 mmol). Směs byla míchána 1,25 h při teplotě 25 °C pod atmosférou argonu a poté byla odpařena do sucha. Produkt byl chromatografován na silikagelové koloně, jako eluent byl použit 5% až 10% roztok (10% konc. NH₄OH v methanolu) v dichlormethanu. Výsledkem bylo získání výše uvedené sloučeniny: (výtěžek: 0,208 g, 91%). LCMS: m/z 373.1 (MH⁺); δ_C (CDCl₃-CD₃OD) CH₂: 30.4, 36.2, 38.2, 43.9, 44.5, 46.2, 46.7; CH: 52.3, ~119.2 (široký), 127.7, 127.7, ~120.3 (široký), ~137.4 (široký), 138.4, 138.5, 138.5; C: 137.3, 169.8, 170.6; δ_H (CDCl₃-CD₃OD) 6.90 (1H, široký s, Im-H₅), 6.94 (1H, široký s, Im-H₄), 7.22 (2H, m, Ar-H), 7.47 (1H, široký s, Im-H₂) a 8.12 ppm (2H, d, Ar-H); [α]_D^{26,3 °C} +81,1 ° (c = 10,43 mg/2 ml, methanol).

Přípravný příklad 38

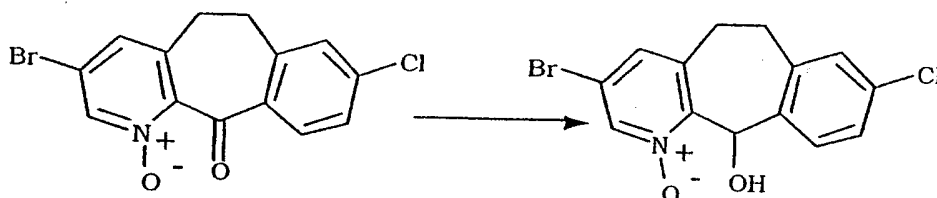
Krok A



Do roztoku 3-brom-8-chlor-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyridin-11-onu (2 g) (6,2 mmol) v bezvodém dichlormethanu (14 ml) byl při teplotě 0 °C pod argonem v průběhu 30 min. přikapáván roztok kyseliny 3-chlorperbenzoové (1,76 g) (10,4 mmol) v bezvodém dichlormethanu (35 ml). Směs byla ponechána, aby se ohřála na teplotu místnosti a

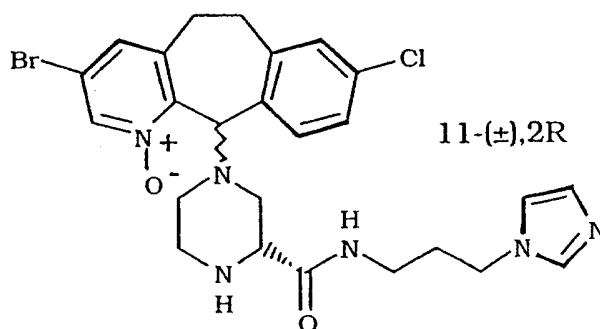
po 18 h byla přidána další kyselina 3-chlorperbenzoová (0,88 g) (5,2 mmol) v bezvodém dichlormethanu (25 ml). Směs byla míchána celkově po dobu 42 h. Směs byla naředěna dichlormethanem a byla promyta 1 N NaOH (200 ml). Vodná vrstva byla extrahována dalším dichlormethanem (2 x 200 ml) a spojené organické vrstvy byly vysušeny přes síran hořečnatý, zfiltrány a odpařeny do sucha. Produkt byl chromatografován na silikagelu a jako eluent byl použit 0,25% a 0,5% a 1% (10% konc. NH_4OH v methanolu) roztok v dichlormethanu. Výsledkem bylo získání výše uvedené sloučeniny: (výtěžek: 1,386 g, 66%): ESIMS: m/z 338.1 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) CH_2 : 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



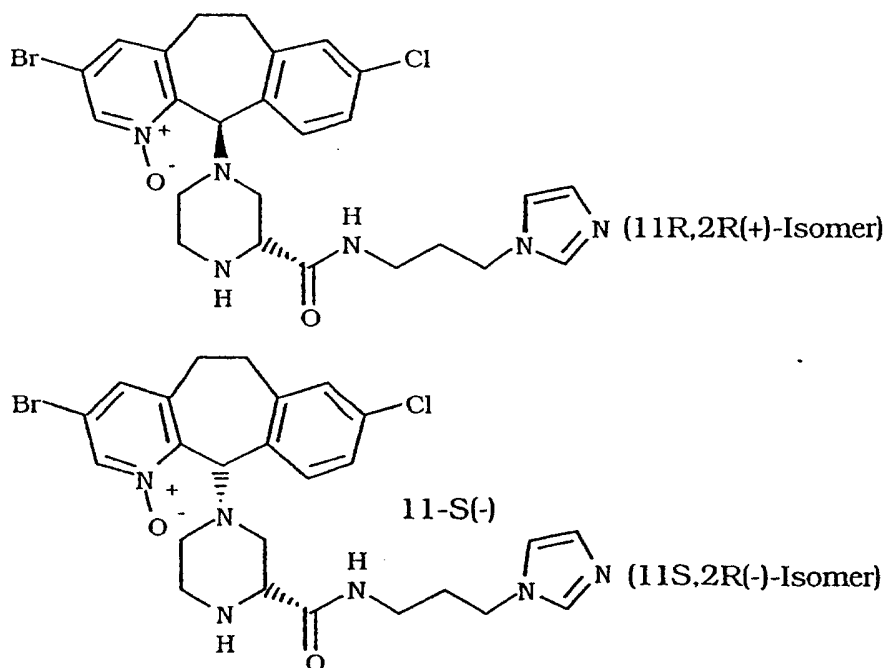
Sloučenina uvedená v kroku A (1,3422 g) (3,96 mmol) byla rozpuštěna v methanolu (18 ml) a byl přidán dichlormethan (20 ml) a tetrahydroboritan sodný (0,219 g) (5,79 mmol). Směs byla míchána 1 h při teplotě 0 °C pod argonem a poté byla ponechána, aby se v průběhu 1 h ohřála na teplotu 25 °C. Směs byla naředěna dichlormethanem (800 ml) a byla promyta 1 N NaOH (150 ml). Vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem (2 x 100 ml) a spojené organické vrstvy byly vysušeny přes síran hořečnatý, zfiltrány a odpařeny do sucha. Výsledný produkt byl chromatografován na silikagelu, jako eluent byl použit 1% roztok (10% konc. NH_4OH v methanolu) v dichlormethanu. Výsledkem bylo získání výše uvedené sloučeniny: (výtěžek: 1,24 g, 92%): ESIMS: m/z 340.1 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) CH_2 : 31.2, 32.0; CH: 69.1, 126.8, 129.5, 131.7, 131.7, 136.7; C: 118.3, 134.7, 135.2, 139.7, 141.0, 148.9 ppm.

Krok C



Sloučenina z kroku B (0,552 g, 1,62 mmol) a triethylamin (1,19 ml, 8,52 mmol) byly rozpuštěny v bezvodém dichlormethanu (8,5 ml) a roztok byl ochlazen na teplotu 0 °C. V průběhu 30 min. byl přidán methansulfonylchlorid (0,4 ml, 5,16 mmol) a směs byla míchána při teplotě 0 °C po celkovou dobu 1,25 h. Roztok byl odpařen do sucha, aby byl získán 11-mesylderivát, který byl použit bez dalšího přečištění. Později byl rozpuštěn v bezvodém dichlormethanu (40 ml) a roztok byl míchán při teplotě 0 °C. Při teplotě 0 °C byl přidán N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-2(R)-piperazinkarboxamid (přípravný příklad 136) (0,5 g, 2,11 mmol) rozpuštěný v bezvodém dichlormethanu (20 ml) a bezvodý DMF (20 ml). Roztok byl míchán a ponechán, aby se v průběhu 2 h zahřál na teplotu 25 °C. Reakce probíhala 18 h při teplotě 25 °C a poté byla zředěna dichlormethanem a promyta nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysušena (MgSO₄), zfiltrována a odpařena do sucha. Produkt byl chromatografován na silikagelové koloně, jako eluent byl použit 4% roztok (10% konc. NH₄OH v methanolu) v dichlormethanu. Výsledkem bylo získání výše uvedené racemické sloučeniny: výtěžek: 0,399 g, 44%; FABMS: m/z 559.3 (MH⁺).

krok D



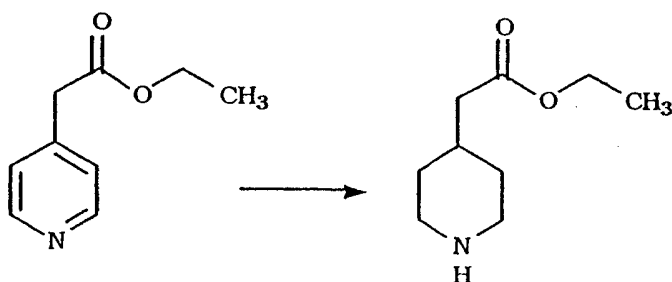
Racemická sloučenina uvedená výše v kroku C (0,395 g) byla podrobena preparativní HPLC na koloně Chiralpak AD[®] (50 x 5 cm) s použitím elučního systému 65% hexan-35% isopropylalkohol-0,2% diethylamin. Cílem bylo získat ve směru eluce 11-R(+)-diastereoisomer uvedené sloučeniny následovaný 11-S(-)-diastereoisomerem uvedené sloučeniny.

11R,2R(+)-diastereoisomer: (výtěžek: 0,1854g): FABMS: m/z 559.2 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) CH_2 : 30.1, 30.3, 31.2, 36.4, 43.9, 44.7, 51.6, 52.8; CH : 57.8, 64.3, 118.9, 126.3, 129.6, 130.6, 130.7, 133.4, 137.3, 138.4; C : 118.2, 133.6, 134.6, 140.1, 141.0, 148.1, 172.0; δ_H ($CDCl_3$) 5.70 (1H, s, H_{11}), 6.95 (1H, široký s, Im- H_5), 7.04 (1H, široký s, Im- H_4), 7.51 (1H, široký s, Im- H_2) a 8.22 ppm (1H, s, Ar- H_2); $[a]_D^{20^\circ C} +41,2^\circ$ ($c = 11,08$ mg/2 ml, methanol).

11S,2R(-)-diastereoisomer: (výtěžek: 0,18 g): FABMS: m/z 559.2 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) CH_2 : 30.1, 30.3, 31.1, 36.5, 44.4, 44.8, 51.6, 53.4; CH : 58.9, 64.4, ~119.2, 126.3, 129.5, 130.6, 130.7, 133.4, ~137.3, 138.5; C : 118.3, 133.7, 134.6, 139.9, 141.0, 148.1, 172.1; δ_H ($CDCl_3$) 5.69 (1H, s, H_{11}), 6.94 (1H, široký s, Im- H_5), 7.07 (1H, široký s, Im- H_4), 7.51 (1H, široký s, Im- H_2) a 8.26 ppm (1H, s, Ar- H_2); $[a]_D^{19,9^\circ C} -71,0^\circ$ ($c = 10,32$ mg/2 ml, methanol).

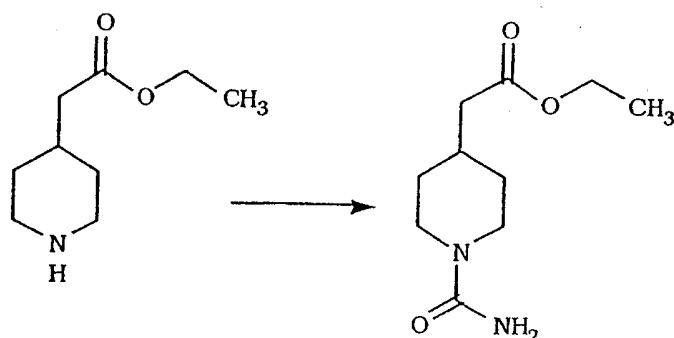
Přípravný příklad 39

Krok A



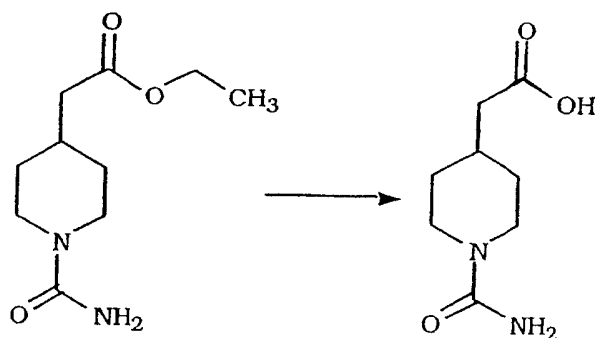
Ethyl-4-pyridylacetát (4,5 g, 27,24 mmol) byl umístěn do 500 ml Parrovy baňky a byl rozpuštěn v bezvodém EtOH (70 ml). Bylo přidáno 10% paladium na aktivním uhlí (1,0 g) a obsah byl míchán pod tlakem vodíku 55 psi při teplotě 25 °C po dobu 94 h. Směs byla zfiltrována přes Celite® a promyta 4 x 40 ml bezvodého EtOH. Filtrát byl odpařen do sucha a zbytek byl chromatografován na silikagelu, jako eluent byl použit 3% (10% konc. NH_4OH v methanolu) roztok v dichlormethanu. Byla získána výše zmíněná sloučenina (výtěžek: 2,944 g, 63%): FABMS: m/z 172.2 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) CH_3 : 14.3; CH_2 : 33.2, 33.2, 41.9, 46.5, 46.5 60.2; CH : 33,4; C : 172.7; δ_H ($CDCl_3$) 1.18 (1H, m, H_4), 1.26 (3H, t, CH_3), 1.71 (2H), 1.90 (1H), 1.96 (1H), 2.22 (2H, d), 2.63 (2H), 3.07 (2H), 4.13 ppm (2H, q, CH_3CH_2 -).

Krok B



Ethyl-4-piperidinylacetát (500 mg, 2,92 mmol) z výše uvedeného kroku A byl rozpuštěn v bezvodém dichlormethanu (25 ml). Do míchaného roztoku byl přidán trimethylsilylisokyanát (5,9 ml; 43,8 mmol) a roztok byl míchán 17 h při teplotě 25 °C. Roztok byl zředěn dichlormethanem a promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Dichlormethanová vrstva byla vysušena (MgSO_4), zfiltrována a odpařena do sucha. Produkt byl chromatografován na silikagelu, jako eluent byl použit 2% až 3% (10% konc. NH_4OH v methanolu) roztok v dichlormethanu. Byla získána výše uvedená sloučenina (výtěžek: 622 mg, 99%): CIMS: m/z 215.3 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) CH_3 : 14.2; CH_2 : 31.6, 31.6, 41.0, 44.2, 44.2, 60.4; CH : 32.9; C: 158.2, 172.4; δ_{H} (CDCl_3): 1.23 (1H, m, H_4), 1.27 (3H, t, CH_3), 1.75 (2H, d), 1.98 (1H, m), 2.26 (2H, d), 2.85 (2H, t), 3.94 (2H, d), 4.15 (2H, q, CH_3CH_2 -), 4.56 (2H, bs).

Krok C

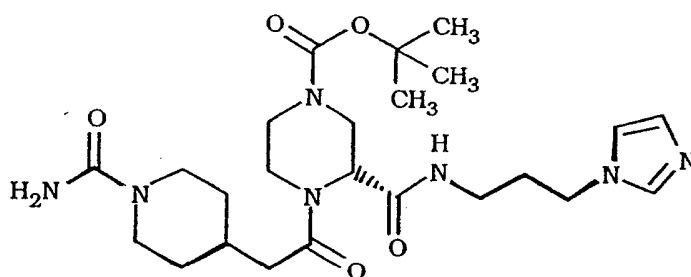


Ethyl-1-aminokarbonyl-4-piperidinylacetát (153,6 mg, 0,717 mmol) z výše uvedeného kroku B byl rozpuštěn v bezvodém dichlormethanu (3,58 ml) a ethanolu (3,58 ml). Do roztoku byl přidán 1,0 M LiOH (1,73 ml, 1,73 mmol) a směs byla míchána 5,5 h při teplotě 50 °C. Směs byla rychle ochlazená na teplotu 25 °C a byla přidána 1,0 N HCl (2,02 ml, 2,02 mmol). Směs

byla 5 min. míchána a poté byla odpařena do sucha za vzniku uvedené sloučeniny, která byla používána bez dalšího přečištění.

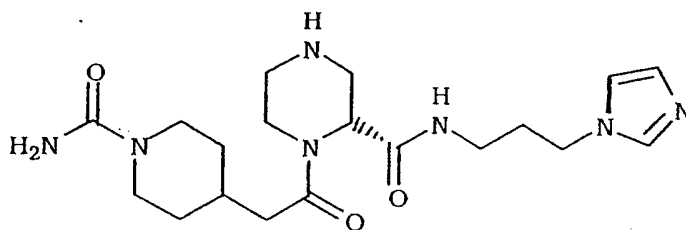
Přípravný příklad 40

Krok A



Sloučenina z výše uvedeného přípravného příkladu 37 krok A (0,45 g, 1,33 mmol), hydrochlorid 1[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimidu (0,332 g, 1,73 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (0,234 g, 1,73 mmol) a 4-methylmorfolin (0,382 ml, 3,46 mmol) byly rozpuštěny v bezvodém DMF (7 ml). Byla přidána sloučenina z přípravného příkladu 33 krok C (0,3228 g, 1,73 mmol) rozpuštěná v bezvodém DMF (8 ml) a směs byla míchána 22 h při teplotě 25 °C. Směs byla odpařena do sucha, zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu a promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysušen (MgSO_4), zfiltrován a odpařen do sucha. Zbytek byl chromatografován na silikagelové koloně, jako eluent byl použit 5% (10% konc. NH_4OH v methanolu) roztok v dichlormethanu. Výsledkem bylo získání výše uvedené sloučeniny: (výtěžek: 0,3553 g, 53%).

Krok B

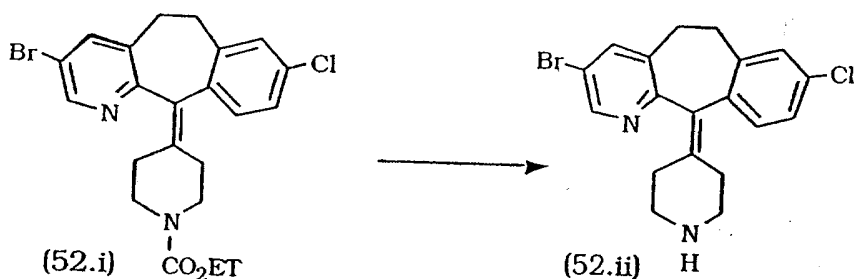


Sloučenina z kroku A (0,45 g, 0,9 mmol) byla rozpuštěna v methanolu (5,625 ml). Byl přidán 10% roztok konc. H_2SO_4 v dioxanu (13,5 ml) a směs byla míchána 2 h při teplotě 25 °C. Poté byl přidáván bezvodý methanol (200 ml) a pryskyřice BioRad AG1-X8 (OH^-) a to tak dlouho, dokud nebylo pH roztoku neutrální (podle pH papírku). Poté byla pryskyřice

odfiltrována a promyta methanolem. Spojené filtráty byly odpařeny do sucha. Zbytek byl chromatografován na silikagelové koloně a jako eluent byl použit 5% až 6,5% (10% konc. NH_4OH v methanolu) roztok v dichlormethanu. Výsledkem bylo získání výše uvedené sloučeniny: (výtěžek: 0,317 g, 96%). FABMS: m/z 406.2 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3 -~5% CD_3OD) CH_2 : 30.8, 31.9, 31.9, 36.2/36.3/36.6, 39.1/39.3/39.5, 44.1/44.2, 44.4, 44.4, 44.8, 44.8; CH : 51.2/56.3, 119.0, 128.8, 137.0; C : 158.7, 171.0/171.1, 171.9/172.6; δ_{H} (CDCl_3 - 2,86% CD_3OD) 4.84 (1H, d, H_2), 6.96 (1H, široký s, Im- H_5), 7.04 (1H, široký s, Im- H_4) a 7.53 ppm (1H, široký s, Im- H_2).

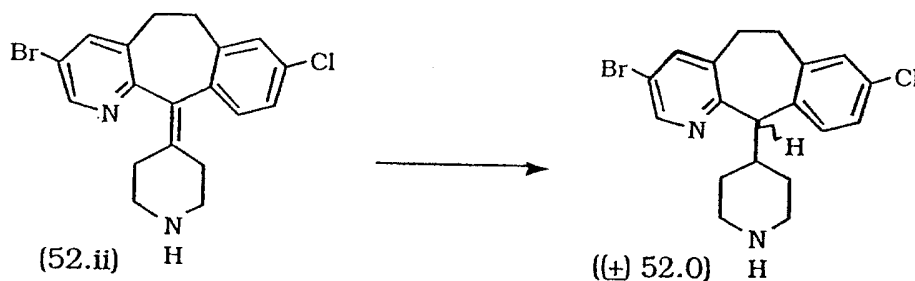
Přípravný příklad 40A

Krok A



Roztok sloučeniny 52.i (J. Med. Chem. 4 890 až 4 902 (1988)) (205 g) v konc. HCl (1 l) a vodě (100 ml) byl 18 h refluxován, poté byl přelit do ledu (3 kg). Byl přidán 50% vodný roztok NaOH s cílem upravit pH na 12 a následovala extrakce EtOAc (3 x 4 l). Extrakty byly promyty solankou, vysušeny a odpařeny. Byla získána sloučenina 52.ii (166 g).

Krok B



1 M roztok DIBALu v toluenu (908 ml) byl v průběhu 2 h při laboratorní teplotě přikapáván do roztoku sloučeniny 52.ii (166 g) v toluenu (4 l) a následovalo 18 h míchání. Směs byla ochlazená na 0 až 5 °C, míchána 1 h a extrahována 1 N HCl (2 l). pH vodného extraktu bylo

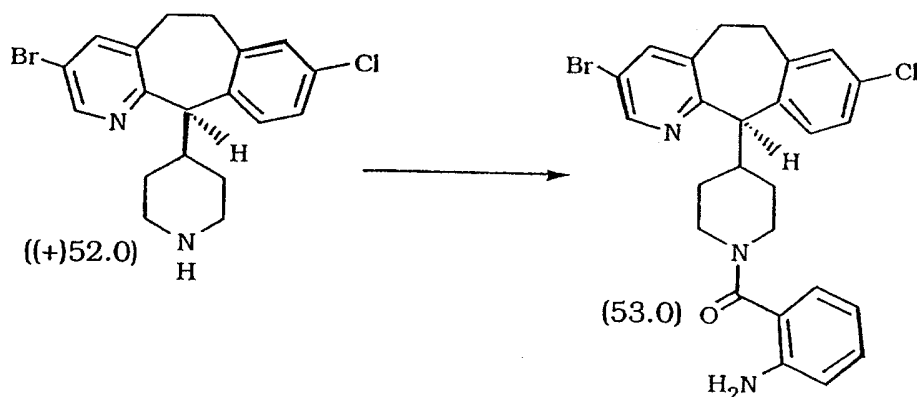
50% roztokem NaOH upraveno na 10 a byla provedena extrakce EtOAc (3 x 2 l). Extrakty byly odpařeny a chromatografovány na silikagelu (1 kg). Eluce 10% MeOH/CH₂Cl₂ vedla ke zisku výše uvedené sloučeniny (+)52.0 (104 g): HRMS (FAB) spočítáno pro C₁₉H₂₁N₂⁷⁹BrCl 393.0556, zjištěno 393.0554.

Krok C

Racemát (±)52.0 (96 g) byl znovu rozpuštěn na HPLC na koloně CHIRALPAK AD (8 x 30 cm) při teplotě 25 °C a s UV detektorem nastaveným na 290 nm. Eluce 0,05% diethylamin-methanolem vedla ke zisku: vrcholu 1 (-) 52.0 (40 g): $[\alpha]_D^{20} -28,4^\circ (c=0,3, \text{MeOH})$; Další elucí stejným rozpouštědlem byl získán: vrchol 2 (+) 52.0 (42 g): $[\alpha]_D^{20} +27,5^\circ (c=0,3, \text{MeOH})$.

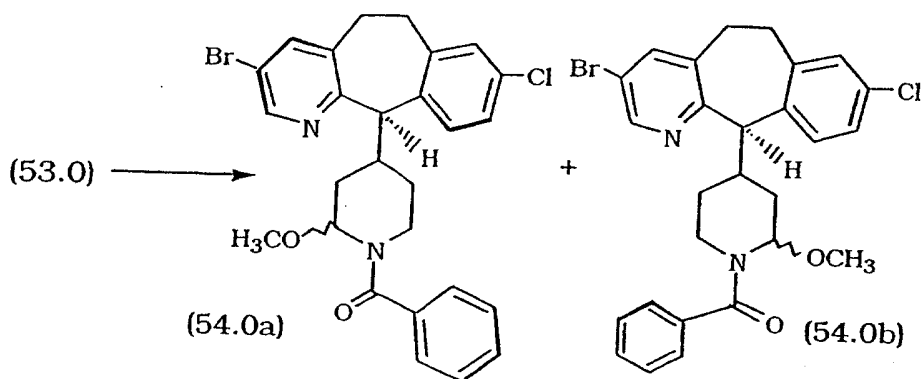
Přípravný příklad 41

Krok A



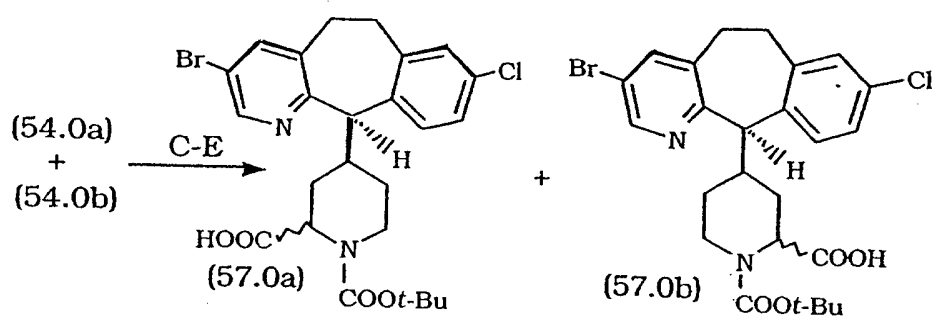
Roztok (±)52.0 (2,3 g) v dimethylformamidu (30 ml) byl při laboratorní teplotě podroben 3 h reakci s isatoickým anhydridem (1,25 g) v přítomnosti DMAP (0,1 g). Poté byl odpařen za sníženého tlaku a zbývající dimethylformamid byl podroben azeotropní destilaci s toluenem. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu (50 ml) a roztok byl extrahován 10% uhličitánem sodným (3 x 100 ml). Organická vrstva byla zfiltrována přes silikagel (100 ml), následovala eluce ethylacetátem. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku s cílem získat výše uvedenou sloučeninu 53.0 ve formě amorfni pevné látky (3,68 g). MS(FAB): m/z 510 (MH⁺).

Krok B



Roztok sloučeniny 53.0 (3,1 g) a dusitanu sodného (0,8 g) v methanolu (500 ml) je míchán při laboratorní teplotě pod dusíkem s chloridem měďným (0,15 g), zatímco v průběhu 10 min. je přikapáván 4 M roztok kyseliny chlorovodíkové/dioxanu (3,9 ml). Reakční směs je míchána po dobu 24 h, následuje přidavek 10% uhličitanu sodného a to tak dlouho, dokud pH není 8, zahuštění za sníženého tlaku, zředění vodou (200 ml) a extrakce dichlormethanem (4 x 100 ml). Spojený extrakt je odpařen za sníženého tlaku a surový reakční produkt je chromatografován na silikagelu (400 ml). Eluce 25% roztokem ethylacetát-hexan vede po odpaření ke zisku výše uvedené sloučeniny 54.0a a 54.0b ve formě skoro čistě bílé amorfní pevné látky (2,97 g). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) d 3.30 (s, 3H); MS (FAB) m/e 525 (MH) $^+$.

Kroky C až E



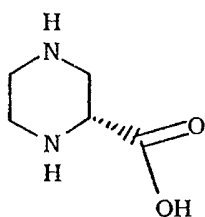
Roztok sloučeniny 54.0a a 54.0b (17 g) v methanolu (150 ml), 2 N kyseliny chlorovodíkové (170 ml) a konc. HCl (60 ml) je zahříván pod refluxem po dobu 17 h. Následuje odpaření za sníženého tlaku. Výsledná amorfní pevná látka je rozpuštěna v methanolu (160 ml) a za stálého míchání je přidáván kyanid sodný (15 g) a to tak dlouho, dokud není reakce zásaditá (pH 8). Reakce je míchána 2 h, poté je zředěna dichlormethanem (300 ml) a zfiltrována. Filtrát je odpařen, zbytek je rozpuštěn v konc. HCl (150 ml) a směs je zahřívána na olejové lázni (120 °C)

po dobu 4 h a poté je odpařena za sníženého tlaku. Zbytek je rozpuštěn v THF (100 ml) a je přidán 10% NaOH (30 ml) do pH > 8. Poté následuje za stálého míchání po dobu 24 h přikapávání roztoku (BOC)₂O (9 g) v THF (50 ml). Roztok je zahuštěn na malý objem, míchán s hexanem (2 x 120 ml) a ledovou vodou. Poté následuje okyselení vodné vrstvy kyselinou citronovou a extrakce EtOAc. Surový produkt získaný odpařením extraktu je přečištěn středotlakou chromatografií s cílem získat směs sloučenin 57.0a a 57.0b ve formě světle žlutohnědé pevné látky, která se na tlc jeví jako jedna skvrna (16 g). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.40 (s, 9H); MS (FAB) m/e 535 (MH)⁺.

Jediná skvrna na tlc je směsí čtyř isomerů, které jsou po derivatizaci separovány na sloučeniny z níže uvedených příkladů 77 až 79 a 87 až 97.

Podle výše uvedeného postupu (kroky A až E), ale s tím rozdílem, že byla použita sloučenina (-)-52.0 (17 g), byla získána směs sloučenin 58.0a a 58.0b a to ve formě světlé pevné látky, která se na tlc jeví jako jedna skvrna (17 g). MS(ES) m/z 535 (MH)⁺.

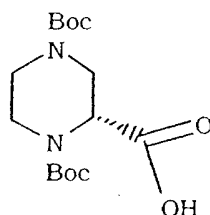
Přípravný příklad 42



•2 kafrosulfonová kyselina

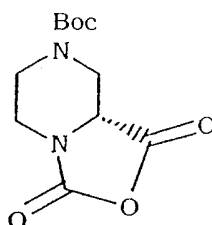
Ke 2,5 kg (R)-(-)-kafrosulfonové kyseliny míchané při teplotě 60 °C ve 1250 ml destilované vody byl přidán roztok draselné soli 2-karboxyl-piperazinu (565 mg, 3,35 mol). Směs byla ponechána míchat se při teplotě 95 °C tak dlouho, dokud se zcela nerozpustila. Roztok byl ponechán stát při laboratorní teplotě po dobu 48 h. Výsledný precipitát byl odfiltrován s cílem získat 1444 mg pevné vlhké látky. Pevné podíly byly poté rozpuštěny v 1200 ml destilované vody a byly zahřívány v parní lázni tak dlouho, dokud se nerozpustily. Horký roztok byl poté odebrán a byl 72 h pomalu ochlazován. Krystalické pevné látky byly odfiltrovány za vzniku 362 mg čistého 2-R-enantiomerního produktu ve formě bílé krystalické pevné látky. $[\alpha]_D = -14,9^\circ$.

Přípravný příklad 43



2-R-karboxyl-piperazin-di(R)-(-)-kafrosulfonová kyselina (přípravný příklad 42) (362 mg, 0,608 mol) byla rozpuštěna v 1,4 l destilované vody a 1,4 l methanolu. Do míchané reakční směsi bylo přidáno 75 ml 50% NaOH s cílem získat roztok o pH asi 9,5. Do tohoto roztoku byl přidán di-terc.-butylbikarbonát (336 mg, 1,54 mol) ve formě pevné látky. pH bylo upraveno na hodnotu ~7,0. pH reakční směsi bylo udržováno pomocí 50% NaOH (celkově 175 ml) na hodnotě 9,5 a reakční směs byla míchána 2,5 h. Cílem bylo získat bílý precipitát. Reakční směs byla naředěna na objem 9 l ledem/vodou, následovalo promytí 2 l étheru. Éther byl odebrán a pH vodné vrstvy bylo upraveno na pH 3,0 přidavkem pevné kyseliny citronové. Okyselená vodná vrstva byla poté extrahována 3 x 2 l dichlormethanu. Organické vrstvy byly spojeny, vysušeny přes síran sodný, zfiltrovány a odpařeny s cílem získat 201,6 mg výše uvedené sloučeniny ve formě mléčně bílé pevné látky. FABMS (M+1)= 331.

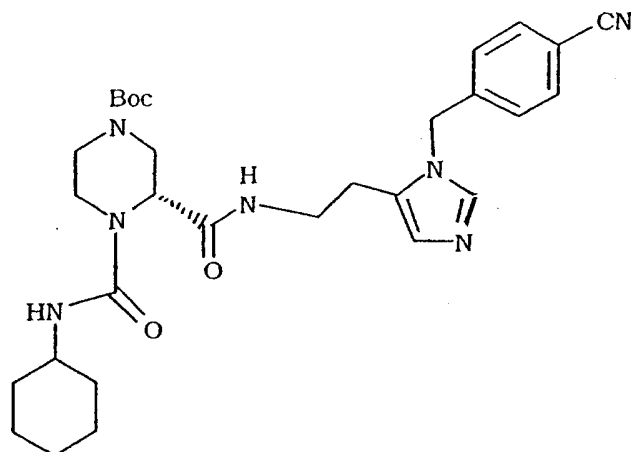
Přípravný příklad 44



Do ledového roztoku N,N-dimethylformamidu (49,6 ml) v 5 l baňce s kulatým dnem byl pod dusíkem přikapáván v průběhu 5 min. thionylchlorid (46,7 ml). Reakční směs byla míchána 5 min. a poté byla ledová lázeň odstraněna a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 30 min. Reakční směs byla opět ochlazena v ledové lázni a do reakční směsi byl přiváděn kanylou roztok N,N-di-terc.-butoxykarbonyl-2-R-karboxyl-piperazinu (přípravný příklad 43) (201,6 mg, 0,61 mmol) v 51,7 ml pyridinu a 1,9 l acetonitrilu. Reakční směs byla ponechána, aby se ohřála na laboratorní teplotu. Cílem bylo získat nažloutlý hustý roztok. Po míchání při laboratorní teplotě po dobu 18 h byla reakční směs zfiltrována a filtrát byl přelit do ledové vody (7 l). Poté byly provedeny extrakce 4 x 2 l ethylacetátu, vysušení přes síran sodný,

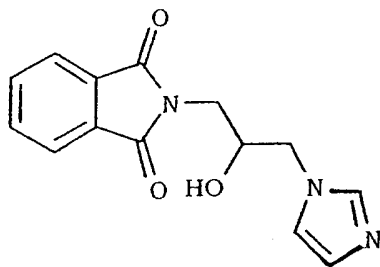
zfiltrování a odpaření do sucha za vakua. Cílem bylo získat 115,6 mg (73%) výše uvedeného produktu ve formě bílé pevné látky.

Přípravný příklad 45



Do roztoku Boc-anhydridu (přípravný příklad 44) (0,38 mg, 1,5 mmol) v 10 ml dichlormethanu byl přidán 1N-p-kyanobenzylhistamin (0,34, 1,5 mmol) (připravený podle přípravného příkladu 163) a roztok byl míchán pod dusíkem. Po 1 h bylo přidáno dalších 0,15 mg Boc-anhydridu a ukončení reakce bylo monitorováno tlc s použitím eluentu 10% methanol/dichlormethan. Poté, co byla reakce ukončena (~1 h), bylo do reakční směsi přidáno 0,25 ml (2 mmol) cyklohexylisokyanátu a směs byla míchána 1 h. Reakční směs byla přelita do solanky a extrahována dichlormethanem (3x). Dichlormethanové vrstvy byly spojeny, vysušeny přes MgSO_4 , zfiltrovány a odpařeny do sucha. Zbytek byl chromatografován na silikagelové koloně s použitím 5% roztoku methanol/dichlormethan. Cílem bylo získat 0,714 mg výše uvedené čisté sloučeniny ve formě pevné látky. FABMS ($M+1$) = 564.

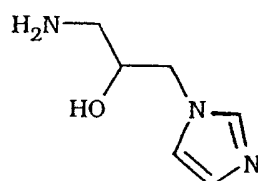
Přípravný příklad 46



N-(2,3-epoxypropyl)ftalmimid (2,3 g, 11,3 mmol) byl rozpuštěn v N,N-dimethylformamidu a poté byl přidán imidazol (1,53 mg, 1,5 eq.). Reakční směs byla míchána

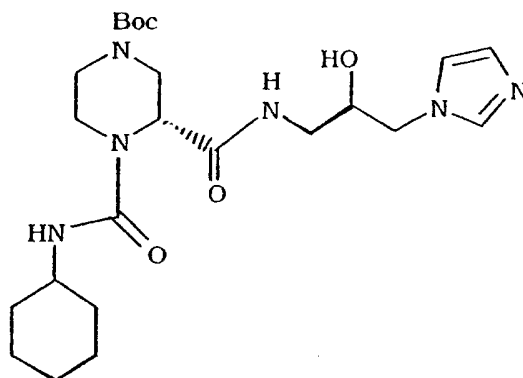
při 90 °C po dobu 5 h. Byla přidána solanka a produkt byl extrahován ethylacetátem s cílem získat uvedený produkt (0,67 mg).

Přípravný příklad 47



1-ftalamido-2-hydroxy-3-1-H-imidazol-propan (z přípravného příkladu 46) (0,6 mg) byl rozpuštěn v ethanolu a bylo přidáno 5 ml hydrátu hydrazinu. Reakční směs byla 3 h refluxována. Reakční směs byla ochlazená na laboratorní teplotu a výsledný precipitát byl zfiltrován. Filtrát byl odpařen do sucha. Cílem bylo získat uvedený produkt, který byl používán bez dalšího přečištění.

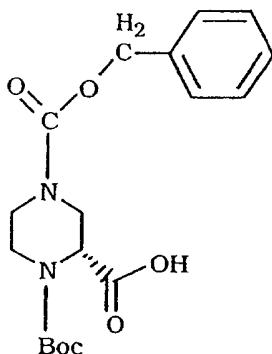
Přípravný příklad 48



1-amino-2-hydroxy-3-1-H-imidazol-propan (z přípravného příkladu 47) (2,2 mmol) byl přidán do roztoku Boc-anhydridu (přípravný příklad 44) (0,57 mg, 2,2 mmol) v 10 ml dichlormethanu a byl míchán pod dusíkem. Po 1 h bylo přidáno dalších 0,15 mg Boc-anhydridu a ukončení reakce bylo monitorováno pomocí tlc, jako eluční systém byl použit 10% methanol/dichlormethan. Poté, co byla reakce ukončena (~1 h), bylo do reakční směsi přidáno 0,85 ml (6,6 mmol) cyklohexylisokyanátu a reakční směs byla 1 h míchána. Reakční směs byla přelita do solanky a extrahována dichlormethanem (3 x). Dichlormethanové vrstvy byly spojeny, vysušeny přes MgSO_4 , zfiltrovány a odpařeny do sucha. Zbytek byl chromatografován na

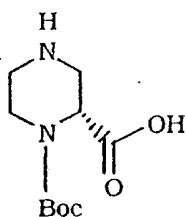
silikagelu s použitím 5% roztoku methanol/dichlormethan s cílem získat 0,487 mg čisté výše uvedené sloučeniny ve formě pevné látky.

Přípravný příklad 49



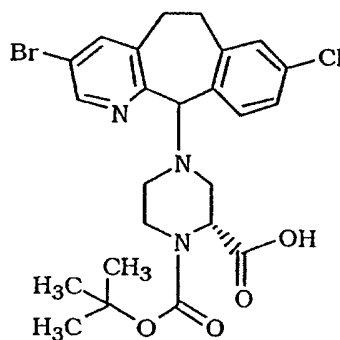
Sůl kyseliny 2-karboxy-piperazin-dikafrosulfonové (přípravný příklad 42) (17,85 mg, 30 mmol) byla rozpuštěna ve 180 ml destilované vody. Byl přidán dioxan (180 ml) a pomocí 50% NaOH bylo pH upraveno na hodnotu 11,0. Reakční směs byla ochlazena na teplotu 0 až 5 °C v lázni led-MeOH a v průběhu 30 až 45 min. byl přidáván roztok benzylochormravenčanu (4,28 ml, 30 mmol) v 80 ml dioxanu. Během této doby byla reakční směs míchána při teplotě 0 až 5 °C a pH bylo pomocí 50% NaOH udržováno na hodnotě 10,5 až 11,0. Po ukončení přidávání pokračovalo míchání ještě 1 h. Reakční směs byla poté odpařena do sucha (aby byla zbavena dioxanu pro extrakci). Zbytek byl rozpuštěn ve 180 ml destilované vody a pH bylo pomalu upravováno pomocí 1 N HCl na hodnotu 4,0. Vodný roztok byl promyt 3 x 180 ml ethylacetátu. (Ethylacetát byl vysušen přes MgSO₄, zfiltrován a odpařen s cílem získat N,N-di-CBZ-2-karboxy-piperazin a byl uložen). pH vodné vrstvy, která obsahuje žádoucí produkt, bylo upraveno pomocí 50% NaOH na hodnotu 10,5 až 11,0 a poté byl přidán pevný di-terc.-butylbikarbonát (7,86 mg, 36 mmol). Směs byla míchána a současně bylo pH udržováno pomocí 50% NaOH na hodnotě 10,5 až 11. Po 1 h bylo pH stabilizováno. Po ukončení reakce byla reakční směs promyta 2 x 180 ml Et₂O. Vodná vrstva byla ochlazena v ledové lázni a pH bylo upraveno pomocí 1 N HCl na hodnotu 2,0 (pomalu). Produkt byl extrahován 3 x 200 ml ethylacetátu, byl vysušen přes MgSO₄, zfiltrován a odpařen. Cílem bylo získat 9,68 mg (88 %) čistého produktu ve formě bílé pevné látky.

Přípravný příklad 50

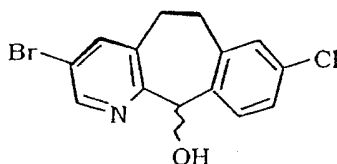


4-N-CBZ-1N-Boc-2-karboxy-piperazin (přípravný příklad 49) (9,6 mg, 26,3 mmol) byl rozpuštěn ve 100 ml čistého ethanolu v hydrogenační baňce. Baňka byla probublána dusíkem a byly přidány 3 mg 10% Pd/C (50 hmotn.% ve vodě). Směs byla hydrogenována při tlaku vodíku 55 psi po dobu 18 h. Po 18 h byl získán v reakční směsi precipitát. Byla provedena tlc (30% MeOH/NH₃/CH₂Cl₂). Reakční směs byla zfiltrována přes vrstvu Celitu a ta pak byla promyta EtOH a destilovanou vodou. Filtrát byl odpařen na ~1/3 objemu (aby byl odstraněn EtOH) a bylo přidáno 200 ml destilované vody. Vodná vrstva byla třikrát extrahována ethylacetátem (ethylacetátová vrstva obsahovala čistý N,N-di-Boc-2-karboxy-piperazin, který byl uchován). Vodná vrstva byla odpařena do sucha a z methanolu byla odpařena dvakrát. Cílem bylo získat 3,98 mg (17,37 mmol) čistého produktu.

Přípravný příklad 51



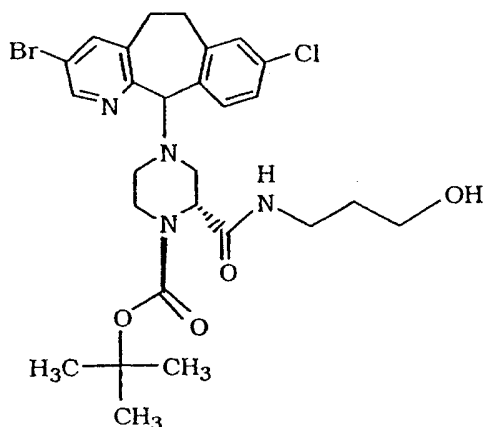
Tricyklický alkohol (přípravný příklad 40 ve WO 95/10 516)



(5,6 mg, 17,33 mmol) byl rozpuštěn v 56 ml dichlormethanu a za stálého míchání pod atmosférou suchého dusíku bylo přidáno 2,46 ml thionylchloridu. Po 5 h byla provedena tlc (aliquotní podíl reakční směsi byl přidán k 1 N NaOH, směs byla smíchána s dichlormethanem, dichlormethanová vrstva byla podrobena tlc s použitím eluentu 50% EtOAc/hexan). Směs byla odpařena za vzniku gumy, která byla dvakrát odpařena ze suchého toluenu a jednou z dichlormethanu. Cílem bylo získat 11-chloroderiváty ve formě pěnové pevné látky, která byla používána bez dalšího přečištění. Výsledná 11-chlorotricyklická sloučenina byla rozpuštěna ve 100 ml suchého DMF, byl přidán 1N-Boc-2-karboxy-piperazin (přípravný příklad 50) (3,98 mg), následoval přídavek 12,11 ml triethylaminu a směs byla míchána při laboratorní teplotě pod atmosférou dusíku. Po 24 h byl DMF odpařen, zbytek byl rozpuštěn ve 200 ml ethylacetátu a byl promyt solankou.

Solanková vrstva byla dvakrát promyta ethylacetátem, ethylacetátové vrstvy byly spojeny, vysušeny přes síran hořečnatý, zfiltrvány a odpařeny za vzniku pěnové pevné látky. Pevná látka byla chromatografována na koloně silikagelu 1 1/2'' x 14'', eluce byla provedena 2 l 0,4% 7 N MeOH/NH₃:CH₂Cl₂, 6 l 0,5% 7 N MeOH/NH₃:CH₂Cl₂, 2 l 0,65% 7 N MeOH/NH₃:CH₂Cl₂, 2 l 0,8% 7 N MeOH/NH₃:CH₂Cl₂, 4 l 1% 7 N MeOH/NH₃:CH₂Cl₂, 2 l 3% 2 N MeOH/NH₃:CH₂Cl₂, 2 l 5% 2 N MeOH/NH₃:CH₂Cl₂, 2 l 10% 2 N MeOH/NH₃:CH₂Cl₂, 2 l 15% 2 N MeOH/NH₃:CH₂Cl₂, 4 l 20% 2 N MeOH/NH₃:CH₂Cl₂. Cílem bylo získat 4,63 mg konečného produktu.

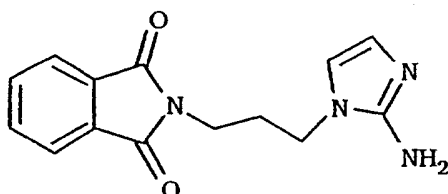
Přípravný příklad 52



Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 51 (1 mg, 1,86 mmol) byla rozpuštěna v 50 ml DMF a byly přidány 1-amino-3-propanol (0,214 ml, 1,5 eq.), DEC (0,71 mg, 2 eq.), HOBt (0,5 mg, 2 eq.) a N-methyl-morfolin (1,02 ml, 5 eq.). Reakční směs byla míchána 18 h.

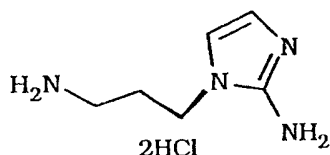
Reakční směs byla přidána do solanky a produkt byl 3x extrahován ethylacetátem s cílem získat surový olej. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku a produkt byl přečištěn chromatografií na silikagelu s použitím 20% až 50% roztoku ethylacetát/hexan. Frakce obsahující produkt byly spojeny a bylo získáno 0,67 mg (60%) výše uvedené čisté sloučeniny.

Přípravný příklad 53



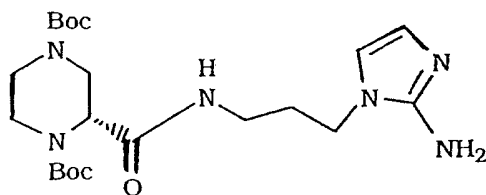
2-aminoimidazol (8 g, 60 mmol) byl rozpuštěn ve 200 ml DMF a byl ochlazen v ledové lázni. Poté byla po částech přidávána 60% olejová disperze hydridu sodného (2,4 g, 60 mmol) a reakční směs byla 1 h míchána. Byl přidán N-(3-bromopropyl)-ftalmimid (16 g, 74 mmol) a reakční směs byla míchána 1/2 h při teplotě 0 °C, 1 h při laboratorní teplotě a poté 1 h při teplotě 85 °C. Reakční směs byla ochlazená na laboratorní teplotu, byla přidána do solanky a extrahována ethylacetátem. Cílem bylo získat surový produkt, který byl přečištěn chromatografií v kolonovém uspořádání s použitím 2% roztoku methanol/methylenchlorid s cílem získat 4,88 mg výše uvedené sloučeniny.

Přípravný příklad 54



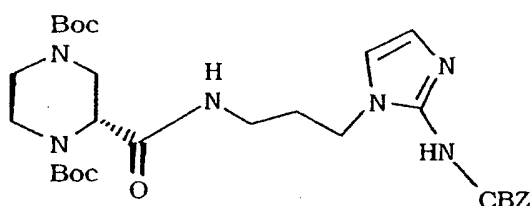
0,5 mg 1-ftalamidopropyl-2-aminoimidazolu (z přípravného příkladu 53) bylo refluxováno 6 h ve 20 ml 6 N HCl. Směs byla promyta ethylacetátem a vodná vrstva byla odpařena do sucha za vzniku 0,45 g uvedeného produktu.

Přípravný příklad 55



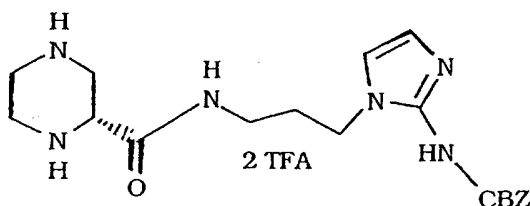
1-aminopropyl-2-aminoimidazol (přípravný příklad 54) (0,25 mg) a N,N-di-butoxykarbonyl-2-R-karboxyl-piperazin (z přípravného příkladu 43) (0,32 mg) byly rozpuštěny v 10 ml DMF. Byl přidán DEC (0,2 mg), 1-hydroxybenzotriazol (0,135 mg) a N-methylmorfolin (0,54 ml) a reakční směs byla 5 h míchána. Reakce byla přelita do solanky a extrahována dichlormethanem s cílem získat po chromatografii na silikagelu s použitím 2% až 10% roztoku methanol/dichlormethan 0,43 mg uvedeného produktu FABMS M+1 = 453.3.

Přípravný příklad 56



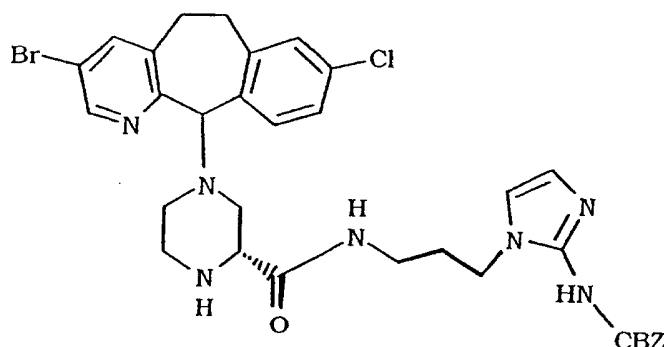
1-aminopropyl-2-aminoimidazolyl-N1,N4-di-terc.-butyl-1,2(R)-piperazindikarboxamid (přípravný příklad 55) (0,38 mg) byl rozpuštěn ve 20 ml dichlormethanu a 0,24 ml triethylaminu. Byl přidán benzyloxykarbonyl-N-hydroxysukcinimid (0,22 mg) a reakční směs byla míchána 18 h při laboratorní teplotě. Reakční směs byla promyta solankou a chromatografována na silikagelové koloně s elucí ethylacetátem. Cílem bylo získat 0,39 mg uvedené sloučeniny. FABMS M+1=587.3.

Přípravný příklad 57



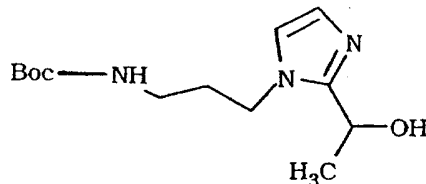
1-benzyloxykarbonylaminopropyl-2-aminoimidazolyl-N1,N4-di-terc.-butyl-1,2(R)-piperazindikarboxamid (přípravný příklad 56) (0,4 mg) byl rozpuštěn ve 3 ml dichlormethanu a byl přidán 1 ml kyseliny trifluoroctové. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 3 h. Reakční směs byla poté odpařena do sucha s cílem získat čistý výše uvedený produkt.

Přípravný příklad 58



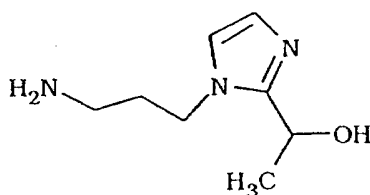
1-benzyloxykarbonylamino-2-aminoimidazol-1,2(R)-piperazindikarboxamid (přípravný příklad 57) byl rozpuštěn v 50 ml dimethylformamidu a 0,46 ml triethylaminu. Byl přidán 3-brom-8,11-dichlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyridin (171 mg) a reakční směs byla míchána po dobu 24 h. Reakční směs byla přidána k solance a extrahována dichlormethanem s cílem získat po chromatografii na silikagelu s elucí roztokem methanol/dichlormethan 82 mg čistého výše uvedeného produktu. FABMS ($M+1$)=694.

Přípravný příklad 59



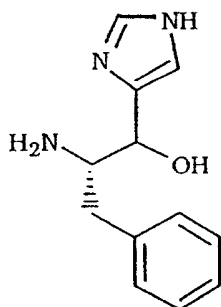
1-terc.-butoxykarbonylamino-2-aminoimidazol (0,991 mg, 4,4 mmol) byl rozpuštěn ve 25 ml suchého THF a roztok byl ochlazen na -78°C . Poté byl přikapán 2,5 M roztok n-butyllithia (3,88 ml, 9,68 mmol) v cyklohexanu a reakční směs byla míchána 1/2 h. Byl přidán acetaldehyd (0,49 ml, 8,8 mmol) a reakce byla míchána 1/2 h. Reakční směs byla ponechána, aby se ohřála na laboratorní teplotu. Reakce byla zředěna ethylacetátem a promyta solankou. Ethylacetátová vrstva byla odpařena s cílem získat gumu, která byla chromatografována na silikagelu. Bylo získáno 0,54 mg výše uvedeného produktu. ($MH^{+} = 170$).

Přípravný příklad 60



1-terc.-butoxykarbonylaminopropyl-2-hydroxyethylimidazol (přípravný příklad 59) (0,51 mg) byl rozpuštěn v kyselině trifluoroctové a byl míchán 3 až 4 h. Směs byla odpařena do sucha a byla získána čistá TFA sůl výše uvedené sloučeniny.

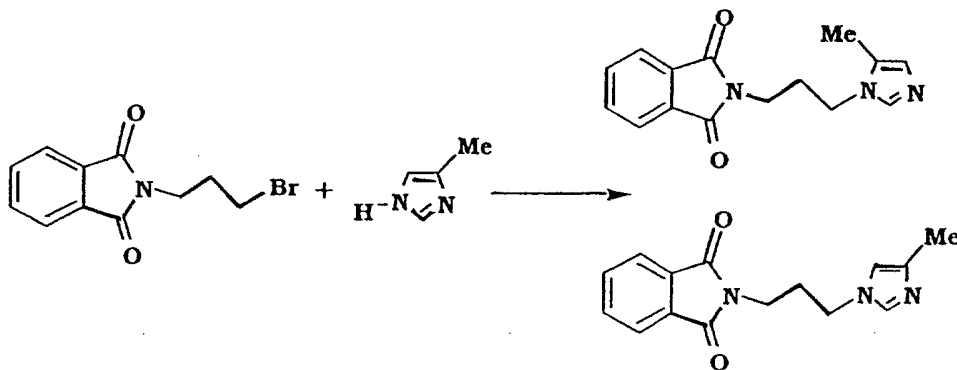
Přípravný příklad 61



1-N-trityl-4-jodoimidazol (1,91 mg) byl rozpuštěn ve 20 ml dichlormethanu a za stálého míchání bylo přidáno 1,46 ml ethylmagnesiumbromidu. Po 15 min. byl přidán aldehyd N-Boc-fenylalaninu (0,5 mg) a reakční směs byla míchána 18 h. Reakční směs byla promyta nasyceným roztokem chloridu amonného, vysušena přes síran hořečnatý a chromatografována na silikagelu s cílem získat 0,8 mg meziprojektu blokováného produktu. FAMBS (M+1) = 561. Ten byl poté podroben působení 4 M HCl/dioxan po dobu 18 h. Směs byla odpařena do sucha, rozpuštěna v destilované vodě a promyta ethylacetátem. Vodná vrstva byla odpařena s cílem získat čistý výše uvedený produkt. (MH⁺ = 218).

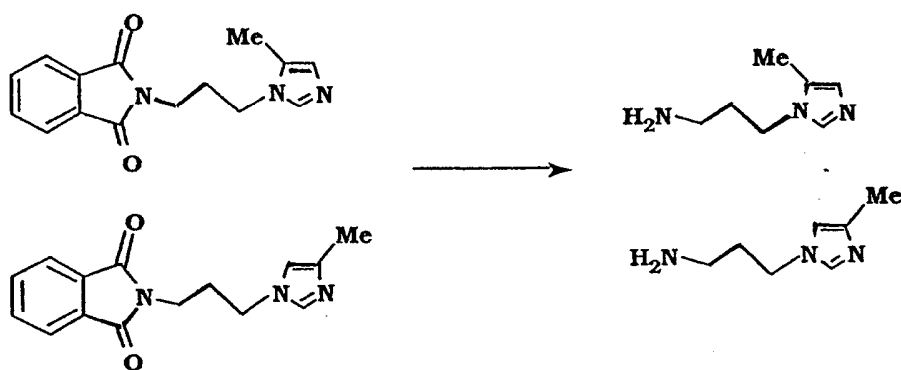
Přípravný příklad 62

Krok A



Směs N-(3-bromopropyl)ftalimidu (12,3 g, 46 mmol), 4-methylimidazolu (3,78 g, 46 mmol), hydridu sodného (60% v minerálním oleji, 1,84 g, 46 mmol) a bezvodého DMF (50 ml) byla míchána při teplotě 25 až 70 °C přes noc a pod dusíkem. Směs byla zahuštěna za vakua za vzniku zbytku, který byl naředěn dichlormethanem, zfiltrován, zahuštěn za vakua a přečištěn středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 1% roztoku MeOH- CH_2Cl_2 nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě oleje (8,04 g, 65%, $\text{MH}^+ = 270$).

Krok B



Do roztoku sloučeniny uvedené v kroku A (8,02 g, 29,8 mmol) rozpuštěné v čistém ethanolu (150 ml) byl přidán monohydrát hydrazinu (15 ml) a směs byla refluxována 12 h pod dusíkem. Směs byla zředěna dichlormethanem, zfiltrována a zahuštěna za vakua. Zbytek byl přečištěn středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 5% roztoku MeOH- CH_2Cl_2 nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě oleje (2,95 g, 71%, $\text{MH}^+ = 140$).

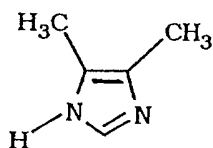
Přípravné příklady 63 až 67

Aminy (Produkt) uvedené v tab. 3 byly připraveny stejným postupem jako je uveden v přípravném příkladu 62, ale s tím rozdílem, že v kroku A byl místo 4-methylimidazolu použit substituovaný imidazol uvedený níže v tab. 3.

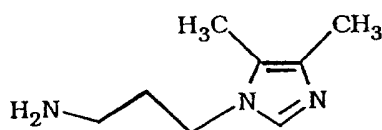
Tabulka 3

Přip. př.	Imidazol	Produkt	MH ⁺	Výtěž. (%)
63			154	70
64			154	60
65			154	68
66			140	46
66.1			---	88
		MH ⁺ 266.1657		

Přípravný příklad 67



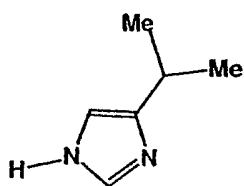
V případě, že bude postupováno podle postupu uvedeného v přípravném příkladu 62 s tím rozdílem, že místo 4-methylimidazolu z kroku A bude použit imidazol



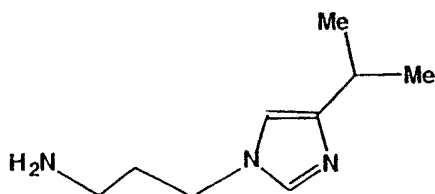
měl by být získán amin.

Přípravný příklad 67.1

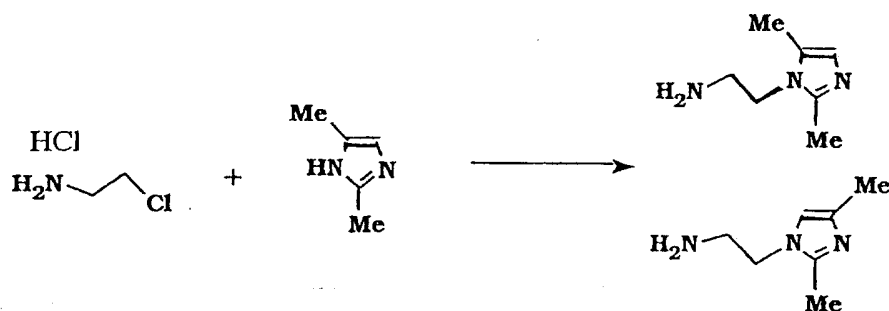
V případě, že bude postupováno podle postupu uvedeného v přípravném příkladu 62, s tím rozdílem, že místo 4-methylimidazolu z kroku A bude použit imidazol



by měl být získán amin.



Přípravný příklad 68



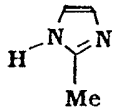
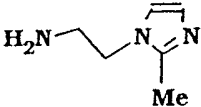
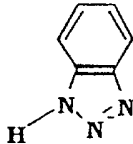
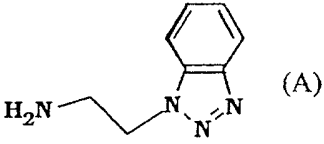
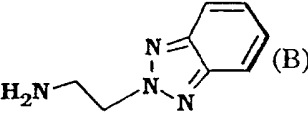
Směs hydrochloridu 2-chlorethylaminu (7,66 g, 66 mmol), 2,4-dimethylimidazolu (5,88 g, 61 mmol), tetrabutylamoniumsulfátu (0,83 g, 2,5 mmol), pevného NaOH (8,81 g, 220 mmol) a bezvodého acetonitrilu (80 ml) byla míchána 48 h pod refluxem a pod atmosférou dusíku. Směs byla zfiltrována, zahuštěna za vakua a přečištěna středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 2% roztoku MeOH-CH₂Cl₂ nasyceného vodným hydroxidem amonným. Cílem bylo získat výše uvedenou sloučeninu ve formě oleje (10,7 g, 100%, MH⁺ = 140).

Přípravné příklady 69 až 73

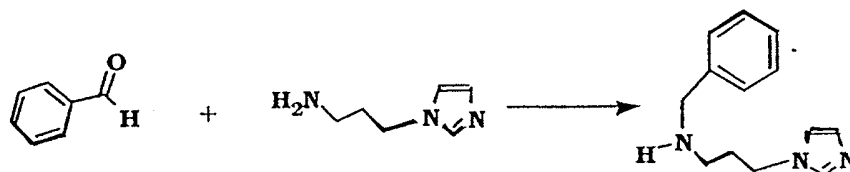
Aminy (Produkt) uvedené v tab. 4 byly připraveny podle postupu uvedeného v přípravném příkladu 68, ale s tím rozdílem, že místo 2,4-dimethylimidazolu byl použit substituovaný imidazol nebo triazol uvedený níže v tab. 4.

Tabulka 4

Příp. př.	Imidazol	Produkt	MH ⁺	Výtěž. (%)
69			126	75
70			112	65
71			176	55

72			126	53
73		 (A)  (B)	(A): 163 (B): 163	(A): 60 (B): 40

Přípravný příklad 74

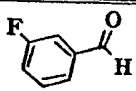
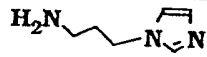
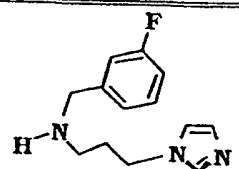
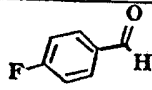
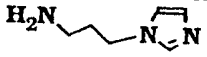
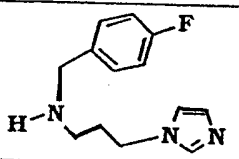
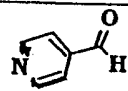
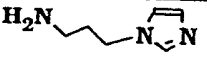
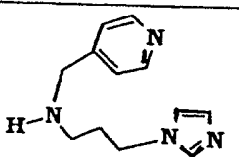
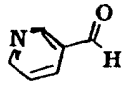
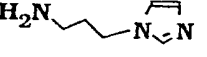
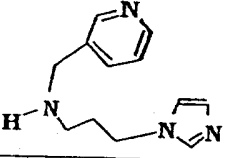
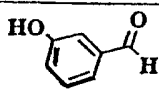
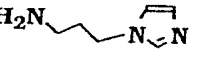
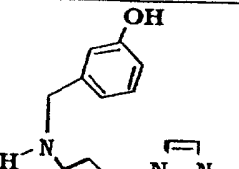
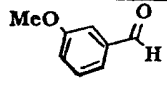
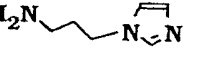
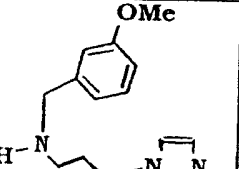
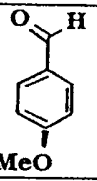
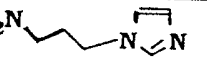
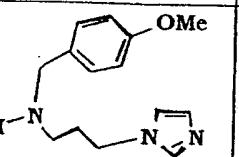
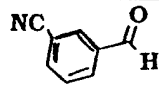
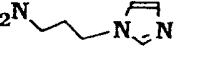
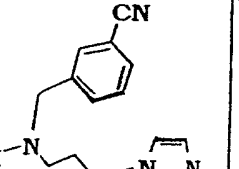
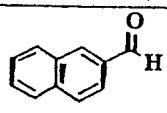
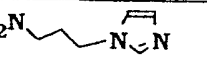
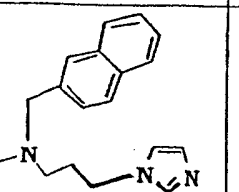


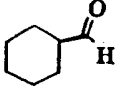
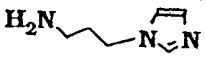
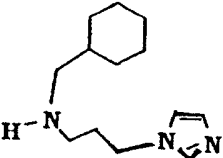
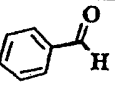
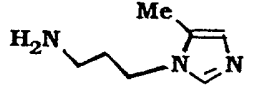
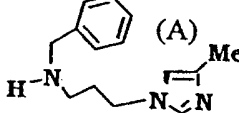
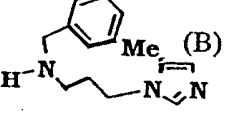
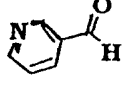
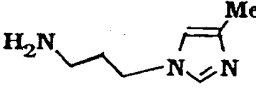
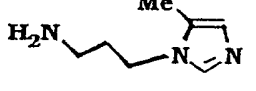
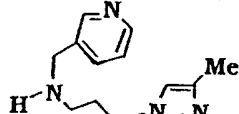
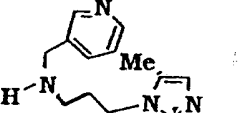
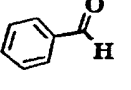
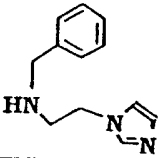
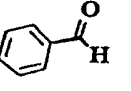
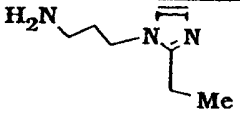
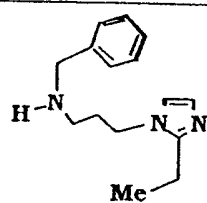
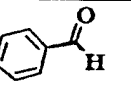
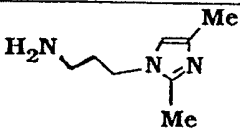
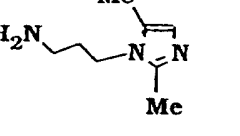
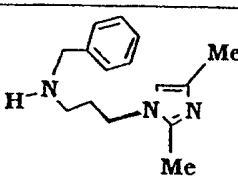
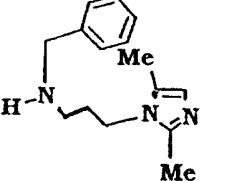
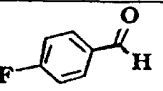
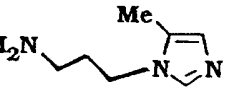
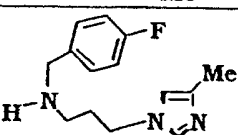
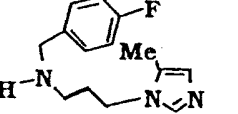
Směs 1-(3-aminopropyl)imidazolu (37,1 g, 297 mmol), benzaldehydu (30 g, 283 mmol), 3Å molekulových sít (50 g), octanu sodného (24,1 g, 283 mmol) a bezvodého methanolu (700 ml) byla míchána pod dusíkem při laboratorní teplotě přes noc. Směs byla ochlazena na teplotu 0 °C a v průběhu 1 h byl po částech přidáván tetrahydroboritan sodný (10,9 g, 288 mmol). Směs byla míchána 3 h při laboratorní teplotě. Směs byla zfiltrována přes celit, promyta methanolem a zahuštěna za vakua za vzniku zbytku, který byl zředěn dichlormethanem a promyt 10% vodným roztokem hydroxidu sodného. Organické fáze byly promyty solankou, vysušeny přes bezvodý síran hořečnatý, zfiltrovány a zahuštěny za vakua. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě světle žlutého oleje (56,3 g, 92%, $MH^+ = 216$).

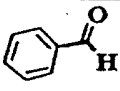
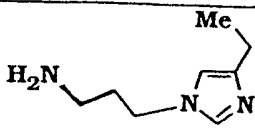
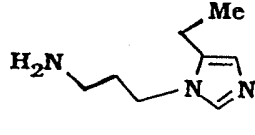
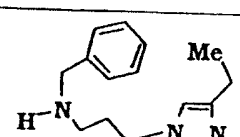
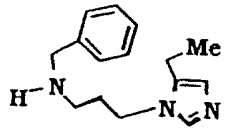
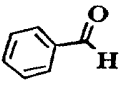
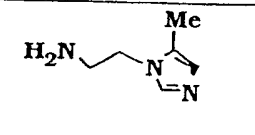
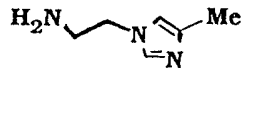
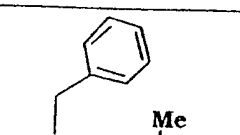
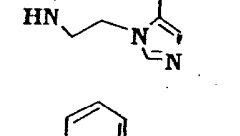
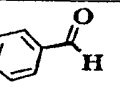
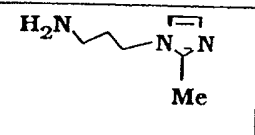
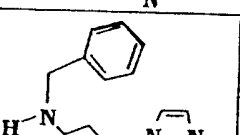
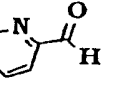
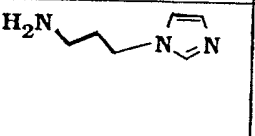
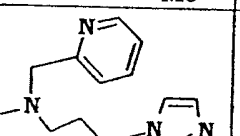
Přípravné příklady 75 až 95

Aminy (Produkt) uvedené v tab. 5 byly získány stejným postupem jako je uveden v přípravném příkladu 74, ale s tím rozdílem, že byly použity aldehyd a imidazolylalkylamin (Imidazol) uvedené v tab. 5.

Tabulka 5

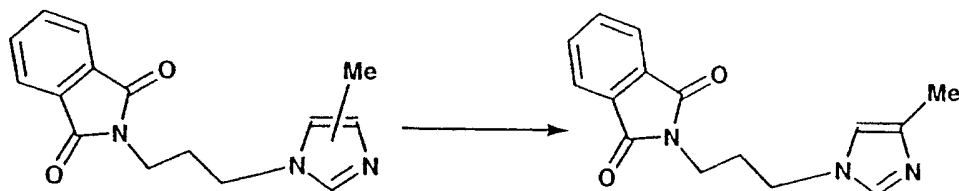
Přip. př.	Aldehyd	Imidazol	Produkt	(%) Výtěž. (MH ⁺)
75				46 (234)
76				91 (234)
77				74 (217)
78				92 (217)
79				98 (232)
80				97 (246)
81				81 (246)
82				68 (241)
83				87 (266)

84				84 (222)
85		 	 	(A): 45 (230) (B): 21 (230)
86		 	 	62 (239)
87				80 (202)
88				63 (244)
89		 	 	86 (244)
90		 	 	83 (248)

91		 	 	20 (244)
93		 	 	44 (216)
94				95 (230)
95				68 (217)

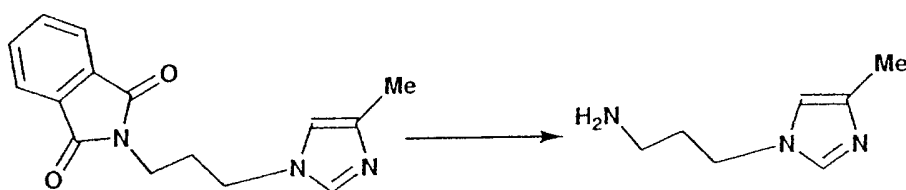
Přípravný příklad 95.1

Krok A



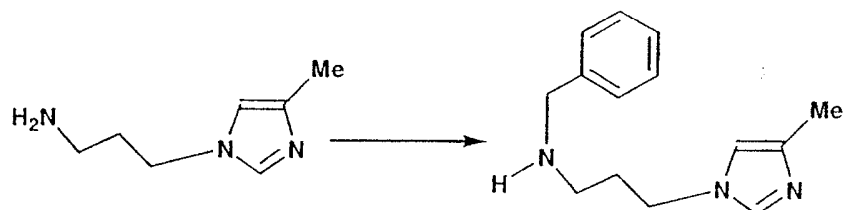
Do roztoku sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 62 krok A (65,7 g) v CH_2Cl_2 (500 ml) ochlazeném na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$ byl přidán tritylchlorid (27,2 g). Výsledná směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a při ní byla míchána 1,5 h. Poté byla bez zahřívání zahuštěna za vakua. Přechištěním středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel, 1:1 aceton-EtOAc) byl získán čistý 4-methyl-isomer (35,02 g, $\text{MH}^+ = 270$).

Krok B



Výše uvedená sloučenina (16,12 g, $MH^+ = 140$) byla získána postupem v podstatě stejným jako je popsán v přípravném příkladu 62 krok B, ale s tím rozdílem, že byl použit čistý produkt 4-methylimidazol z přípravného příkladu 95.1 kroku A (35,02 g).

Krok C



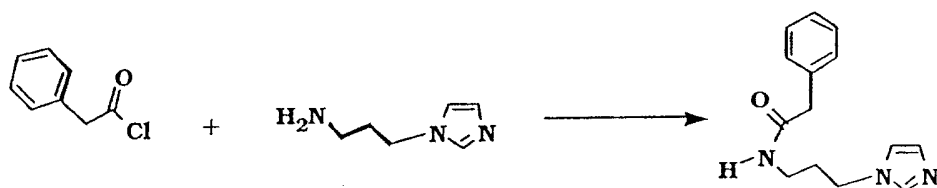
Uvedená sloučenina (18,03 g, $MH^+ = 230$) byla získána postupem v podstatě stejným jako je uveden v přípravném příkladu 74, ale s tím rozdílem, že místo 1-(3-aminopropyl)imidazolu byl použit čistý produkt 4-methylimidazolpropylamin z výše uvedeného přípravného příkladu 95.1 kroku B (16,12 g).

Přípravný příklad 97



Směs sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 82 (0,50 g, 2,1 mmol), čistého ethanolu (50 ml), 30% peroxidu vodíku (vodný) (0,45 ml, 4,4 mmol) a 1 M NaOH (vodný roztok) (4,4 ml, 4,4 mmol) byla míchána při teplotě 50 °C po dobu 12 h. Směs byla zahuštěna za vakua a přečištěna chromatografií (silikagel) s použitím 10% roztoku MeOH-CH₂Cl₂ nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě oleje (0,33 g, 61%, $MH^+ = 259$).

Přípravný příklad 98



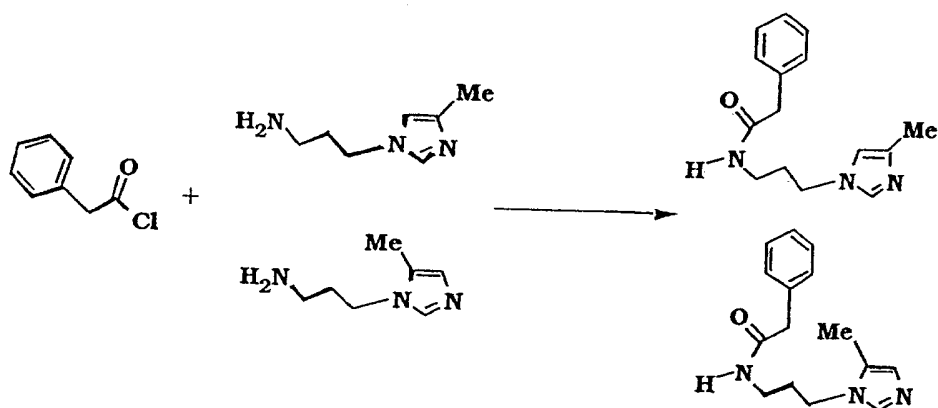
Do ochlazeného (0 °C) roztoku 1-(3-aminopropyl)imidzolu (Aldrich, 1,9 ml, 16 mmol) a triethylaminu (5,6 ml, 40 mmol) rozpuštěného v bezvodém CH_2Cl_2 (20 ml) byl přidán fenylacetylchlorid (2,12 ml, 16 mmol). Směs byla zahřata a míchána při laboratorní teplotě přes noc. Směs byla promyta 1 N vodným roztokem NaOH, vysušena přes bezvodý MgSO_4 a zfiltrována. Roztok byl zahuštěn za vakua a přečištěn kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím systému 2% MeOH–98% CH_2Cl_2 nasyceného vodným hydroxidem sodným. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě oleje (1,8 g, 45%, $\text{MH}^+ = 244$).

Přípravný příklad 99



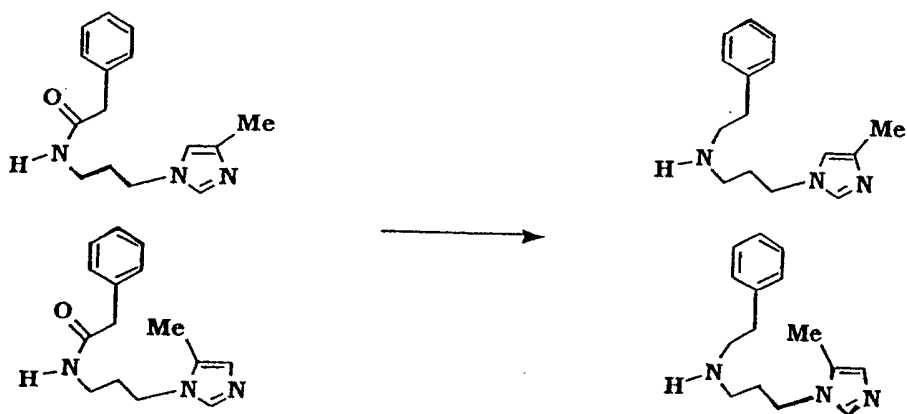
Do refluxovaného roztoku sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 98 (0,51 g, 2,1 mmol) rozpuštěné v bezvodém THF (5 ml) byl přidán komplex boranu a dimethylsulfoxidu (6,3 ml, 2 M v THF, 13 mmol). Po 1 h byla směs ochlazená na laboratorní teplotu a byla míchána přes noc. Byla přikapávána kyselina chlorovodíková (1 N) a to tak dlouho dokud pH reakční směsi nebylo stanoveno jako kyselé (pH papírek). pH směsi bylo upraveno 1 N vodným roztokem NaOH na zásadité, byla extrahována CH_2Cl_2 , vysušena přes bezvodý MgSO_4 a zfiltrována. Roztok byl zahuštěn za vakua a přečištěn kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 2% MeOH–98% CH_2Cl_2 nasyceného vodným roztokem hydroxidu sodného. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě oleje (0,25 g, 52%, $\text{MH}^+ = 230$).

Přípravný příklad 100



Do ochlazeného (0 °C) roztoku sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 62 krok B (0,7 ml, 5 mmol) a triethylaminu (1,7 ml, 12,5 mmol) rozpuštěného v bezvodém CH₂Cl₂ (10 ml) byl přidán fenylacetylchlorid (0,67 ml, 5 mmol). Směs byla zahřáta a míchána při laboratorní teplotě přes noc. Směs byla promyta 1 M HCl (vodný roztok) a pH vodné fáze bylo 1 N vodným roztokem NaOH upraveno na zásadité. Tato fáze byla extrahována CH₂Cl₂, vysušena přes bezvodý MgSO₄ a zfiltrována. Roztok byl zahuštěn za vakua za vzniku výše uvedené sloučeniny ve formě oleje (0,72 g, 56%, MH⁺ = 258).

Přípravný příklad 101

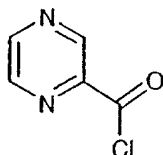


Do refluxovaného roztoku sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 100 (0,66 g, 2,5 mmol) rozpuštěné v bezvodém THF (15 ml) byl přidán komplex boranu a THF (5 ml, 1 M v THF, 5 mmol). Směs byla refluxována 12 h, poté byla ochlazená na laboratorní teplotu a zahuštěna za vakua. Zbytek byl naředěn 1 M HCl a promyt CH₂Cl₂. pH vodné fáze bylo upraveno 50% vodným roztokem NaOH a vodná fáze byla extrahována CH₂Cl₂, vysušena přes bezvodý MgSO₄ a zfiltrována. Roztok byl zahuštěn za vakua a přečištěn preparativní tenkovrstvou chromatografií (silikagel) s použitím 3% MeOH-CH₂Cl₂ nasyceného vodným

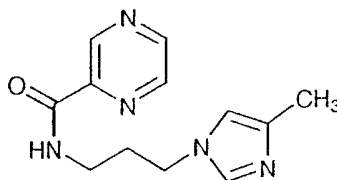
hydroxidem amonným. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě oleje (0,21 g, 35%, $MH^+=244$), která byla přečištěna preparativní chirální chromatografií (kolona Chiralpack AD, 5 cm x 50 cm, průtok 80 ml/min, 5 až 8% IPA-hexan + 0,2% diethylamin).

Přípravný příklad 101.1

Jestliže bylo postupováno podle postupu z přípravného příkladu 100, ale s tím rozdílem, že reagovala sloučenina

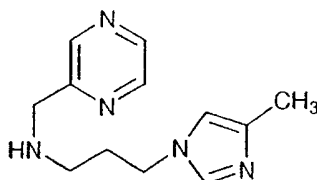


se sloučeninou uvedenou v přípravném příkladě 62 krok B, pak by měl být získán Produkt



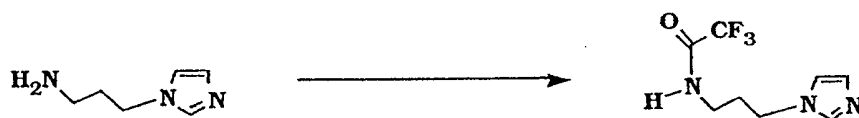
Přípravný příklad 101.2

Jestliže bylo postupováno podle postupu z přípravného příkladu 101, ale s tím rozdílem, že byl použit Produkt z přípravného příkladu 101.1, pak by měl být získán Produkt



Přípravný příklad 102

Krok A



Do ochlazeného (0 °C) roztoku 1-(3-aminopropyl)imidazolu (10 g, 80 mmol) a triethylaminu (17,1 ml, 120 mmol) rozpuštěného v bezvodém CH_2Cl_2 (50 ml) byl přidán anhydrid kyseliny trifluoroctové (12,4 ml, 88 mmol). Směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a

míchána přes noc. Směs byla promyta vodou, vysušena přes bezvodý MgSO_4 , zfiltrována a zahuštěna za vakua za vzniku uvedené sloučeniny ve formě oleje (15,7 g, 88%, $\text{MH}^+ = 222$).

Krok B



Ke sloučenině uvedené v kroku A (0,24 g, 1,1 mmol) rozpuštěné v bezvodém DMF (10 ml) byl přidán pevný hydrid sodný (85 mg, 2,1 mmol, 60% disperze v minerálním oleji). Když bylo uvolňování plynu ukončeno, byl přidán methyljodid (0,1 ml, 1,1 mmol). Směs byla míchána při teplotě 70 °C po dobu 40 min. Výsledná směs byla ochlazená na laboratorní teplotu, zahuštěna za vakua, zředěna CH_2Cl_2 a promyta vodou. Roztok byl vysušen přes bezvodý MgSO_4 , zfiltrován a zahuštěn za vakua za vzniku oleje (0,28 g). Přechištěním preparativní tenkovrstvou chromatografií (silikagel) s použitím 2% MeOH- 98% CH_2Cl_2 nasyceného vodným hydroxidem amonným byla získána sloučenina ve formě žlutého oleje (78 mg, 30%, $\text{MH}^+ = 236$).

Krok C



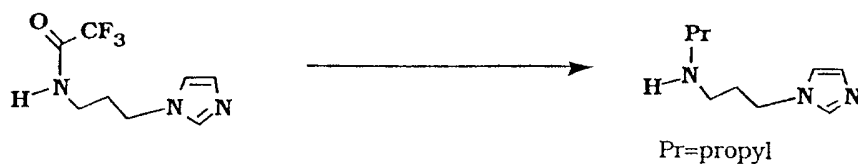
Směs sloučeniny uvedené v kroku B (74 mg, 0,3 mmol) a 20% KOH ve vodě (0,6 ml) byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 15 min. Výsledná směs byla zahuštěna za vakua a přechištěna středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 10% MeOH-90% CH_2Cl_2 nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě oleje (65 mg, 100%, $\text{MH}^+ = 140$).

Přípravný příklad 103



Ethylamin ve formě oleje (893 mg, 43%, $\text{MH}^+ = 154$) byl získán podobným postupem jako byl použit pro přípravu sloučenin uvedených v přípravném příkladu 102 kroky B až C, ale s tím rozdílem, že místo methyljodidu byl použit ethyljodid.

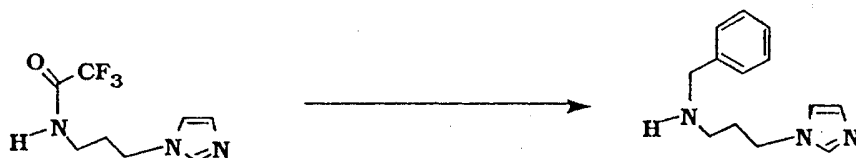
Přípravný příklad 104



Propylamin ve formě oleje (649 mg, 29%, $MH^+ = 168$) byl získán podobným postupem jako byl použit pro přípravu sloučenin uvedených v přípravném příkladu 102 kroky B až C, ale s tím rozdílem, že místo methyljodidu byl použit propyljodid.

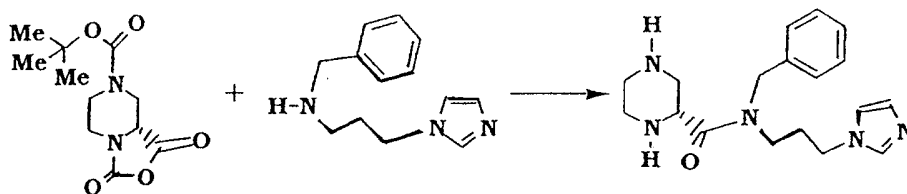
Přípravný příklad 105

(alternativní postup k přípravnému příkladu 74)



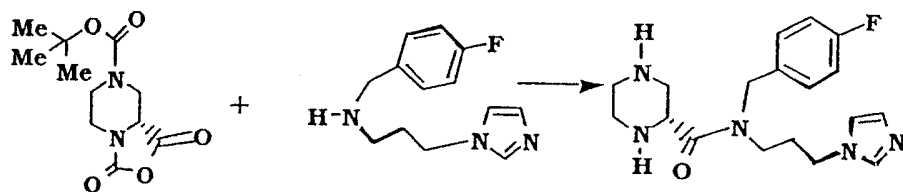
Benzylamin ve formě oleje (1,64 g, 56%, $MH^+ = 216$) byl získán podobným postupem jako byl použit pro přípravu sloučenin uvedených v přípravném příkladu 102 kroky B až C, ale s tím rozdílem, že místo methyljodidu je použit benzylbromid.

Přípravný příklad 106



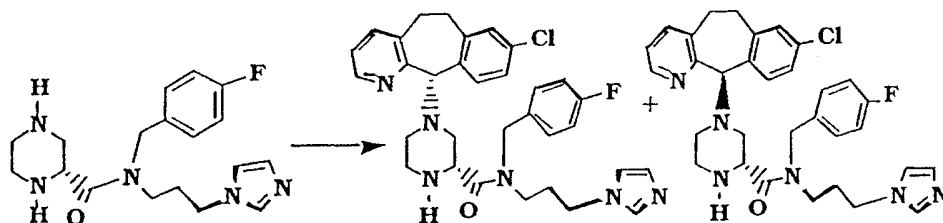
Směs sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 74 (1,34 g, 6,2 mmol), sloučeniny z přípravného příkladu 44 (1,6 g, 6,2 mmol), triethylaminu (1,3 ml, 9,3 mmol) a bezvodého CH_2Cl_2 (10 ml) byla míchána 48 h při laboratorní teplotě. Byla přidána kyselina trifluoroctová (10 ml) a vzniklá směs byla míchána další 1,5 h. Poté byl přikapáván vodný roztok NaOH (1 N), aby byla reakční směs zneutralizována a výsledná směs byla extrahována CH_2Cl_2 . Organická fáze byla vysušena přes bezvodý $MgSO_4$, zfiltrována a zahuštěna za vakua. Byl získán zbytek, který byl přečištěn středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 1% MeOH-99% CH_2Cl_2 nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě oleje (520 mg, 26%, $MH^+ = 328$).

Přípravný příklad 107

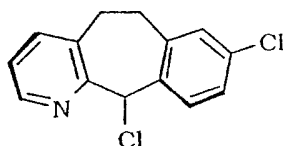


Uvedená sloučenina (0,16 g, 10%, $MH^+ = 346$) byla připravena podle postupu, který je popsán v přípravném příkladu 106, ale s tím rozdílem, že byla použita sloučenina z přípravného příkladu 76.

Přípravný příklad 108

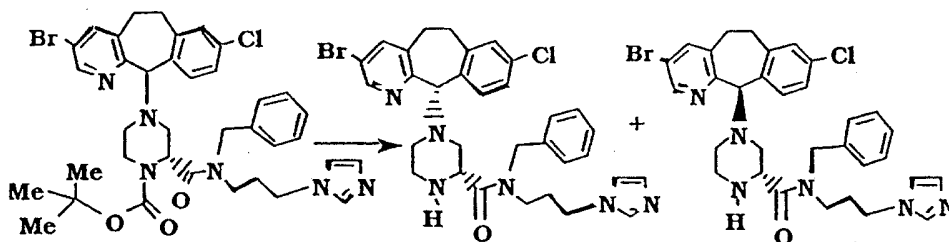


Uvedené sloučeniny byly připraveny podle postupu, který je popsán v přípravném příkladu 110 (níže), ale s tím, že byly použity sloučenina z přípravného příkladu 107 (146 mg, 0,55 mmol) a 8-Cl-tricyklický chlorid (viz přípravný příklad 7 ve WO 95/10 516)



(159 mg, 0,46 mmol). Sloučeniny byly separovány preparativní tenkovrstvou chromatografií (silikagel) s použitím 2% MeOH-CH₂Cl₂ nasyceného vodným hydroxidem amonným: diastereoisomer A (45, 17,1%, $MH^+ = 573$); diastereoisomer B (43 mg, 16,3%, $MH^+ = 573$).

Přípravný příklad 109



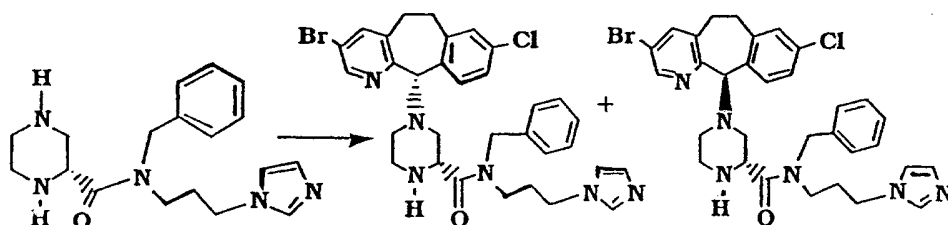
Do roztoku sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 113 (níže) (4,90, 6,7 mmol) rozpuštěné v bezvodém CH_2Cl_2 (25 ml) byla přidána TFA (15 ml). Roztok byl míchán při laboratorní teplotě pod dusíkem po dobu 2 h, poté byl zahuštěn za vakua, zředěn CH_2Cl_2 , promyt nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 a vysušen přes bezvodý MgSO_4 . Směs byla zfiltrována, zahuštěna za vakua a přečištěna středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 2% MeOH - 98% CH_2Cl_2 nasyceného vodným roztokem hydroxidu amonného. Byla získána výše uvedená sloučenina jako směs diastereoisomerů (3,66 g, kvantitativní). Diastereoisomery byly separovány preparativní chirální chromatografií (kolona Chiralpack AD, 5 cm x 50 cm, průtok 80 ml/min., 99,8% MeOH + 0,2% diethylamin) a bylo získáno 1,62 g 11S, 2R-diastereoisomeru A a 1,97 11R, 2R-diastereoisomeru B.

Fyzikálně-chemické údaje pro 11S, 2R-diastereoisomer A: t.t. = 109,3 °C, $\text{MH}^+ = 633$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66,2^\circ$ (3,93 mg/ 2 ml MeOH).

Fyzikálně-chemické údaje pro 11R, 2R-diastereoisomer B: t.t. = 64,5 °C, $\text{MH}^+ = 633$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41,8^\circ$ (4,69 mg/ 2 ml MeOH).

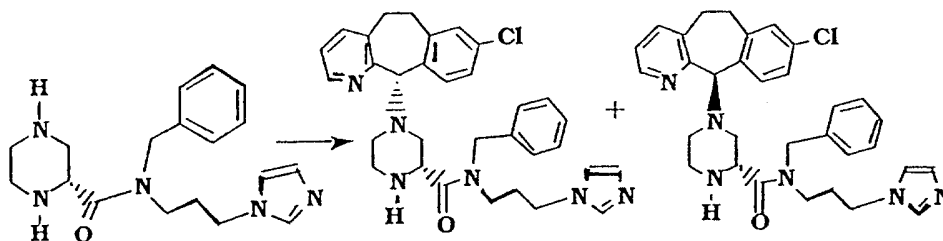
Přípravný příklad 110

(alternativní postup k přípravnému příkladu 109)



Směs sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 106 (510 mg, 1,6 mmol), tricyklického chloridu (sloučenina č. 42.0) (543 mg, 1,6 mmol), triethylaminu (1,1 ml, 7,8 mmol) a CH_2Cl_2 (10 ml) byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zahuštěna za vakua a přečištěna středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 2% MeOH - 98% CH_2Cl_2 nasyceného vodným roztokem hydroxidu amonného. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě světle žluté pevné látky (420 mg, 42%, $\text{MH}^+ = 633$). Diastereoisomery byly separovány preparativní chirální chromatografií (kolona Chiralpack AD, 5 cm x 50 cm, průtok 80 ml/min., 99,8% MeOH + 0,2% diethylamin) a bylo získáno 182 mg diastereoisomeru A a 126 mg diastereoisomeru B.

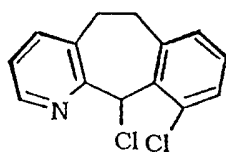
Přípravný příklad 111



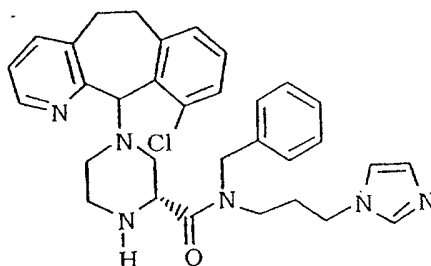
Směs sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 106 (1,93 g, 5,9 mmol), 8-Cl-tricyckického chloridu (viz přípravný příklad 7 ve WO 95/10 516) (1,56 g, 5,9 mmol), triethylaminu (4,1 ml, 29,5 mmol) a CH_2Cl_2 (10 ml) byla míchána 48 h při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zahuštěna za vakua a přečištěna středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 2% MeOH – 98% CH_2Cl_2 nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě světle žluté pevné látky (1,56 g, 49%, $\text{MH}^+=555$). Diastereoismery byly separovány preparativní chirální chromatografií (kolona Chiralpack AD, 5 cm x 50 cm, průtok 80 ml/min, 30% IPA+70% hexan+0,2% diethylamin). Výsledkem byl zisk 0,72 g 11S,2R-diastereoismoru A a 0,57 g 11R,2R-diastereoismoru B.

Přípravný příklad 111.1

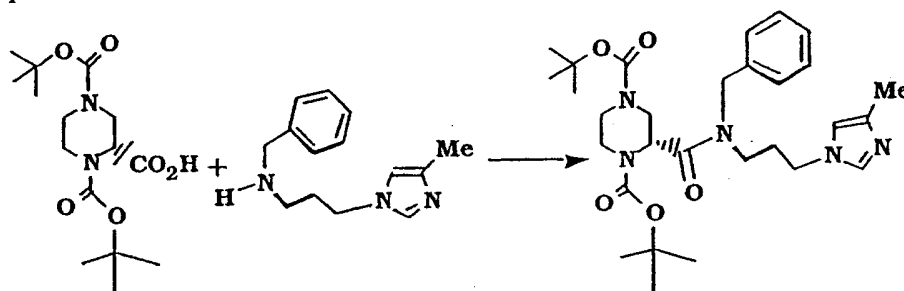
Podle postupu uvedeného v přípravném příkladu 111, ale s tím rozdílem, že byl použit 10-Cl-tricyckický chlorid



byla získána

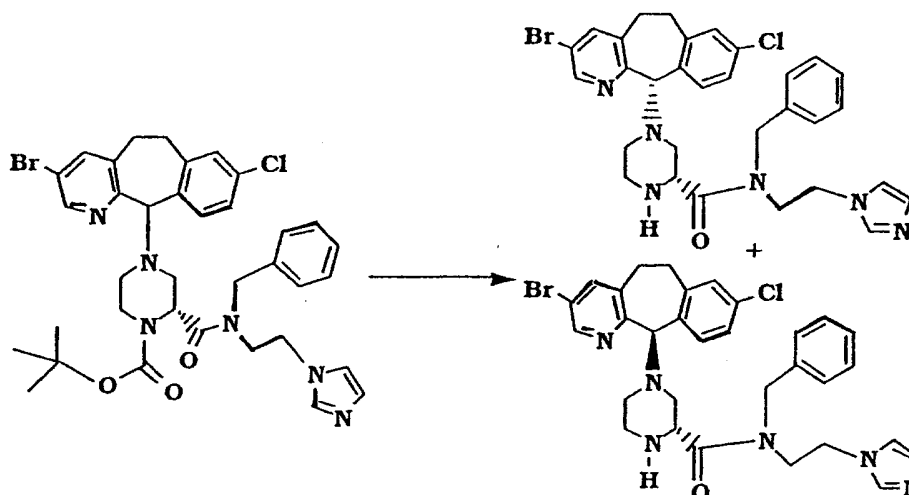


Přípravný příklad 112



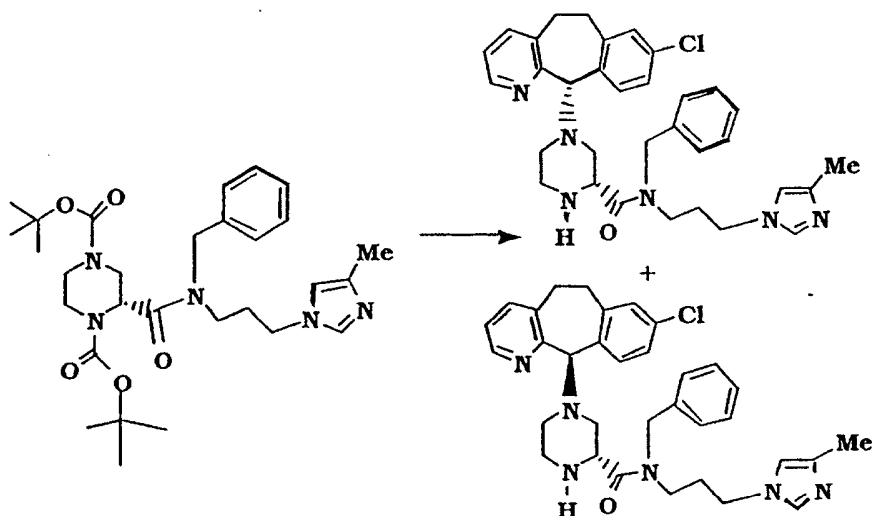
Ke karboxylové kyselině z přípravného příkladu 43 (2 g, 6 mmol) byly přidány HOBT (0,82 g, 6,1 mmol), DEC (1,2 g, 6,0 mmol), sloučenina uvedená v přípravném příkladu 85 (1,39 g, 6,1 mmol) izolovaná preparativní chirální chromatografií (kolona Chiralpack AD, 5 cm x 50 cm, průtok 80 ml/min., 8% IPA + 92% hexan + 0,2% diethylamin), NMM (1,7 ml, 15,5 mmol) a bezvodý DMF (60 ml). Směs byla míchána pod dusíkem při laboratorní teplotě přes noc. Směs byla zahuštěna za vakua, zředěna CH_2Cl_2 a promyta NaOH (vodný roztok). Organická fáze byla vysušena přes bezvodý Na_2SO_4 , zfiltrována a zahuštěna za vakua. Zbytek byl přečištěn středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 2 až 15% roztoku $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ nasyceného vodným hydroxidem amonným. Výsledkem bylo získání výše uvedené sloučeniny (1,8 g, 55%, $\text{MH} = 542$).

Přípravný příklad 113



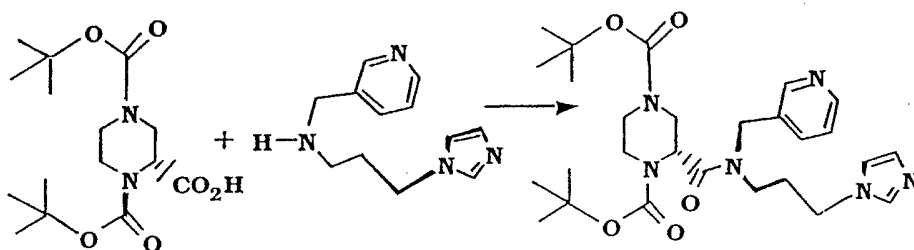
Použitím postupu popsaného v přípravném příkladu 109, ale s tím rozdílem, že byla použita sloučenina uvedená níže v příkladu 126, byly připraveny a separovány sloučeniny: 11S, 2R(-)-diastereoisomer A: 25,4% výtěžek, $\text{MH}^+ = 619$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -46,7^\circ$ (1,86 mg/2 ml MeOH); 11R, 2R(-)-diastereoisomer B: 21,1% výtěžek, $\text{MH}^+ = 619$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23,0^\circ$ (2,6 mg/2 ml MeOH).

Přípravný příklad 114



Do roztoku sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 112 (1,8, 3,33 mmol) rozpuštěné v bezvodém CH_2Cl_2 (5 ml) byla přidána TFA (5 ml). Roztok byl míchán při laboratorní teplotě pod dusíkem přes noc, zahuštěn za vakua a zředěn DMF (10 ml). K tomuto byl přidán 8-Cl-tricyklický chlorid (562 mg, 1,1 mmol) a triethylamin (10 ml) a roztok byl míchán 48 h při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zahuštěna za vakua, zředěna CH_2Cl_2 , promyta nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 a vysušena přes bezvodý MgSO_4 . Po filtraci a zahuštění za vakua byl zbytek přečištěn středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 3 až 10% MeOH -98% CH_2Cl_2 nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byly získány uvedené sloučeniny (11S, 2R-diastereoisomer A: 152 mg, 27 %, $\text{MH}^+=569$ a 11R, 2R-diastereoisomer B, 316 mg, 56 %, $\text{MH}^+=569$).

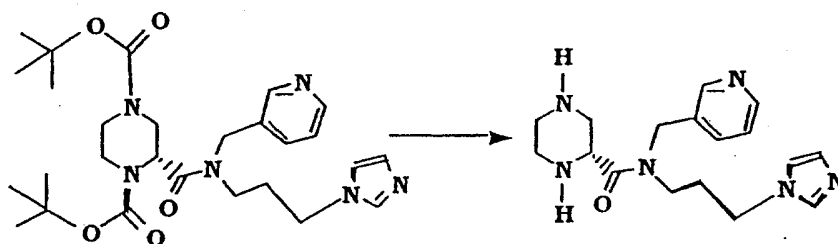
Přípravný příklad 115



Ke sloučenině z přípravného příkladu 43 (2,64 g, 8,0 mmol) byly přidány HOBt (1,26 g, 9,3 mmol), DEC (1,79 g, 9,3 mmol), sloučenina z přípravného příkladu 78 (1,44 g, 6,7 mmol), NMM (1,5 ml, 13,6 mmol) a bezvodý DMF (10 ml). Směs byla míchána při laboratorní teplotě pod dusíkem přes noc. Směs byla zahuštěna za vakua, zředěna CH_2Cl_2 a promyta NaOH (vodný

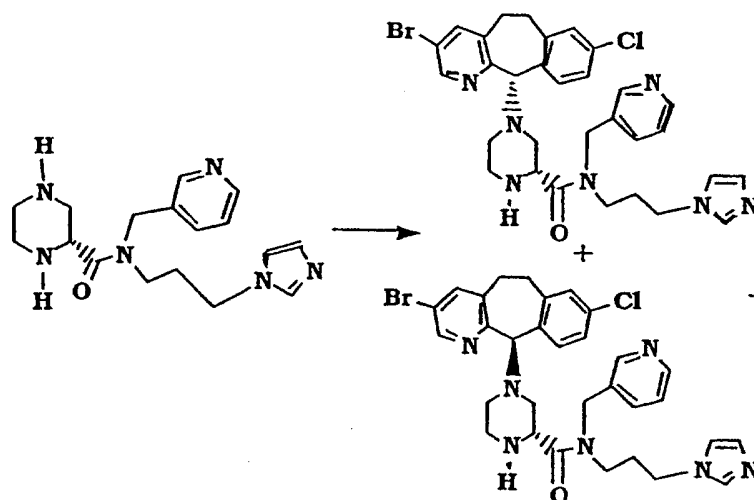
roztok). Organická fáze byla vysušena přes bezvodý Na_2SO_4 , zfiltrována a zahuštěna za vakua. Zbytek byl přečištěn středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 1% roztoku $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ nasyceného vodným roztokem hydroxidu amonného. Byla získána výše uvedená sloučenina (0,94 g, 27%, $\text{MH}^+=529$).

Přípravný příklad 116



Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 115 (0,73 g, 1,38 mmol) a bezvodý CH_2Cl_2 (5 ml) byly míchány 48 h při laboratorní teplotě. Byla přidána kyselina trifluoroctová (2 ml) a vzniklá směs byla míchána další 1,5 h. Poté byl přikapáván vodný roztok NaOH (1 N), aby byla reakční směs zneutralizována a výsledná směs byla extrahována CH_2Cl_2 . Organická fáze byla vysušena přes bezvodý MgSO_4 , zfiltrována a zahuštěna za vakua. Byl získán zbytek, který byl přečištěn středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 5-15% roztoku $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byla získána sloučenina ve formě oleje (346 mg, 76%, $\text{MH}^+=329$).

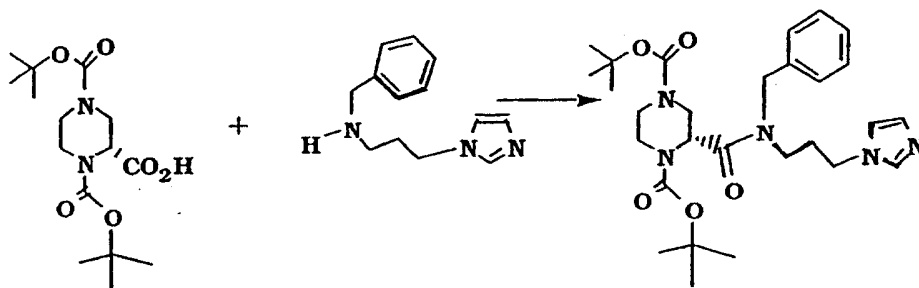
Přípravný příklad 117



Použitím postupu, který byl popsán pro přípravný příklad 110, ale s tím rozdílem, že byla použita sloučenina uvedená v přípravném příkladu 116 (343 mg, 1 mmol) a tricyklický chlorid

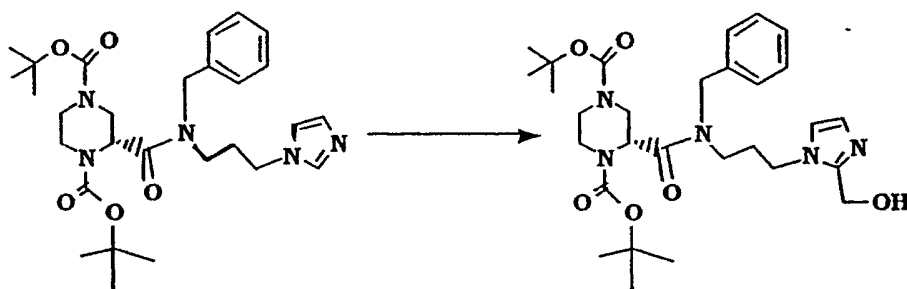
(sloučenina č. 42.0) (718 mg, 2 mmol), byly připraveny a separovány uvedené sloučeniny: 11S,2R-diastereoisomer A: 135 mg, 29%, $MH^+ = 634$; 11R,2R-diastereoisomer B: 126 mg, 27%, $MH^+ = 634$.

Přípravný příklad 118



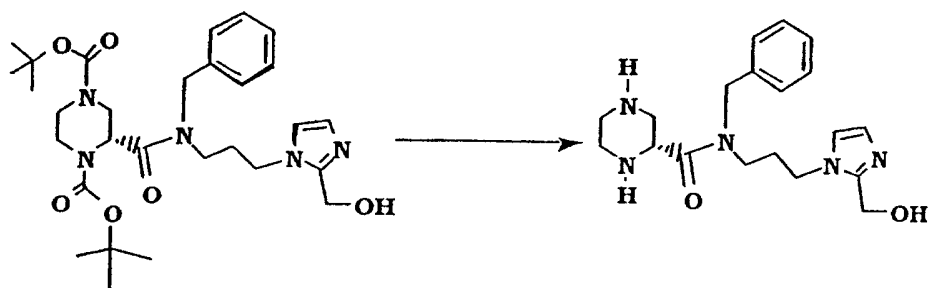
Ke karboxylové kyselině z přípravného příkladu 43 (7,26 g, 22 mmol) byly přidány HOBT (3,92 g, 29 mmol), DEC (5,49 g, 29 mmol), sloučenina uvedená v přípravném příkladu 74 (4,73 g, 22 mmol), NMM (4,84 ml, 44 mmol) a bezvodý DMF (35 ml). Směs byla míchána pod dusíkem při laboratorní teplotě přes noc. Směs byla zahuštěna za vakua, zředěna CH_2Cl_2 a promyta NaOH (vodný roztok). Organická fáze byla vysušena přes bezvodý Na_2SO_4 , zfiltrována a zahuštěna za vakua. Zbytek byl přečištěn středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 1% $MeOH-CH_2Cl_2$ nasyceného vodným hydroxidem amonným. Výsledkem bylo získání výše uvedené sloučeniny (1,71 g, 15%, $MH^+ = 528$).

Přípravný příklad 119



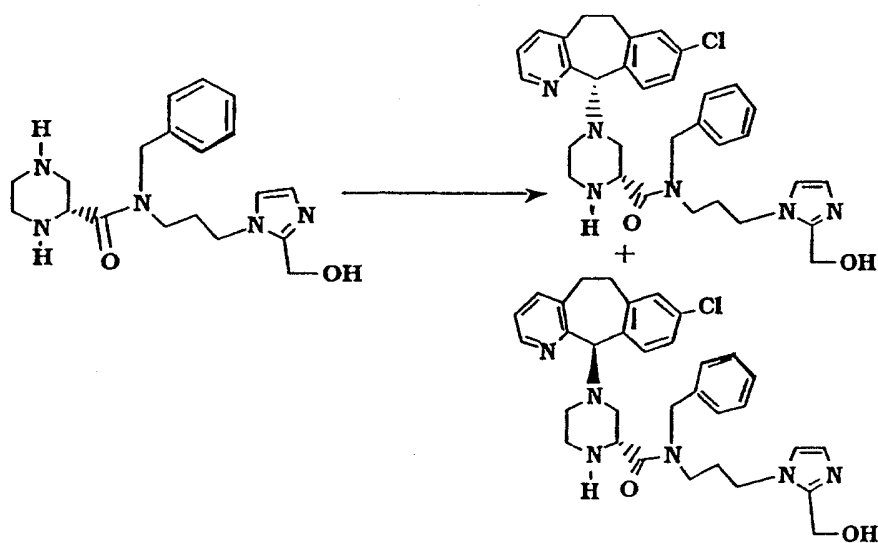
Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 118 (1,4 g, 2,7 mmol) a paraformaldehyd (pevný, 2,8 g) byly zahřívány při teplotě $130\text{ }^{\circ}C$ v uzavřené trubici po dobu 12 h. Směs byla zředěna CH_2Cl_2 a zfiltrována. Organická fáze byla zahuštěna za vakua a přečištěna středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 1% roztoku $MeOH-CH_2Cl_2$ nasyceného vodným hydroxidem amonným. Výsledkem bylo získání výše uvedené sloučeniny (0,89 g, 59%, $MH^+ = 558$).

Přípravný příklad 120



Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 119 (0,88 g, 1,6 mmol), bezvodý CH_2Cl_2 (10 ml) a kyselina trifluoroctová (10 ml) byly míchány 1,5 h při laboratorní teplotě. Poté byl přikapáván vodný roztok NaOH (1 N), aby byla reakční směs zneutralizována, následovalo zahuštění za vakua a přečištění středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 5-12% roztoku $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byla získána sloučenina ve formě oleje (503 mg, 88%, $\text{MH}^+=358$).

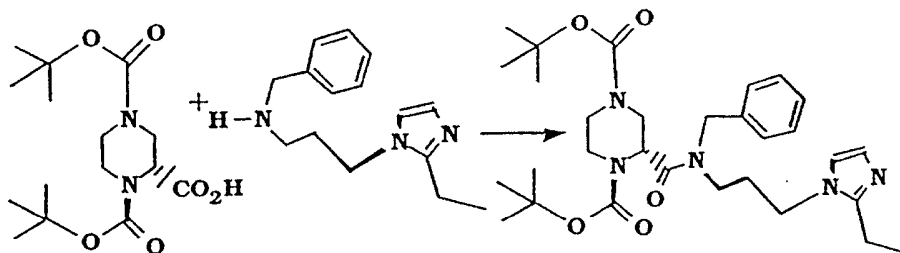
Přípravný příklad 121



Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 120 (498 mg, 1,4 mmol) byla rozpuštěna v bezvodém CH_2Cl_2 (10 ml). K tomuto byl přidán 8-Cl-tricyklický chlorid (370 mg, 1,4 mmol) a triethylamin (0,6 ml) a směs byla míchána 24 h při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zahuštěna za vakua a zředěna CH_2Cl_2 , přečištěna středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 3% roztoku $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ nasyceného vodným hydroxidem amonným.

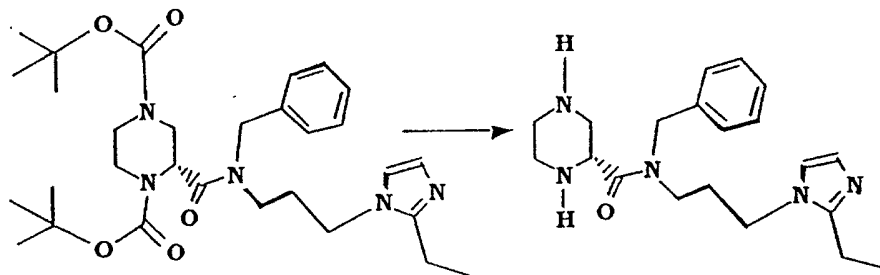
Byly získány výše uvedené sloučeniny ve formě směsi diastereoisomerů (38% výtěžek), které byly separovány preparativní chirální chromatografií (kolona Chiralpack AD, 5 cm x 50 cm, průtok 80 ml/min, 30% IPA-hexan + 0,2% diethylamin). (diastereoisomer A: 178 mg, $MH^+ = 585$; a diastereoisomer B: 130 mg, $MH^+ = 585$).

Přípravný příklad 122



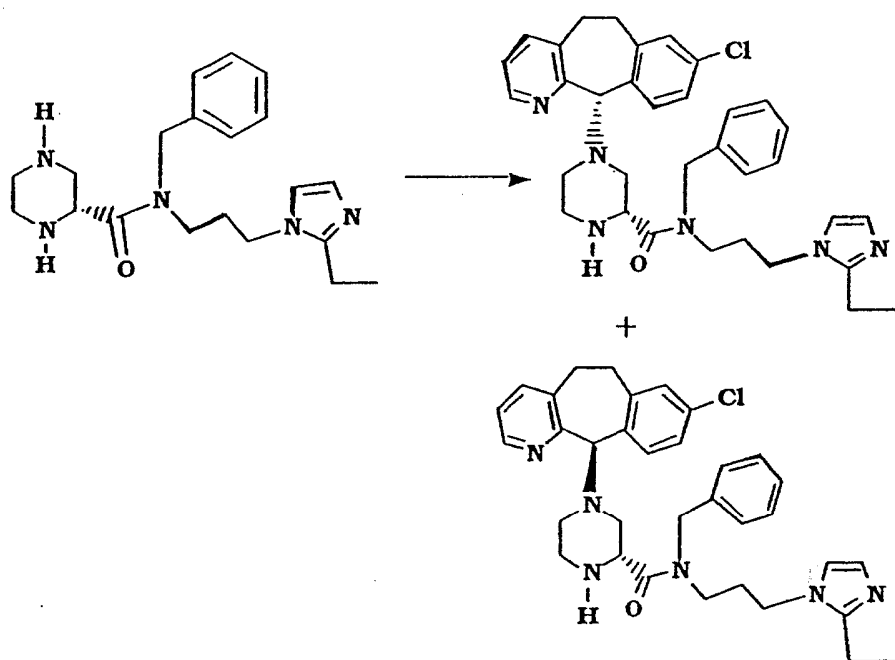
Ke karboxylové kyselině z přípravného příkladu 43 (8,11 g, 25 mmol) byly přidány HOBt (4,39 g, 33 mmol), DEC (6,33 g, 33 mmol), sloučenina uvedená v přípravném příkladu 88 (5,97 g, 25 mmol), NMM (5,5 ml, 50 mmol) a bezvodý DMF (40 ml). Směs byla míchána pod dusíkem při laboratorní teplotě 48 h. Směs byla zahuštěna za vakua, zředěna CH_2Cl_2 a promyta NaOH (vodný roztok). Organická fáze byla vysušena přes bezvodý Na_2SO_4 , zfiltrována a zahuštěna za vakua. Zbytek byl přečištěn středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 1% roztoku MeOH- CH_2Cl_2 nasyceného vodným hydroxidem amonným. Výsledkem bylo získání výše uvedené sloučeniny (5,24 g, 38%, $MH^+ = 556$).

Přípravný příklad 123



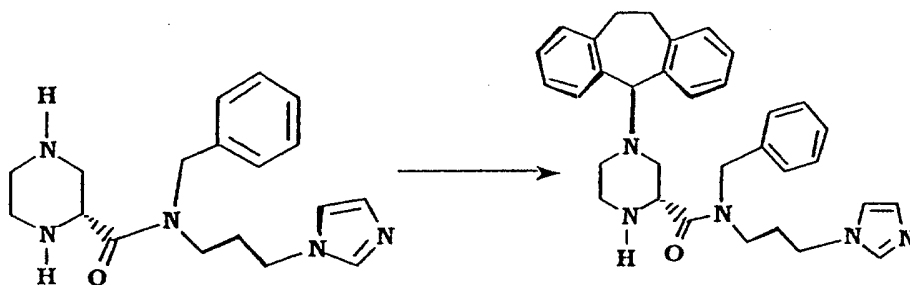
Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 122 (5,23 g, 9,4 mmol), bezvodý CH_2Cl_2 (10 ml) a kyselina trifluoroctová (10 ml) byly míchány. Poté byl přikapáván vodný roztok NaOH (1 N), aby byla reakční směs zneutralizována, následovalo zahuštění za vakua a přečištění středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 5-9% roztoku MeOH- CH_2Cl_2 nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byla získána sloučenina ve formě oleje (2,69 mg, 81%, $MH^+ = 356$).

Přípravný příklad 124



Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 123 (2,67 g, 7,5 mmol) byla rozpuštěna v bezvodém CH_2Cl_2 (40 ml). K tomuto byl přidán 8-Cl-tricyklický chlorid (1,98 g, 7,5 mmol) a triethylamin (3,14 ml) a roztok byl míchán 12 h při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zahuštěna za vakua, zředěna CH_2Cl_2 , promyta nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 a vysušena přes bezvodý MgSO_4 . Po filtraci a zahuštění za vakua byl zbytek přečištěn středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 1 až 2% roztoku $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ nasyceného vodným hydroxidem amonným. Výše uvedené sloučeniny byly získány ve 43% výtěžku (diastereoisomer A, 1,2 g, $\text{MH}^+=583$; a diastereoisomer B, 681 mg, 56 %, $\text{MH}^+=583$).

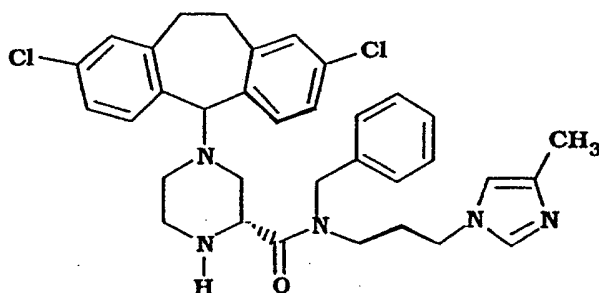
Přípravný příklad 125



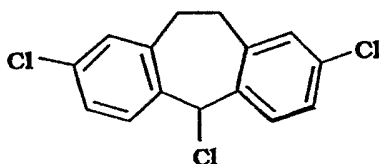
Směs sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 106 (200 mg, 0,61 mmol), chlorbenzosuberanu (140 mg, 0,61 mmol), triethylaminu (0,43 ml, 3,1 mmol) a CH_2Cl_2 (10 ml)

byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Reakční směs byla zahuštěna za vakua a přečištěna preparativní tenkovrstvou chromatografií (silikagel) s použitím 2% roztoku MeOH-CH₂Cl₂ nasyceného vodným hydroxidem amonným za vzniku výše uvedené sloučeniny ve formě světle žluté pevné látky (63 mg, 20%, MH⁺=520).

Přípravný příklad 126



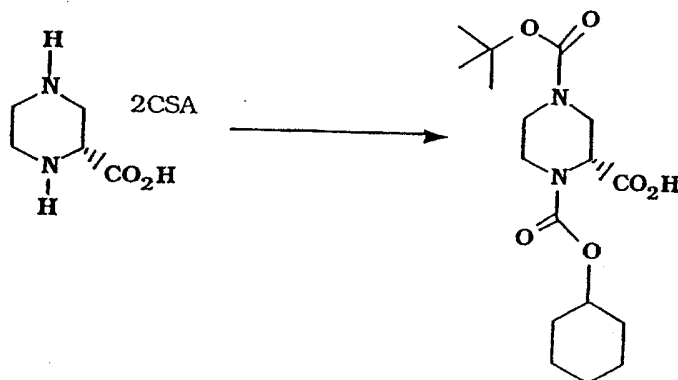
Jestliže bude postupováno podle postupu z přípravného příkladu 114, ale s tím rozdílem, že místo 8-Cl-tricycklického chloridu bude použita 3,8-dichlor-tricycklická sloučenina



měla by být získána výše uvedená sloučenina.

Přípravný příklad 127

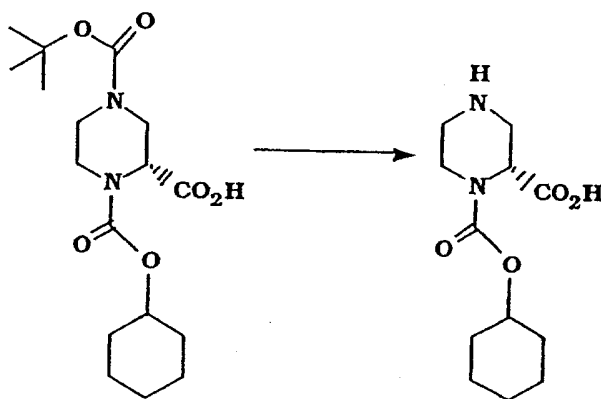
Krok A



K soli dikafrosulfonové piperazinkarboxylové kyseliny (přípravný příklad 42), (14,63 g, 24,6 mmol) rozpuštěné ve vodě (80 ml) a dioxanu (80 ml) byl přidáván 50% NaOH (vodný

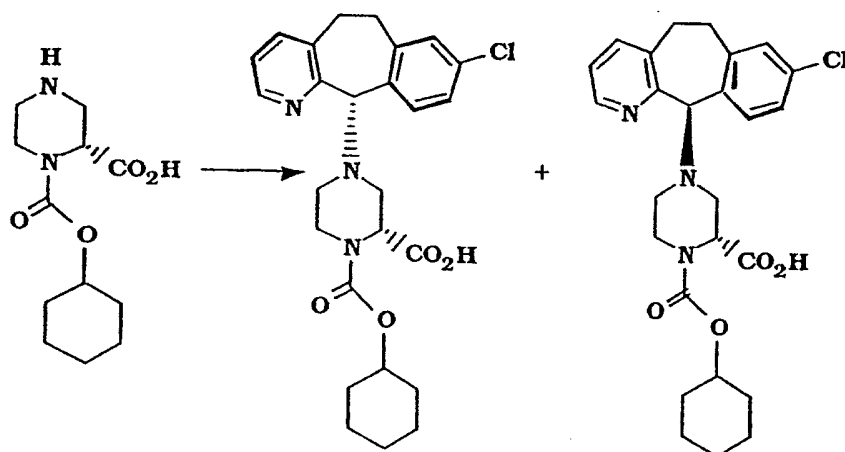
roztok) a to tak dlouho, dokud nebylo pH 11. Poté byl přidán BOC-ON (6,65 g, 27,04 mmol), směs byla míchána při laboratorní teplotě 6,5 h a pH bylo udržováno 50% NaOH na hodnotě 11. pH bylo pomocí 10% HCl (vodný roztok) sníženo na hodnotu 9,5 a poté byl přikapáván cyklohexylchlormravenčan (4,0 g, 24,6 mmol). pH bylo stále udržováno na hodnotě 9,5 prostřednictvím pomalého přidávání 50% NaOH (vodný roztok) a roztok byl míchán při teplotě 25 °C dalších 12 h. Směs byla extrahována Et₂O a vodná fáze byla 6 M roztokem HCl (vodný roztok) okyslena na pH 3. Tato vodná fáze byla extrahována EtOAc a organická fáze byla vysušena přes bezvodý MgSO₄, zfiltrována, zahuštěna za vakua a přečištěna středotlakou chromatografií (silikagel) s použitím 25 až 50% roztoku EtOAc-hexan. Byla získána výše uvedená sloučenina (6,65 g, 76%, MH⁺=357).

Krok B



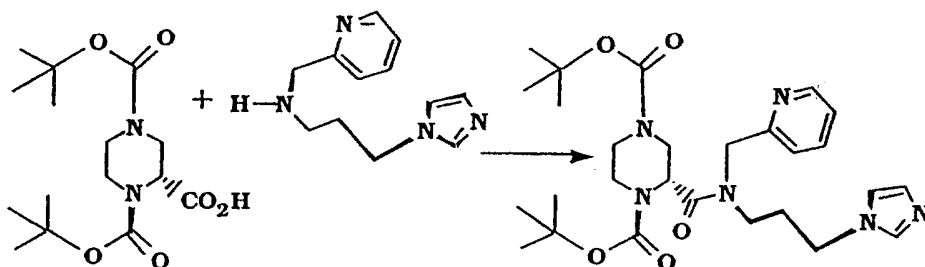
Sloučenina uvedená v kroku A (6,65 g, 18,7 mmol) a kyselina trifluoroctová (20 ml) rozpuštěná v bezvodém CH₂Cl₂ (50 ml) byly míchány při laboratorní teplotě po dobu 1 h. Organická fáze byla zahuštěna za vakua za vzniku zbytku.

Krok C



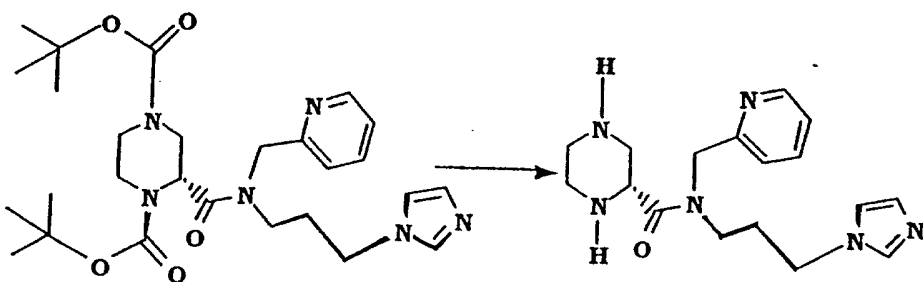
Sloučenina uvedená v kroku B byla rozpuštěna v bezvodém CH_2Cl_2 (50 ml) a DMF (50 ml). K tomuto byl přidán 8-Cl-tricyklický chlorid (8,42 g, 31,8 mmol) a triethylamin (3 ml) a roztok byl míchán 48 h při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zahuštěna za vakua, zředěna EtOAc a promyta 3 N NaOH. Organická fáze byla zneutralizována 50% kyselinou citronovou a vysušena přes bezvodý Na_2SO_4 . Po filtraci a zahuštění za vakua byl zbytek přečištěn středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 2 až 5% roztoku $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Byly získány uvedené sloučeniny (11S, 2R-diastereoisomer A, 2,43 g, 27%, $\text{MH}^+ = 485$; a 11R,2R-diastereoisomer B, 2,5 g, 30%, $\text{MH}^+ = 484$).

Přípravný příklad 128



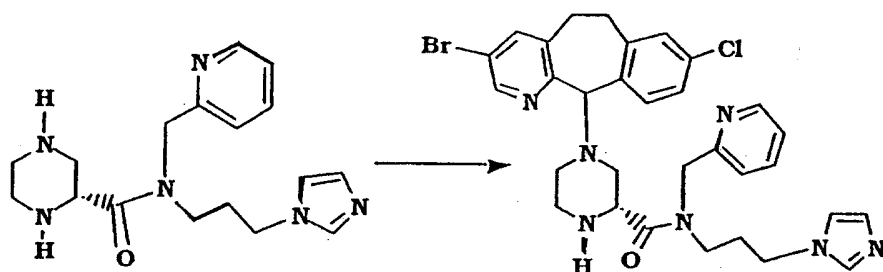
Ke sloučenině uvedené v přípravném příkladu 43 (1,83 g, 5,6 mmol) byly přidány HOBt (0,88 g, 6,5 mmol), DEC (1,24 g, 6,5 mmol), sloučenina uvedená v přípravném příkladu 95 (1 g, 4,6 mmol), NMM (1,0 ml, 9,25 mmol) a bezvodý DMF (10 ml). Směs byla míchána pod dusíkem při laboratorní teplotě přes noc. Směs byla zahuštěna za vakua, zředěna CH_2Cl_2 a promyta NaOH (vodný roztok). Organická fáze byla vysušena přes bezvodý Na_2SO_4 , zfiltrována a zahuštěna za vakua. Zbytek byl přečištěn středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 10% roztoku $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ nasyceného vodným hydroxidem amonným. Výsledkem bylo získání uvedené sloučeniny (0,70 g, 24%, $\text{MH}^+ = 529$).

Přípravný příklad 129



Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 128 (0,70 g, 1,3 mmol), bezvodý CH_2Cl_2 (10 ml) a kyselina trifluoroctová (10 ml) byly míchány při laboratorní teplotě 12 h a byly zahuštěny za vakua. Poté byl přikapáván vodný roztok NaOH (1 N), aby byla reakční směs zneutralizována a výsledná směs byla extrahována CH_2Cl_2 . Organická fáze byla vysušena přes bezvodý Na_2SO_4 , zfiltrována a zahuštěna za vakua. Byl získán zbytek, který byl přečištěn středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 10% roztoku $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ nasyceného vodným hydroxidem amonným. Výsledkem bylo získání výše uvedené sloučeniny ve formě hnědého oleje (232 mg, 53%, $\text{MH}^+=329$).

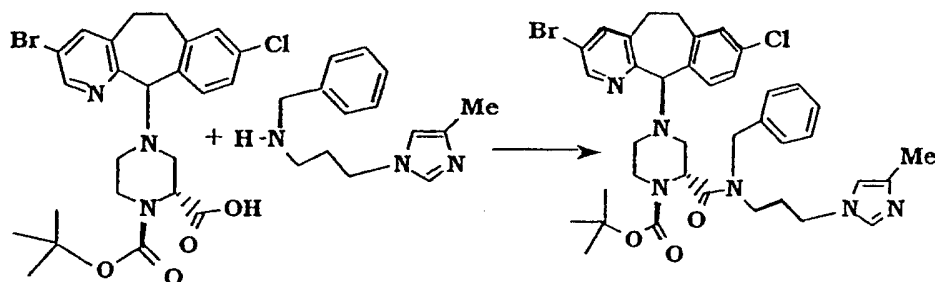
Přípravný příklad 130



Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 129 (0,20 g, 0,61 mmol) byla rozpuštěna v bezvodém DMF (5 ml). K tomuto byl přidán tricyklický chlorid (sloučenina č. 42.0) (0,2 g, 0,58 mmol) a triethylamin (0,43 ml, 3,0 mmol) a roztok byl míchán 12 h při laboratorní teplotě. Reakční směs byla přelita do solanky a extrahována EtOAc. Organický extrakt byl vysušen přes bezvodý Na_2SO_4 , zfiltrován a zahuštěn za vakua. Přečištěním středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 10% roztoku $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ nasyceného vodným hydroxidem amonným byla získána výše uvedená sloučenina (100 mg, 27%, $\text{MH}^+=634$).

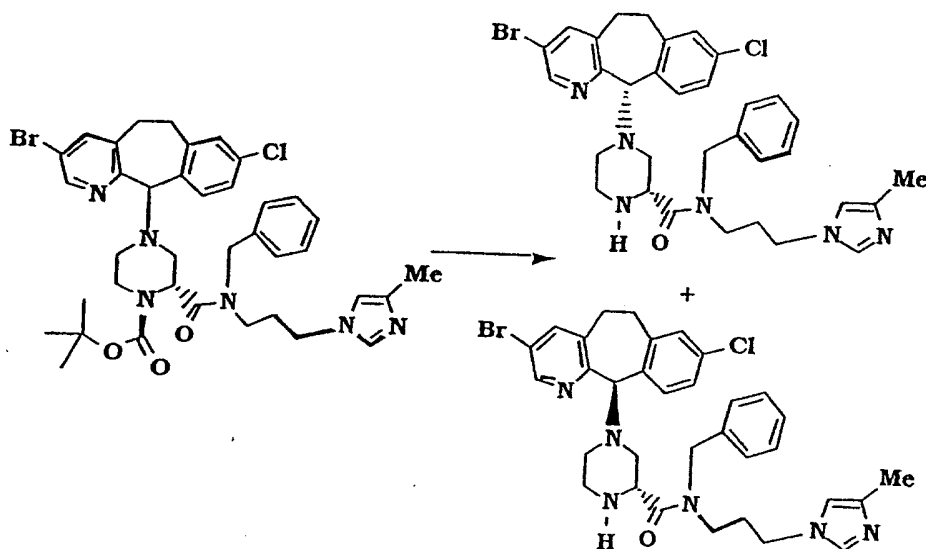
Přípravný příklad 131

Krok A



Ke sloučenině uvedené v přípravném příkladu 51 (1,4 g, 70% čistota, 1,8 mmol) a CH_2Cl_2 (10 ml) ochlazených na teplotu 0 °C byl přidán triethylamin (0,5 ml, 3,6 mmol) a isobutylchlormravenčan (0,25 ml, 1,9 mmol). Po 3 h míchání směsi při teplotě 0 °C, byla přidána sloučenina uvedená v přípravném příkladu 95.1 (0,4 g, 1,7 mmol, izolovaná preparativní chirální chromatografií (kolona Chiralpack AD, 5 x 50 cm, průtok 80 ml/min., 8% IPA + 92% hexan + 0,2% diethylamin). Směs byla míchána při laboratorní teplotě pod dusíkem přes noc. Směs byla promyta 1 M NaOH (vodný roztok) a organická fáze byla vysušena přes bezvodý Na_2SO_4 , zfiltrována a zahuštěna za vakua. Zbytek byl přečištěn středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 2 až 5% roztoku $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ nasyceného vodným hydroxidem amonným. Výsledkem bylo získání uvedené sloučeniny ve formě směsi diastereoisomerů (0,45 g, 34%, $\text{MH}^+=747$).

Krok B



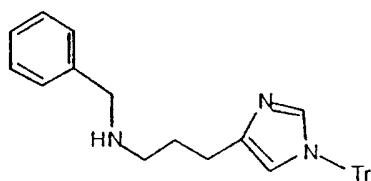
Do roztoku sloučeniny uvedené v kroku A (0,45 g, 0,60 mmol) rozpuštěné v bezvodém CH_2Cl_2 (5 ml) byla přidána TFA (5 ml). Roztok byl míchán při laboratorní teplotě pod dusíkem přes noc, poté byl zahuštěn za vakua, zředěn CH_2Cl_2 , promyt 1N NaOH (vodný roztok) a vysušen přes bezvodý Na_2SO_4 . Směs byla zfiltrována, zahuštěna za vakua přečištěna středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 2 až 5% roztoku $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě směsi diastereoisomerů. Diastereoisomery byly separovány preparativní chirální chromatografií

(kolona Chiralpack AD, 5 cm x 50 cm, průtok 80 ml/min., 60% IPA + 40% hexan + 0,2% diethylamin) a bylo získáno 0,11 g diastereoisomeru A a 0,23 g diastereoisomeru B.

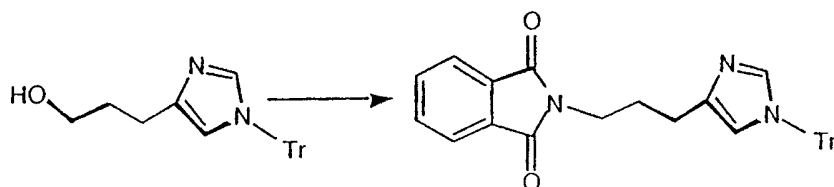
Fyzikálně-chemické údaje pro 11S, 2R(-)-diastereoisomer A: $MH^+ = 647$; $[\alpha]_D^{20} = -45,4^\circ$ (2,91 mg/ 2 ml MeOH).

Fyzikálně-chemické údaje pro 11R, 2R(-)-diastereoisomer B: $MH^+ = 647$; $[\alpha]_D^{20} = -23,5^\circ$ (2,21 mg/ 2 ml MeOH).

Přípravný příklad 132

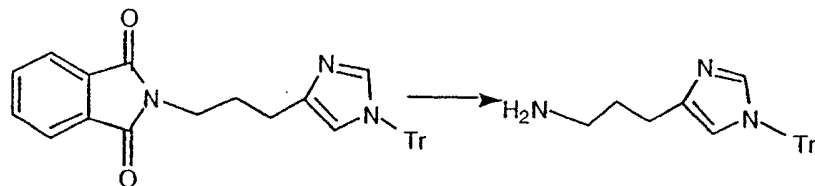


Krok A



Do míchaného roztoku 1-(trifenylnmethyl-1H-imidazol-4-yl)-3-hydroxypropanu (WO 9 629 315) (5,04 g, 13,68 mmol), ftalimidu (2 g, 13,6 mmol) a trifenylyfosfinu (3,57 g, 13,6 mmol) v THF (100 ml) byl při teplotě 0°C přikapán diethylazodicarboxylát (2,14 ml, 13,6 mmol). Reakční směs byla míchána 1 h při teplotě 0°C a poté při laboratorní teplotě 16 h. Směs byla zfiltrována za vzniku výše uvedené sloučeniny (4,6 g, 100%), CIMS: m/z (MH^+)=498; δ_H (CDCl_3) 1.72 (bs, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 6.6-7.8 (m, 2H).

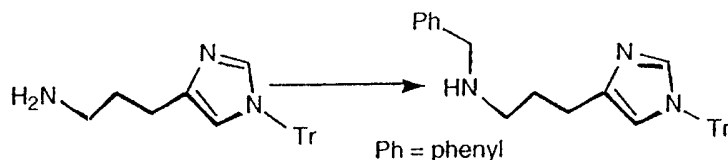
Krok B



Sloučenina uvedená v kroku A (2 g, 4,02 mmol) a hydrát hydrazinu (3,89 ml, 80,39 mmol) byly zahřívány pod refluxem v ethanolu (80 ml) po dobu 16 h. Pevné podíly byly odfiltrovány a filtrát byl odpařen za vzniku výše uvedené sloučeniny (1,35 g, 91%), CIMS: m/z

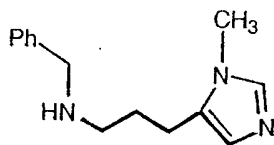
(MH^+) = 368; δ_H ($CDCl_3$) 1.8-1.85 (m, 2H), 2.6-2.62 (m, 2H), 2.8-2.83 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (s, 1H).

Krok C

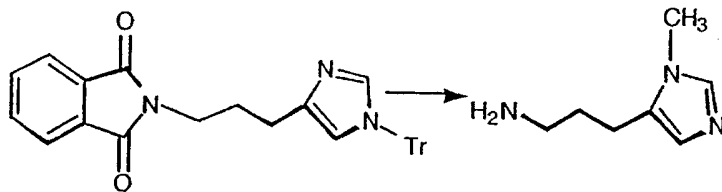


Do míchaného roztoku sloučeniny uvedené v kroku B (1,5 g, 4,08 mmol) a benzaldehydu (0,433 g, 4,08 mmol) byl přidán kyanotetraboritan sodný (0,256 g, 4,08 mmol). pH roztoku bylo upraveno kyselinou octovou na ~4,25. Reakční směs byla poté míchána 2 h. Poté bylo pH upraveno 50% NaOH na hodnotu 11,5 a byla provedena extrakce ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt byl promyt vodou a solankou a vysušen ($MgSO_4$). Byl odpařen s cílem získat surový zbytek, který byl chromatografován na silikagelu s použitím eluce 4% roztokem (10% konc. NH_4OH v methanolu) v CH_2Cl_2 . Byla získána výše uvedená sloučenina (1,04 g, 78%), CIMS: m/z (MH^+)=458; δ_H ($CDCl_3$) 1.8-1.82 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 4H), 3.6 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.15-7.4 (m, 6H).

Přípravný příklad 133



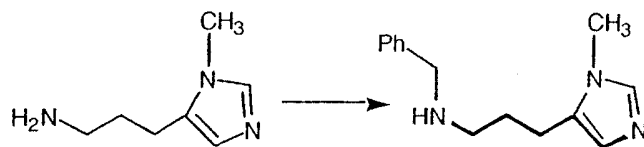
Krok A



Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 132 krok A (2 g, 4,1 mmol) v CH_2Cl_2 (20 ml) byla podrobena působení methyljodidu (0,75 ml, 12,05 mmol) a míchána 16 h. Poté byla odpařena do sucha za vzniku lepkavého zbytku, který byl poté refluxován s 6N HCl (25 ml) po dobu 16 h. Odpařením do sucha byla získána polotuhá látka, která byla zneutralizována vodným roztokem $NaHCO_3$ a znovu odpařena do sucha za vzniku bílých polotuhých látek. Dále bylo provedeno míchání s CH_2Cl_2 (100 ml) a MeOH (50 ml) a pevné podíly byly odfiltrovány. Filtrát

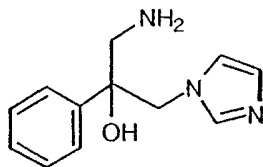
byl odpařen za vzniku výše uvedené sloučeniny (0,3 g), CIMS: m/z (MH^+)=140; δ_H ($CDCl_3$) 1.8 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.6 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.4 (s, 1H).

Krok B

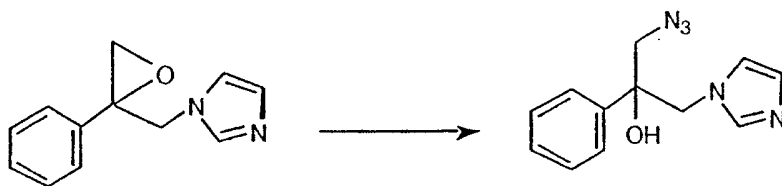


Sloučenina uvedená v kroku A (1,97 g, 14,4 mmol), benzaldehyd (1,65 g, 15,55 mmol), octan sodný (1,1 g, 13,42 mmol) a 3 Å molekulová síta (2 g) v methanolu byly míchány po dobu 18 h. K tomuto byl přidán tetrahydroboritan sodný (0,519 g, 13,72 mmol) a směs byla míchána 4 h. Pevné podíly byly odfiltrovány a filtrát byl odpařen za vzniku zbytku, který byl chromatografován. Byla získána výše uvedená sloučenina (0,59 g, 18,5%), CIMS: m/z (MH^+)=230; δ_H ($CDCl_3$) 1.8 (q, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,8 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 7H).

Přípravný příklad 134

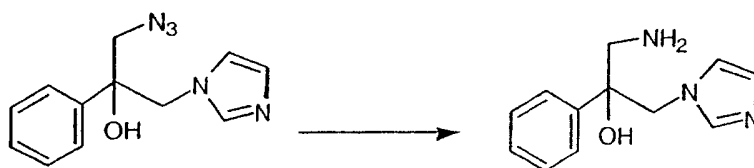


Krok A



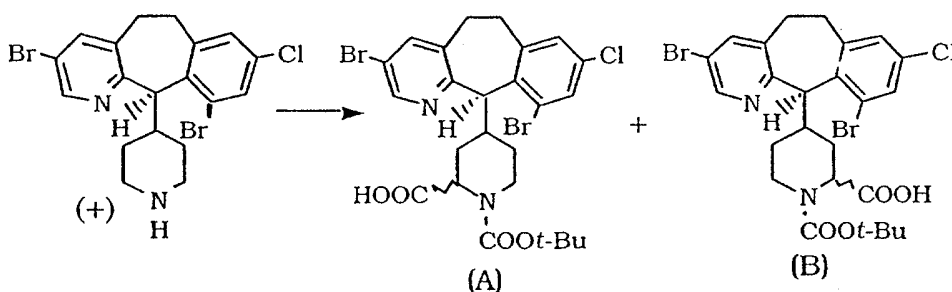
1-(2-fenyl-2,3-epoxypropyl)-1H-imidazol (GB 2 099 818 A) (2,15 g, 10,85 mmol) a azid sodný (1,41 g, 21,71 mmol) byly zahřívány v DMF (20 ml) při teplotě 60 °C po dobu 16 h. Směs byla odpařena do sucha a extrahována CH_2Cl_2 , promyta solankou a vysušena ($MgSO_4$). Odpařením byla získána uvedená sloučenina (0,932 g, 36%), CIMS: m/z (MH^+)=244; δ_H ($CDCl_3$) 3.7 (q, 2H), 4.5 (dd, 2H), 6.6 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.3-7.45 (m, 5H), 8.2 (s, 1H).

Krok B



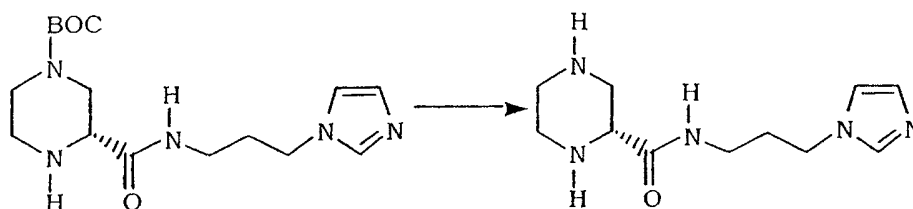
Sloučenina uvedená v kroku A (0,8 g, 3,31 mmol) v ethanolu (15 ml) byla hydrogenována přes 10% Pd na uhlíku (0,2 g) při tlaku 50 psi přes noc. Katalyzátor byl odfiltrován a směs byla odpařena za vzniku výše uvedené sloučeniny (0,71 g, 98%). CIMS: m/z (MH^+)=218.

Přípravný příklad 135



Podle kroků a až e z přípravného příkladu 41, počínaje (+) isomerem, byla získána směs uvedených sloučenin A a B ve formě světle žlutohnědé pevné látky, která se na tlc jeví jako jedna skvrna: ^1NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 4.85 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.48 (m, 1H); HRMS (FAB) spočítáno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \text{ BrCl}^{81}\text{Br}$ 615.0084, zjištěno 615.0092.

Přípravný příklad 136

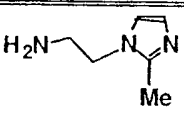
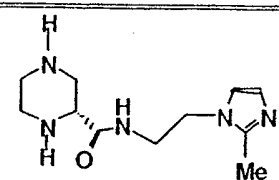
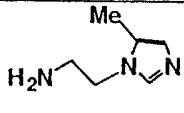
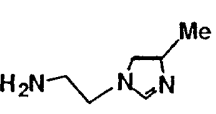
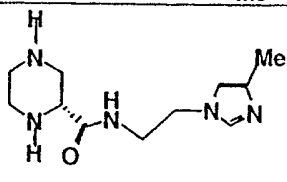
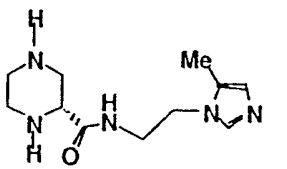


Výše uvedená sloučenina (kvantitativní výtěžek; MH^+ =338) byla získána podle postupu uvedeného pro přípravný příklad 123, ale s tím rozdílem, že byla použita sloučenina uvedená v přípravném příkladu 37 krok A.

Přípravné příklady 137 až 138

Podle postupů popsaných pro přípravný příklad 106 a s použitím příslušných aminů byly připraveny piperaziny uvedené níže v tab. 5A.

Tabulka 5A

Příp. př.	Amin	Produkt	Výtěž. (%)	MH ⁺
137			47	238
138	 	 	100	238

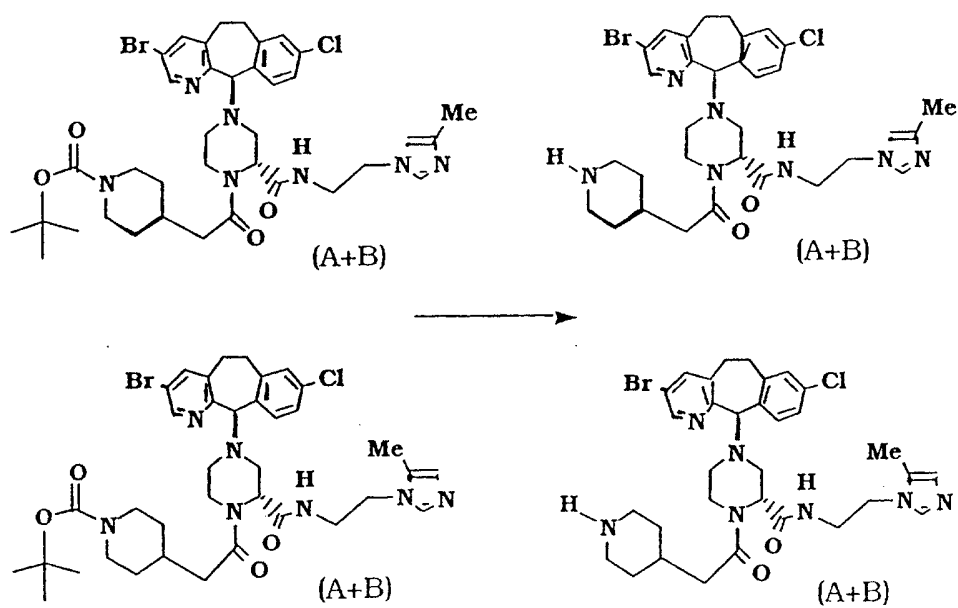
Přípravný příklad 139 až 141

Příslušné tricyklické aminy byly připraveny podle postupu popsaného pro přípravný příklad 110 a s použitím piperazinů, které jsou uvedeny níže v tab. 5B.

Tabulka 5B

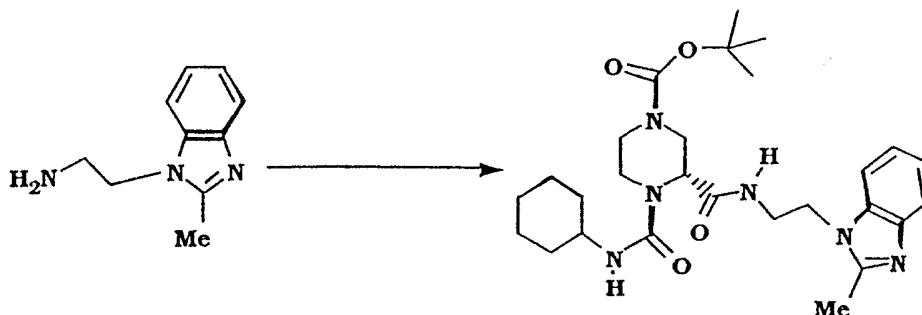
Přip. př.	Piperazin	Produkt	výtěž. (%)	MH ⁺
139			73	543
140			34	543
141			31	543

Přípravný příklad 142



Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 289 (0,39 g, 0,51 mmol), bezvodý CH_2Cl_2 (3 ml) a kyselina trifluoroctová (3 ml) byly míchány při laboratorní teplotě 2 h, poté byly zahuštěny za vakua. Poté byl přikapáván vodný roztok NaOH (1 N), aby byla reakční směs zneutralizována a výsledná směs byla extrahována CH_2Cl_2 . Organická fáze byla vysušena přes bezvodý MgSO_4 , zfiltrována a zahuštěna za vakua. Byl získán zbytek, který byl přečištěn středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 5% roztoku $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě skoro čistě bílé pevné látky (52 mg, 15%, t.t. = 150 °C, $\text{MH}^+ = 768$).

Přípravný příklad 143

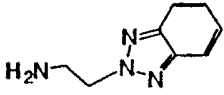
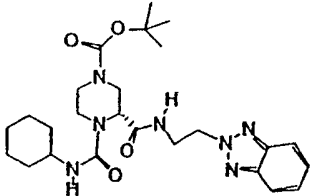
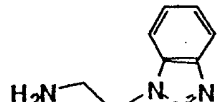
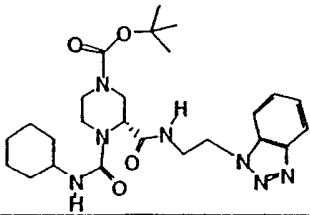
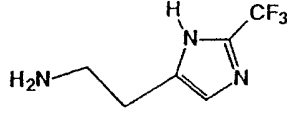
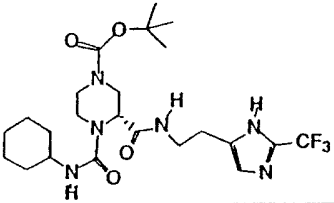
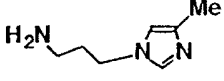
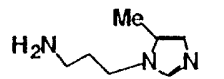
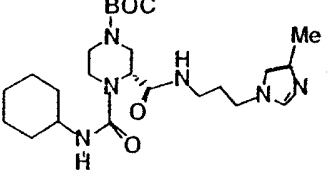
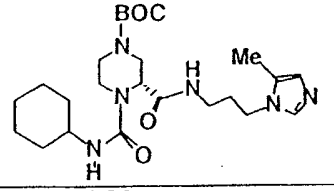
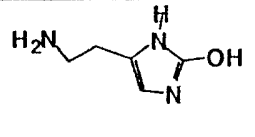
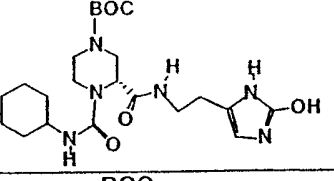
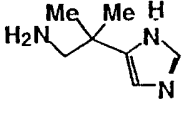
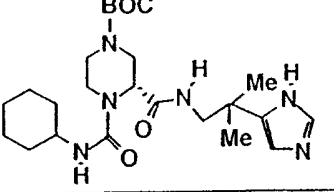
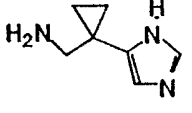
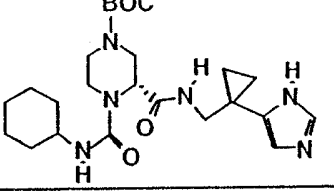


Roztok sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 71 (0,9 g, 5,14 mmol) a anhydridu z přípravného příkladu 44 (1,38 g, 1,05 eq.) rozpuštěného v bezvodém dichlormethanu (10 ml) byl míchán při laboratorní teplotě přes noc. Poté byl přidán další anhydrid (0,105 g) a po 1 h byl do reakční směsi přidán cyklohexylisokyanát (0,98 ml, 7,71 mmol). Míchání pokračovalo další 1,5 h. Zahuštěním za vakua a přečištěním středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel), kdy jako eluent byl použit 1 až 3% roztok $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ nasycený hydroxidem amonným, byla získána výše uvedená sloučenina ve formě bílé pevné látky (1,82 g, 69%, t.t. = 126,9 až 128,9 °C, $\text{MH}^+ = 513$).

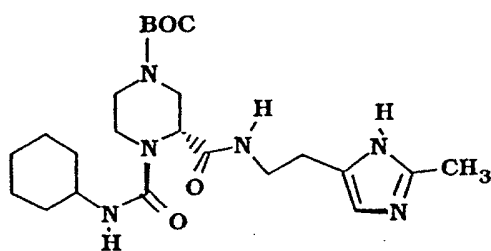
Přípravný příklad 144 až 149

V podstatě stejným postupem jako byl popsán pro přípravný příklad 143 a s použitím příslušných aminů byly připraveny piperaziny chráněné skupinou BOC, které jsou uvedené níže v tab. 5C.

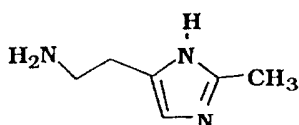
Tabulka 5C

Přip. př.	Amin	Produkt	výtěž. (%)	MH ⁺
144			100	500
145			100	500
146			57	517
147	 	 	100	477
149			58	465
149A			---	---
149B			---	---

Přípravný příklad 150

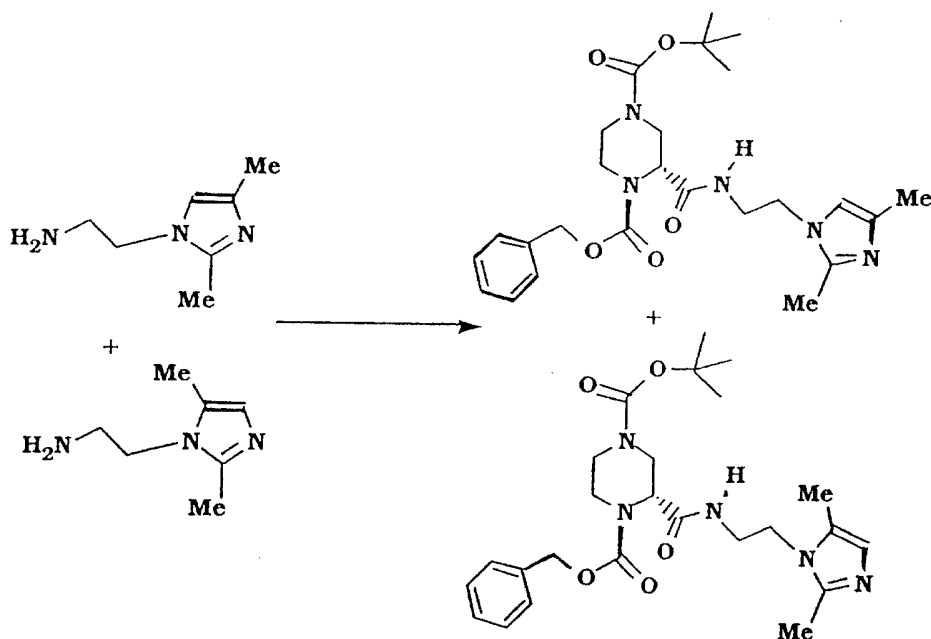


Jestliže bude postupováno podle podstatně podobného postupu jako je popsán pro přípravný příklad 143, ale s tím rozdílem, že místo aminu z přípravného příkladu 71 bude použit amin



měla by být získána výše uvedená sloučenina.

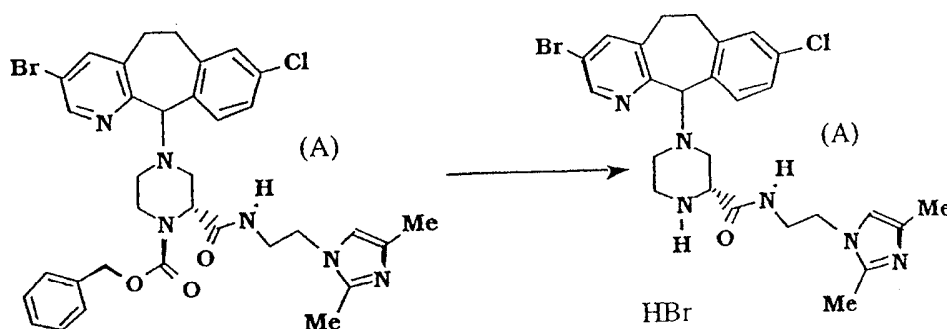
Přípravný příklad 151



Roztok sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 68 (2,12 g, 15,2 mmol), triethylaminu (30,4 ml) a anhydridu z přípravného příkladu 44 (3,89 g, 15,2 mmol) rozpuštěného v bezvodém dichlormethanu (30 ml) byl míchán při laboratorní teplotě 30 min. Poté byl přidán benzyloxykarbonsukcinimid (4,17 g, 16,7 mmol) a výsledná směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Zahuštěním za vakua a přečištěním středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel), kdy jako eluent byl použit 2% roztok MeOH-CH₂Cl₂ nasycený hydroxidem

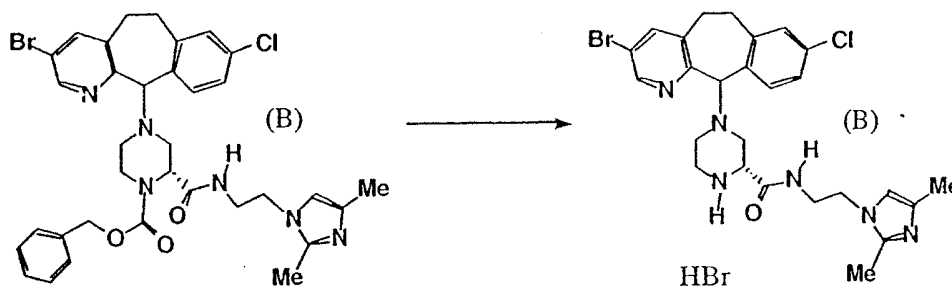
amonným, byly získány uvedené sloučeniny (2,57 g, 35%). Regioisomery byly separovány HPLC (kolona Chiracel AD) s použitím elučního systému 5% isopropanol-95% hexan-0,2% diethylamin za vzniku 2,4-dimethylisomeru (t.t. = 64,2 °C, $MH^+ = 486$) a 2,5-dimethylisomeru (t.t. = 71,5 °C, $MH^+ = 486$).

Přípravný příklad 152



Roztok sloučeniny uvedené v příkladu 293-diastereoisomeru A (0,386 g, 0,56 mmol), ledové kyseliny octové (3 ml) a 33% HBr v kyselině octové (1 ml) byl míchán 2 h při laboratorní teplotě. Poté byl přidán diethyléter a precipitát byl odfiltrován a vysušen za vakua s cílem získat výše uvedenou sloučeninu (0,48 g, 100%, $MH^+ = 557$).

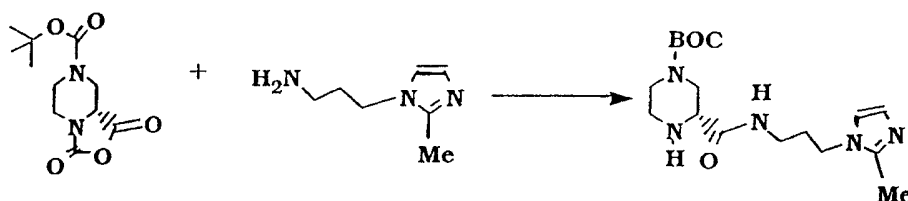
Přípravný příklad 153



Roztok sloučeniny uvedené v příkladu 293-diastereoisomeru B (0,372 g), ledové kyseliny octové (3 ml) a 33% HBr v kyselině octové (1 ml) byl míchán 2 h při laboratorní teplotě. Poté byl přidán diethyléter a precipitát byl odfiltrován a vysušen za vakua s cílem získat výše uvedenou sloučeninu (0,433 g, 100%, $MH^+ = 557$).

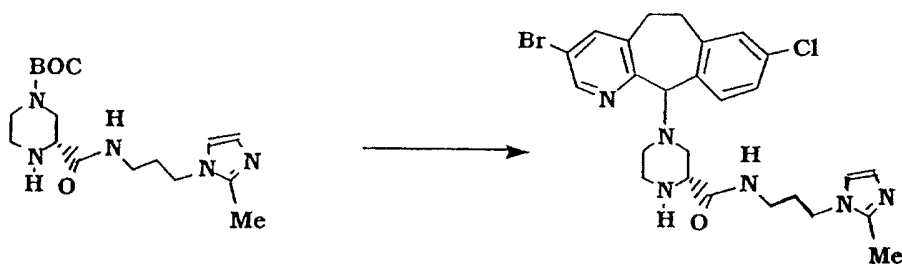
Přípravný příklad 154

Krok A



Směs sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 66 (1,0 g, 7,2 mmol), anhydridu z přípravného příkladu 44 (2,2 g, 8,6 mmol), triethylaminu (1,5 ml, 10,8 mmol) a bezvodého CH_2Cl_2 (10 ml) byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 12 h. Směs byla zahuštěna za vakua, zředěna CH_2Cl_2 a promyta nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 . Organická fáze byla vysušena přes bezvodý Na_2SO_4 , zfiltrována a zahuštěna za vakua.

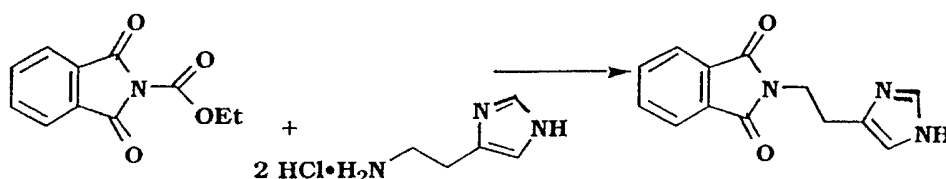
Krok B



Ke sloučenině uvedené výše v kroku A (1,0 g, 7,2 mmol) rozpuštěné v CH_2Cl_2 (10 ml) byla přidána kyselina trifluoroctová (10 ml) a výsledná směs byla míchána 5 h při 25 °C. Směs byla zahuštěna za vakua, zředěna CH_2Cl_2 (50 ml), smíchána s tricyklickým chloridem (sloučenina č. 42.0) (2,7 g, 7,9 mmol) a triethylaminem (5 až 10 ml) a byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Směs byla zahuštěna za vakua, zředěna CH_2Cl_2 a promyta nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 . Organická fáze byla vysušena přes bezvodý Na_2SO_4 , zfiltrována, zahuštěna za vakua a přečištěna středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 5% roztoku $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě směsi diastereoisomerů (1,9 g, 47%, $\text{MH}^+=557$).

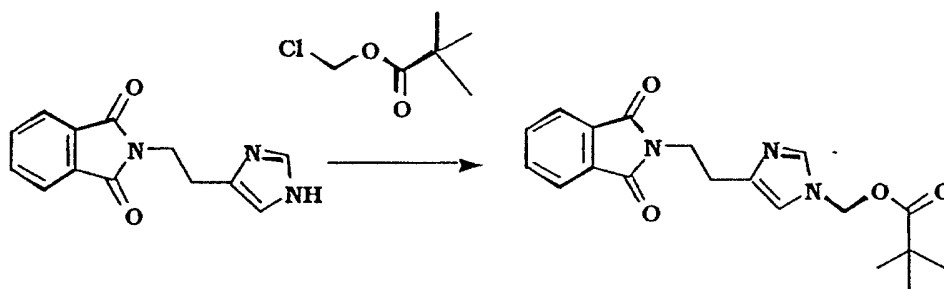
Přípravný příklad 155

Krok A



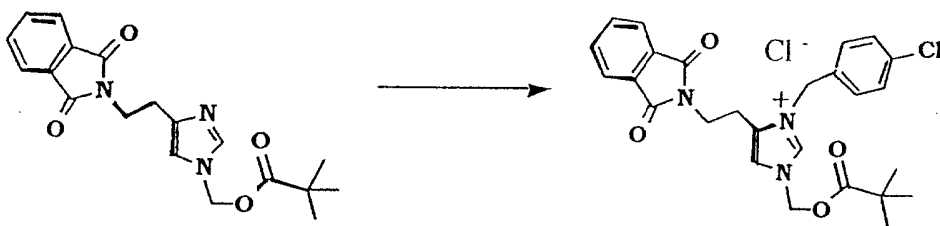
N-karbetoxyftalimid (62,8 g, 0,275 mol, 1,1 eq.) byl při laboratorní teplotě v průběhu 30 min. po částech přidáván do míchaného roztoku dihydrochloridu histaminu (46,7 g, 0,250 mol, 1,0 eq.) a uhličitanu sodného (54,3 g, 0,513 mol, 2,05 eq.) v destilované vodě (1250 ml). Výsledná sněhově bílá suspence byla 90 min. intenzivně míchána při laboratorní teplotě. Pevný podíl byl odfiltrován a promyt ledovou destilovanou vodou (4 x 50 ml). Pevná látka byla shromážděna dohromady a sušena za vakua přes P₂O₅ při teplotě 60 °C po dobu 12 h. Byla získána výše uvedená sloučenina (59,2 g, 0,245 mol, 98%, MH⁺=242).

Krok B



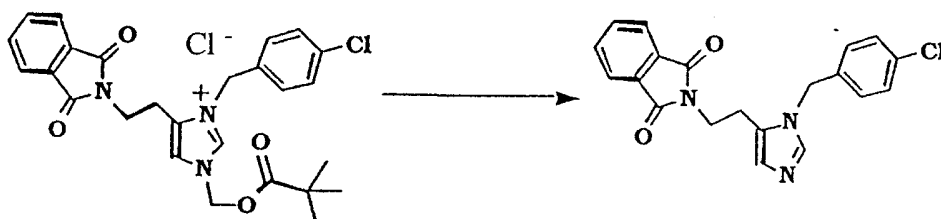
Roztok chlormethylpivalátu (18,5 ml, 0,125 mol, 1,2 eq.) v bezvodém *N,N*-dimethylformamidu (DMF, 100 ml) byl přikapáván v průběhu 1 h do míchané směsi sloučeniny z kroku A výše (25,0 g, 0,104 mol, 1,0 eq.) a uhličitanu draselného (17,2 g, 0,125 mol, 1,2 eq.) v bezvodém DMF (500 ml) při teplotě 90 °C a pod atmosférou dusíku. Směs byla míchána při teplotě 90 °C po dobu 12 h. Těkavé podíly byly odstraněny za vakua při teplotě 50 °C. Zbytek byl převeden do solanky (100 ml) a extrahován ethylacetátem (4 x 25 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny přes Na₂SO₄, zfiltrovány a zahuštěny za vakua při teplotě 30 °C. Zůstatková skoro čistě bílá pevná látka byla chromatografována (hexan:aceton = 6:4 obj.) přes silikagel za vzniku výše uvedené sloučeniny (20 g, 0,056 mol, 54%, MH⁺=356).

Krok C



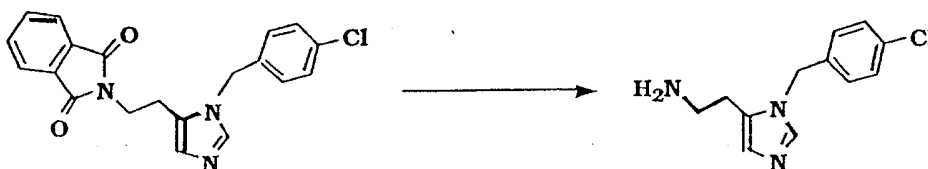
Roztok sloučeniny uvedené výše v kroku B (5 g, 14,1 mmol) a 4-chlorbenzylchloridu (2,5 g, 15,5 mmol) byl míchán v bezvodém acetonitrilu (60 ml) pod refluxem a v atmosféře dusíku po dobu 48 h. Směs byla zahuštěna za vakua a rekrystalizována z roztoku ethylacetát-hexan za vzniku výše uvedené sloučeniny (3,2 g, 47%, $MH^+ = 480$) ve formě pevné látky a filtrátu, který byl zahuštěn za vzniku dalšího produktu (3,6 g, 53%).

Krok D



7 N roztok amoniaku v methanolu (10 ml, 0,07 mol) byl pomalu přidáván do míchaného roztoku sloučeniny z kroku C výše (3,2 g, 6,6 mmol) v MeOH (10 ml) při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Výsledná směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a míchána dalších 12 h, poté byla zahuštěna za vakua a přečištěna středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel), kdy jako eluent byl použit 3% roztok MeOH- CH_2Cl_2 nasycený vodným hydroxidem amonným. Výsledkem bylo získání uvedené sloučeniny ve formě lepkavé pevné látky (1,2 g, 51%, $MH^+ = 366$).

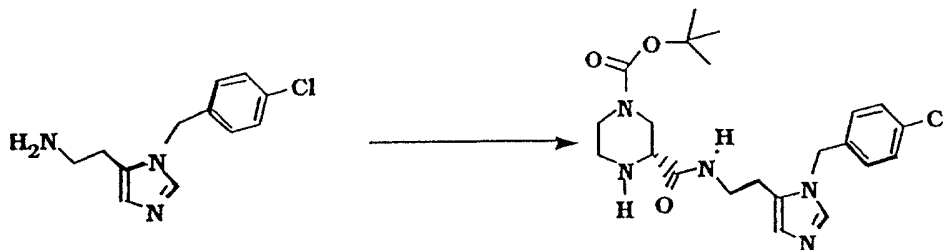
Krok E



Roztok sloučeniny uvedené výše v kroku D (1,21 g, 3,3 mmol) a monohydrátu hydrazinu (1,7 ml, 0,033 mol, 10 eq.) v čistém ethanolu (20 ml) byl míchán při teplotě $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod atmosférou dusíku 20 min. Výsledná suspenze byla zředěna ethanolem a dichlormethanem a

zfiltrována. Filtrát byl zahuštěn za vakua s cílem získat uvedenou sloučeninu ve formě žluté olejovité pevné látky (0,7 g, 91%, $MH^+=236$).

Krok F



Roztok sloučeniny uvedené výše v kroku E (0,695 g, 2,94 mmol) a anhydridu z přípravného příkladu 44 (0,75 g, 2,94 mmol) rozpuštěných v bezvodém dichlormethanu (10 ml) byl míchán při laboratorní teplotě přes noc. Poté byl přidán další anhydrid (0,1 g) a po 1 h byla reakční směs zředěna CH_2Cl_2 a extrahována 1 M HCl (vodný roztok). pH vodné fáze bylo upraveno 1 N NaOH (vodný roztok) na zásadité, roztok byl extrahován CH_2Cl_2 a organická fáze byla vysušena přes bezvodý $MgSO_4$. Po filtraci byla organická fáze zahuštěna za vakua s cílem získat bílou pěnu (0,744 g, 57%, $MH^+=448$).

Přípravné příklady 156 až 157

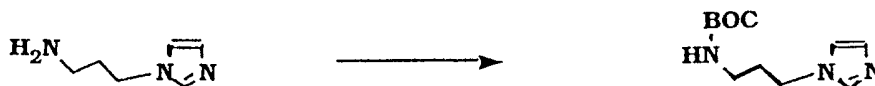
Piperaziny uvedené níže v tab. 5D byly připraveny podle postupu popsaného pro přípravný příklad 155 kroky C až F s použitím příslušných arylalkylhalogenidů.

Tabulka 5D

Příp. př.	Halogenid	Produkt	MH^+
156			428
157			441

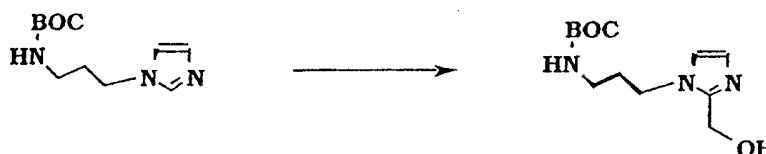
Přípravný příklad 158

Krok A



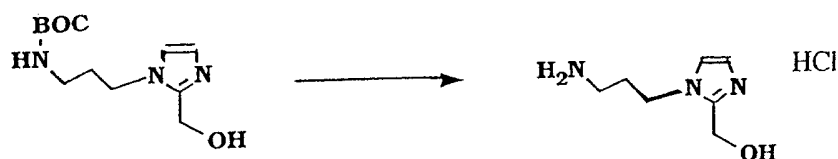
K 3-(1H-imidazol-1-yl)propylaminu (20 ml, 167,6 mmol) rozpuštěnému ve vodě (200 ml) a MeOH (200 ml) byl přidáván 50% NaOH (vodný roztok) a to tak dlouho dokud pH nebylo 9,5. Poté byl přidán di-terc.-butylbikarbonát (41 g, 187,9 mmol) a roztok byl míchán při laboratorní teplotě po dobu 4 h. pH bylo udržováno pomocí 50% NaOH na hodnotě 9,5. Směs byla zahuštěna za vakua s cílem odstranit většinu MeOH a poté byla extrahována CH_2Cl_2 . Organická fáze byla vysušena přes bezvodý MgSO_4 , zfiltrována a zahuštěna za vakua za vzniku výše uvedené sloučeniny (23,7 g, 63%, $\text{MH}^+=226$).

Krok B



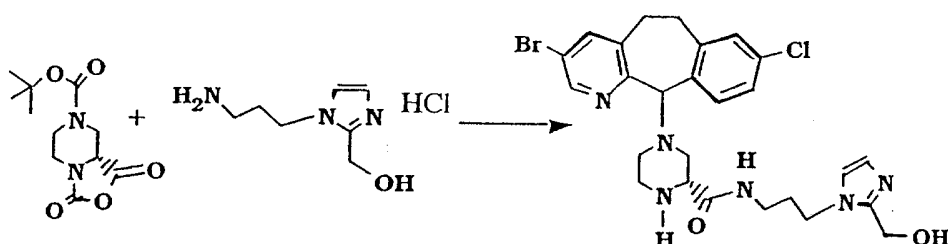
Do roztoku sloučeniny uvedené výše v kroku A (0,50 g, 2,22 mmol) v bezvodém THF (15 ml), který byl míchán při teplotě $-78\text{ }^\circ\text{C}$, bylo přidáno n-butyllithium (2,8 ml, 1,75 M v hexanu). Výsledná směs byla zahřáta na $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a při této teplotě byla míchána 1,5 h. Reakční směs byla znovu ochlazená na $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a byl přidán bezvodý DMF (0,35 ml, 4,52 mmol). Po zahřátí na $25\text{ }^\circ\text{C}$ a 2 h míchání byly přidány MeOH (2 ml) a NaBH_4 (171 mg, 4,5 mmol). Výsledná směs byla míchána 1 h při $25\text{ }^\circ\text{C}$. Směs byla zahuštěna za vakua, zředěna dichlormethanem, promyta vodou a organická fáze byla vysušena přes bezvodý Na_2SO_4 , zfiltrována a zahuštěna za vakua. Přečištěním středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel), kdy byl jako eluent použit 5 až 10% roztok $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ nasycený vodným hydroxidem amonným, byla získána výše uvedená sloučenina (0,32 g, 56%, $\text{MH}^+=256$).

Krok C



Ke sloučenině uvedené výše v kroku B (0,31 g, 1,2 mmol) byla přidána 4 M HCl v dioxanu (5 ml) a směs byla 12 h míchána při teplotě 25 °C. Zahuštění za vakua vedlo ke zisku zbytku, který byl použit v kroku D.

Krok D

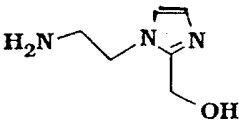
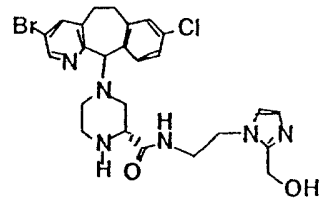
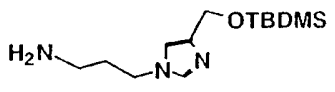
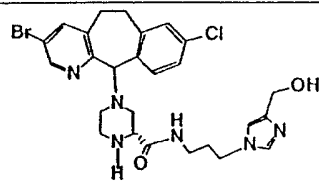


Směs sloučeniny uvedené výše v kroku C, triethylaminu (4 ml) a anhydridu z přípravného příkladu 44 (0,55 g, 2,15 mmol) rozpuštěného v bezvodém DMF (10 ml) byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Směs byla zahuštěna za vakua a zředěna bezvodým CH_2Cl_2 (5 ml), DMF (5 ml) a kyselinou trifluoroctovou (10 ml). Výsledná směs byla míchána 12 h při laboratorní teplotě, poté byla zahuštěna za vakua a zředěna bezvodým CH_2Cl_2 (5 ml) a DMF (5 ml). Poté byly přidány tricyklický chlorid (sloučenina # 42.0) (0,75 g, 2,17 mmol) a triethylamin (3 ml) a směs byla míchána 48 h při teplotě 25 °C. Směs byla zahuštěna za vakua, zředěna CH_2Cl_2 a promyta nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 . Organická fáze byla vysušena přes bezvodý Na_2SO_4 , zfiltrována, zahuštěna za vakua a přečištěna středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 5 až 10% roztoku $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě směsi diastereoisomerů (0,376 g, 33%, $\text{MH}^+=573$).

Přípravné příklady 159 až 160

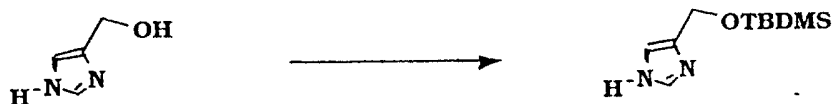
Piperaziny uvedené níže v tab. 5E byly připraveny podle postupu, který je popsán v přípravném příkladu 158 krok D a použitím odpovídajících aminů nebo aminhydrochloridů.

Tabulka 5E

Přip. př.	Amin	Produkt	1. výtěž. (%) 2. MH ⁺
159	HCl 		1. 37 2. 559
160			1. 25 2. 573

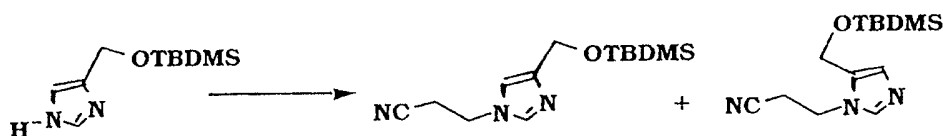
Přípravný příklad 161

Krok A



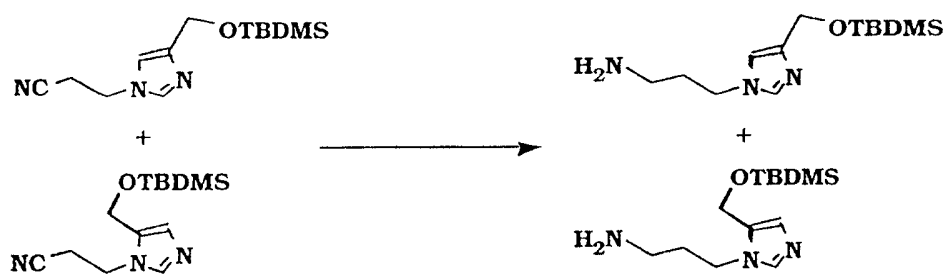
Směs 4-hydroxymethylimidazolu (2 g, 14,9 mmol), triethylaminu (5 ml) a TBDMS-Cl (2,5 g, 16,6 mmol) rozpuštěných v bezvodém CH₂Cl₂ (20 ml) byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Směs byla zfiltrována, zředěna bezvodým Et₂O a opět zfiltrována. Filtrát byl zahuštěn za vakua, zředěn CH₂Cl₂ a promyt nasyceným vodným roztokem NaHCO₃. Organická fáze byla vysušena přes bezvodý Na₂SO₄, zfiltrována a zahuštěna za vakua za vzniku výše uvedené sloučeniny (2,22 g, 71 %, MH⁺=213).

Krok B



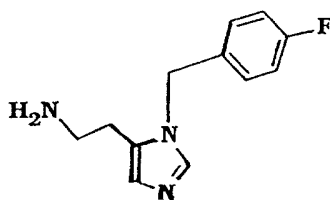
Roztok sloučeniny uvedené výše v kroku A (2,22 g, 10,5 mmol) rozpuštěné v akrylonitrilu (10 ml) byl míchán pod refluxem 48 h. Zahuštěním za vakua byla získána výše uvedená sloučenina (2,09 g, 75%, $MH^+=266$).

Krok C



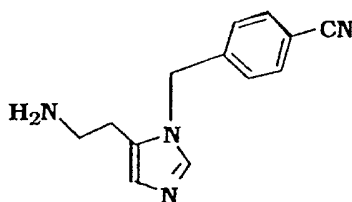
Směs sloučeniny uvedené výše v kroku B (2,08 g, 7,85 mmol), Raneyova niklu (230 mg), MeOH (20 ml) a NH_4OH (7,5 ml) byla míchána v Parrově hydrogenátoru při laboratorní teplotě po dobu 48 h. Směs byla zfiltrována přes celit, zahuštěna za vakua, zředěna CH_2Cl_2 a promyta nasyceným vodným roztokem $NaHCO_3$. Organická fáze byla vysušena přes bezvodý Na_2SO_4 , zfiltrována, zahuštěna za vakua a přečištěna středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 5% roztoku MeOH- CH_2Cl_2 nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byly získány uvedené sloučeniny [(4-substituovaný isomer, 465 mg, 22%, $MH^+=270$) a (5-substituovaný isomer, 220 mg, 10%, $MH^+=270$)].

Přípravný příklad 162



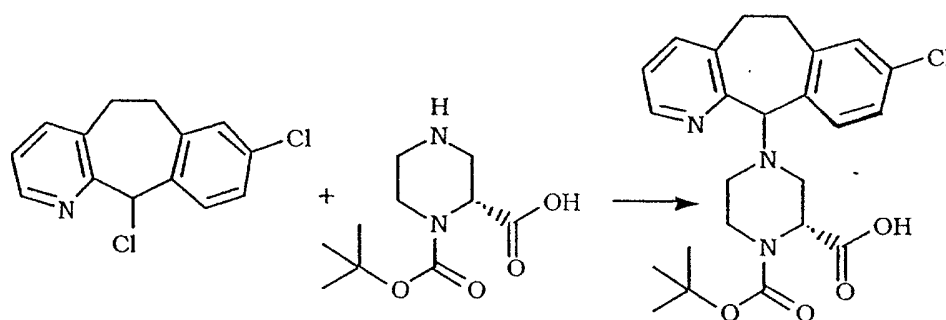
Výše uvedená sloučenina (52%, $MH^+=220$) byla připravena podle postupu, který je popsán pro přípravný příklad 155 kroky C až E, ale s tím rozdílem, že v kroku C přípravného příkladu 155 byl použit místo 4 chlorobenzylchloridu 4-fluorobenzylbromid.

Přípravný příklad 163

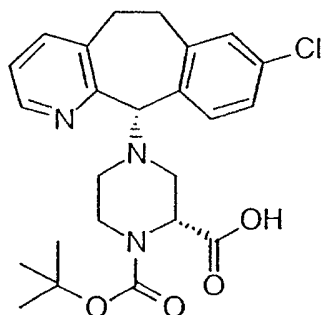


Výše uvedená sloučenina (63%, $MH^+ = 227$) byla připravena podle postupu, který je popsán pro přípravný příklad 155 kroky C až E, ale s tím rozdílem, že v kroku C přípravného příkladu 155 byl použit místo 4 chlorobenzylchloridu 4-kyanobenzylbromid.

Přípravný příklad 164

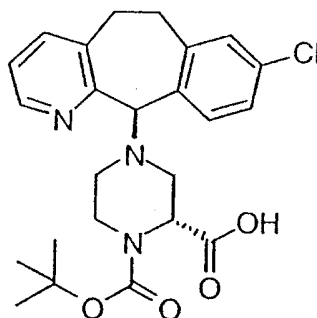


Do roztoku sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 50 (4,0 g, 17,3 mmol) a TEA (12,05 ml, 5 eq.) v DMF (60 ml) byl přidán tricyklický chlorid (5,04 g, 1,1 eq.). Výsledný roztok byl míchán při laboratorní teplotě 72 h a poté byla reakční směs zahuštěna za sníženého tlaku. Zbytek byl zředěn 3 M NaOH a extrahován EtOAc. Vodná vrstva byla zneutralizována 50% kyselinou citronovou a extrahována EtOAc. Spojené organické podíly byly vysušeny přes Na_2SO_4 , zfiltrvány a zahuštěny za vakua. Surový produkt byl přečištěn středotlakou chromatografií, kdy jako eluent byl použit 12% (10% NH_4OH v MeOH) roztok v CH_2Cl_2 . Byl získán C-11 (S)-isomer (2,13 g, 54 %) jako první eluovaný isomer a C-11 (R)-isomer (2,4 g, 61 %) jako druhý eluovaný isomer.



11S,2R(+)-Isomer

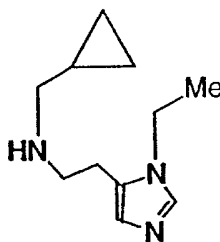
11(S), 2(R)(+)-isomer (první eluovaný isomer): $[\alpha]_D^{20} = +84,9$ (5,18 mg v 5,0 ml MeOH); LCMS: $MH^+ = 458$.



11R,2R Isomer

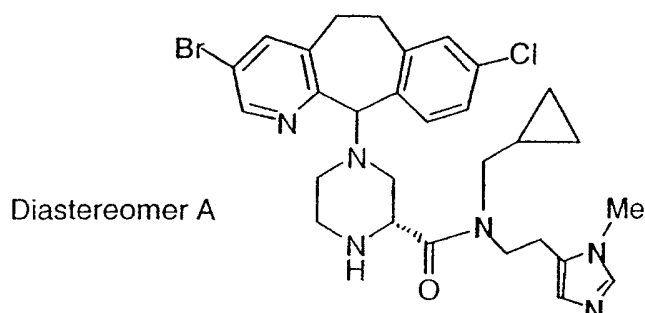
11(R), 2(R)-isomer (druhý eluovaný isomer): FABMS: $MH^+ = 458$.

Přípravný příklad 165



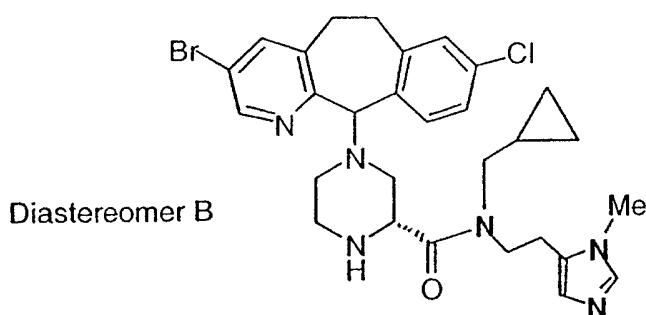
Výše uvedená sloučenina (33%, $MH^+ = 195$) byla připravena podle postupu, který je popsán pro přípravný příklad 25, ale s tím rozdílem, že místo N-1-methylhistaminu byla použita sloučenina z přípravného příkladu 13.

Přípravný příklad 166



Podobně byla připravena výše uvedená sloučenina (80%, $MH^+=599$) a to podle postupu, který je popsán pro přípravný příklad 142, ale s tím rozdílem, že místo sloučeniny uvedené v příkladu 289 byla použita sloučenina uvedená v přípravném příkladu 305-diastereoisomer A.

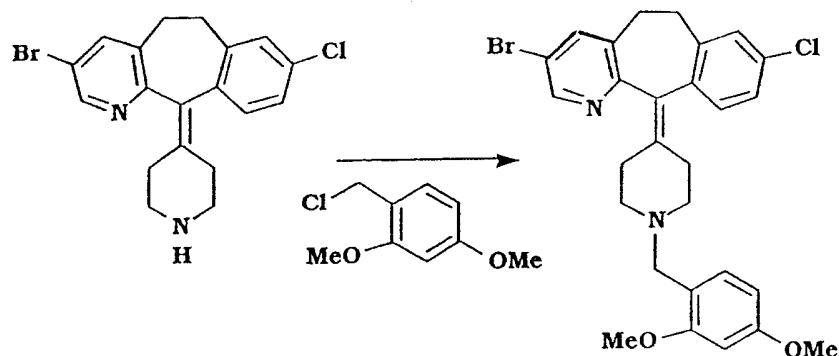
Přípravný příklad 167



Výše uvedená sloučenina (100%, $MH^+=599$) byla připravena podle postupu, který je popsán pro přípravný příklad 142, ale s tím rozdílem, že místo sloučeniny uvedené v příkladu 289 byla použita sloučenina z příkladu 305-diastereoisomer B.

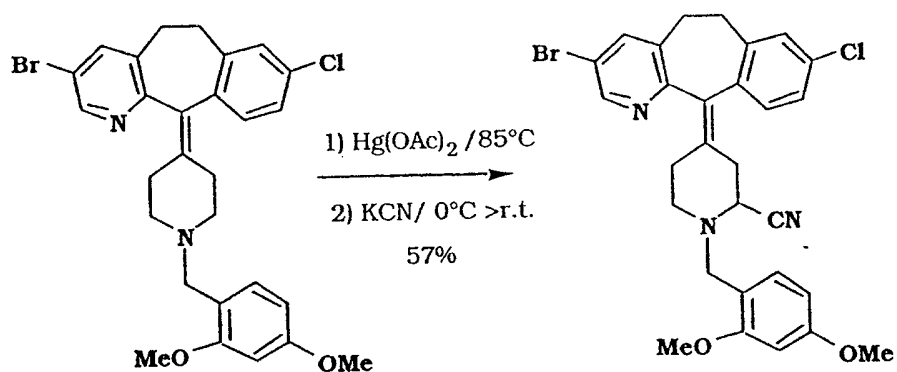
Přípravný příklad 168

Krok A



Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 40A krok A (sloučenina 52.ii) (5 g, 12,8 mmol) byla povařením na 120 °C rozpuštěna ve 2,7 ml 2,4-dimethoxybenzaldehydu. Do reakční směsi byla přikapávána kyselina mravenčí (1,3 ml) a reakční směs byla míchána při teplotě 120 °C po dobu 45 min. Výsledná pevná směs byla rozpuštěna v dichlormethanu a vysušena přes síran hořečnatý, zfiltrována a odpařena do sucha. Cílem bylo získat pevnou látku, která byla chromatografována na silikagelu. Bylo získáno 5,17 g výše uvedeného produktu. FABMS (M+1)= 463.4.

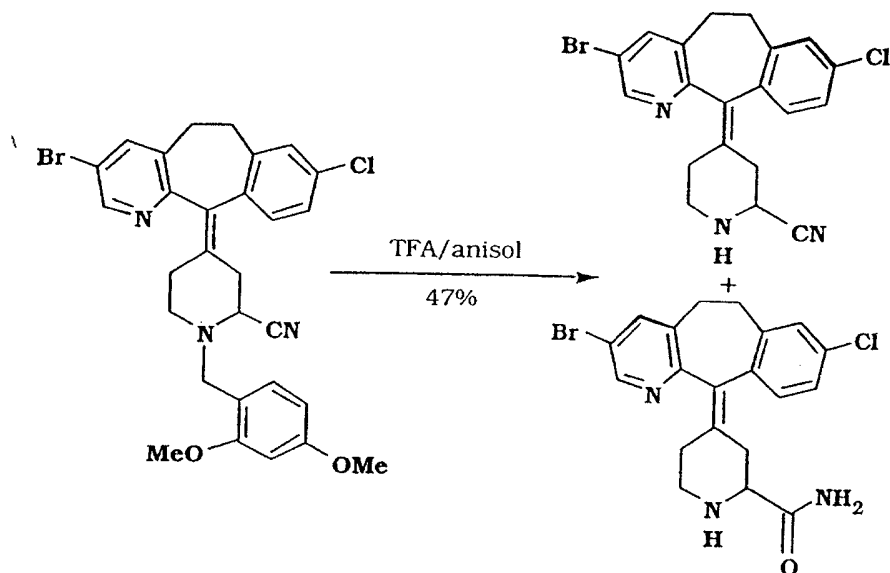
Krok B



Sloučenina uvedená v kroku A (1 mg, 1,8 mmol) byla rozpuštěna ve 45 ml 5% roztoku kyseliny octové/voda a míchána při teplotě 85 °C. Byl přidán octan rtuťnatý (2,3 mg) a reakční směs byla míchána 5 h. Po ochlazení v ledové lázni byl přidán kyanid draselný (1,25 mg) a reakční směs byla intenzivně míchána po dobu 18 h. Poté byl přidán 1 N hydroxid sodný

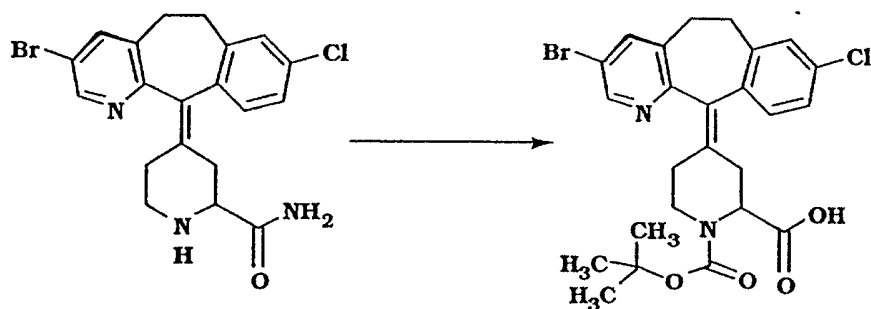
(přebytek) a produkt byl třikrát extrahován ethylacetátem. Po chromatografii na silikagelu s použitím ethylacetátu jako eluentu bylo získáno 0,747 mg uvedeného produktu.

Krok C



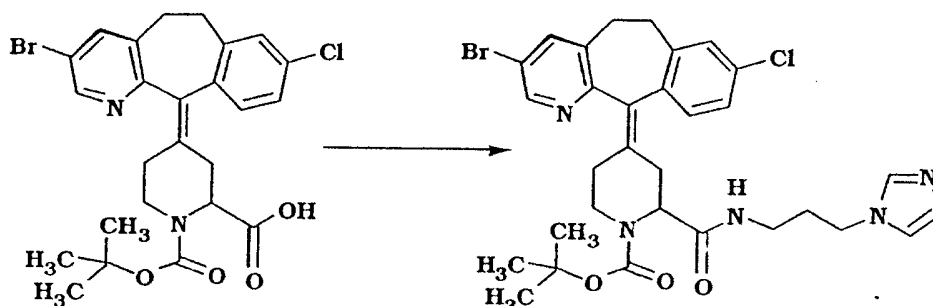
Produkt uvedený v kroku B (0,2 mg) byl rozpuštěn v 6 ml kyseliny trifluoroctové a 0,5 ml anisolu a směs byla míchána 1 h při teplotě 60 °C. Cílem bylo po chromatografii na silikagelu, kdy byl jako eluent použit 2% roztok methanol/dichlormethan, získat uvedený karboxamidový produkt (72 mg). FAMBS (M+1)=432.

Krok D



Hlavní produkt (karboxamid) z kroku C (0,19 mg) byl rozpuštěn v 10 ml 6 N kyseliny chlorovodíkové a byl refluxován 24 h. 6 N kyselina chlorovodíková byla odstraněna za vakua a zbytek byl rozpuštěn ve vodě (5 ml). Poté byl přidán di-terc.-butylbikarbonát (0,13 mg) a pH reakční směsi bylo upraveno 1 N hydroxidem sodným na hodnotu 9,0. Po 2 h míchání při teplotě okolí byla reakční směs přidána ke kyselině citronové a extrahována dichlormethanem s cílem získat surový produkt, který byl chromatografován na silikagelu. Bylo získáno 93 mg výše uvedeného produktu. FABMS (M+1)=533.

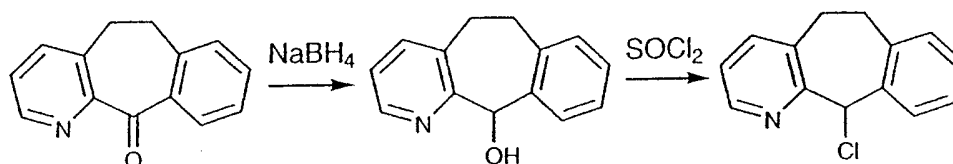
Krok E



Sloučenina uvedená v kroku D (70 mg, 0,13 mmol) byla rozpuštěna ve 2 ml DMF a DEC (37 mg, 0,19 mmol). Poté byly přidány HOBt (26 mg, 0,19 mmol) a N-methylmorfolin (42 μ l, 0,4 mmol). Reakční směs byla míchána při okolní teplotě po dobu 72 h. Po přidání vody a extrakci dichlormethanem byl surový produkt chromatografován na silikagelové koloně s cílem získat 86 mg výše uvedeného produktu. FABMS (M+1)=640.

Přípravný příklad 169

11-chlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-B]pyridin.



Keton (výchozí materiál) 5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-c]pyridin-11-on může být připraven následujícími způsoby, které jsou popsány v US 3 419 565.

Do roztoku ketonu (3 g, 14,35 mmol) v methanolu (50 ml) při teplotě 0 °C byl přidán tetrahydroboritan sodný (2 g, 53,3 mmol) a směs byla míchána 2 h při laboratorní teplotě. Reakce byla ukončena přidavkem ledu (10 g) a 2 N HCl (10 ml), pH bylo upraveno pomocí 2 N NaOH (13 ml) na zásadité a byla provedena extrakce MeCl₂ (2 x 50 ml). Organická vrstva byla odseparována, vysušena přes MgSO₄, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno za vzniku alkoholu (3 g, 100 %).

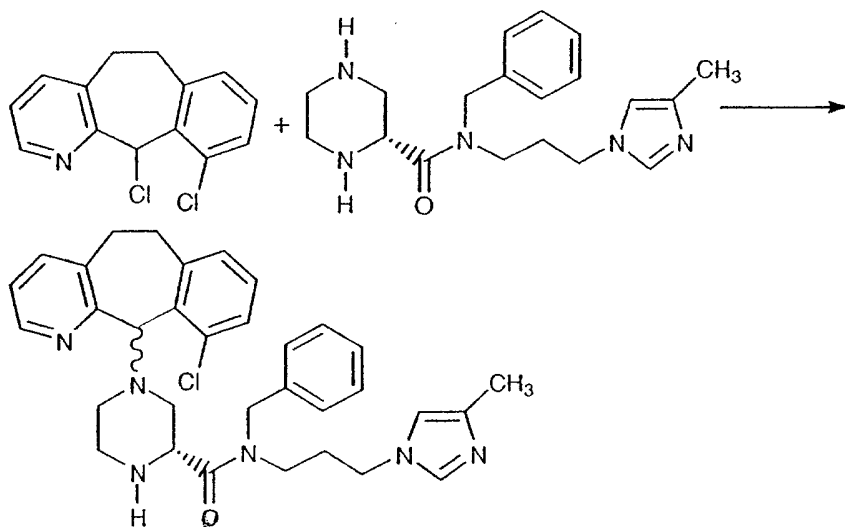
¹H NMR (DMSO, δ) 3.0 – 3.4 (m, 4H) 6.101 (brs, 2H) 7.0 – 7.3 (m, 4H) 7.5 (m, 2H) 8.314 (d, 1H).

Do roztoku alkoholu (2,5 g, 11,84 mmol) v MeCl₂ (50 ml) byl při laboratorní teplotě přidán thionylchlorid (3 ml, 41,12 mmol) a směs byla míchána 1 h. Rozpouštědlo bylo odpařeno a byla přidána voda (50 ml) a 5% NaOH (10 ml). Směs byla extrahována MeCl₂ (100 ml), organická vrstva byla vysušena přes MgSO₄, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno za vzniku žlutohnědé pevné látky, která byla triturována étherem. Filtrát byl zahuštěn za vzniku bílé pevné látky (1,5 g).

¹H NMR (CDCl₃, δ) 2.9 – 3.0 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 6.3 (s, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.42 (d, 1H).

Zfiltrovaná pevná látka byla vysušena za vzniku dalšího materiálu (0,9 g). Celkový výtěžek (2,4 g, 87%).

Přípravný příklad 170



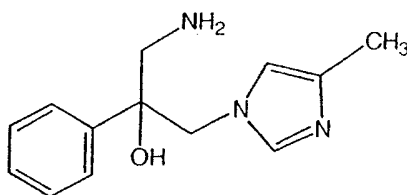
Do směsi 10-chlor-tricycklické sloučeniny (0,5 g, 1,90 mmol) (přípravný příklad 9.1) a substituovaného piperazinu (0,78 g, 1,90 mmol) byl přidán acetonitril (5 ml). Poté byl přidán

triethylamin (1 ml, 7,18 mmol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Poté byla přidána voda (50 ml) a 5% NaOH a směs byla extrahována MeCl_2 (2 x 100 ml). Organická vrstva byla oddělena, vysušena přes MgSO_4 a rozpouštědlo bylo odpařeno za vzniku požadovaného produktu (0,7 g, 57%) ve formě směsi 2 diastereoisomerů, které byly odděleny kolonovou chromatografií na silikagelu. Eluce byla provedena 5% roztokem $\text{MeOH}/\text{MeCl}_2$ obsahujícím 2% NH_4OH . Isomer A (méně polární isomer) byl eluován jako první.

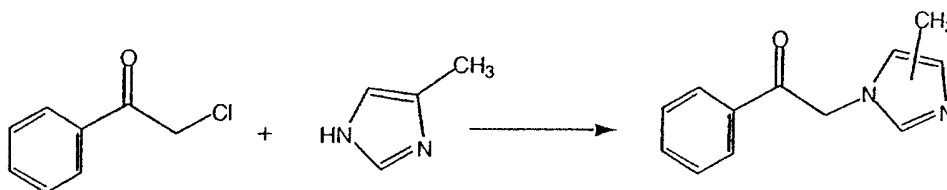
Tabulka 5F

Isomer	Hmotn. (Fabs, MH)	$[\alpha]_D^{20}$
A, B	569.1	-----
A	569.2786	$-55.9^\circ \text{ c} = 0.1085$
B	569.2816	$-27.4^\circ \text{ c} = 0.1085$

Přípravný příklad 171

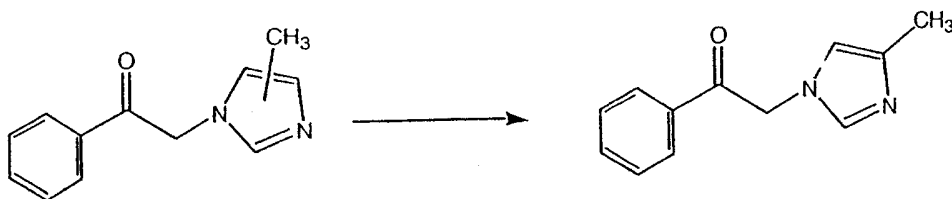


Krok A



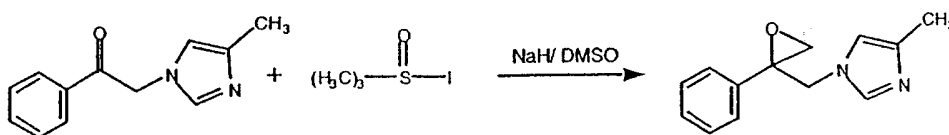
Směs 2-chloracetofenonu (25 g, 0,16 mol) a 4-methylimidazolu (66,1 g, 0,8 mol) byla zahřívána 2 h na teplotu 100°C . Ochlazený a surový produkt byl chromatografován na koloně silikagelu a eluce byla provedena roztokem $\text{CH}_2\text{Cl}_2/3\% \text{ CH}_3\text{OH}$ nasyceným vodným hydroxidem amonným. Byla získána směs 4- a 5-methyl-1H-imidazolylacetofenonu (23 g, 73%), MS, $\text{MH}^+ = 201$.

Krok B



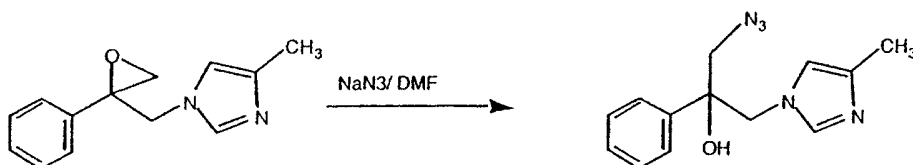
K produktu z kroku A v CH_2Cl_2 (200 ml) byl přidán tritylchlorid (7,28 g, 0,26 mol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Směs byla chromatografována na koloně silikagelu, kdy jako eluční činidlo byl použit roztok ethylacetát/acetón (3:1). Byl získán 4-methyl-1H-imidazolylacetofenon (15,5 g), FABMS: $\text{MH}^+ = 201$.

Krok C



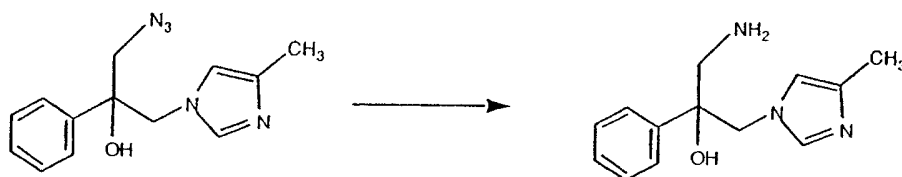
Do směsi NaH (0,998, 24,97 mmol) a trimethylsulfoxoniumjodidu (5,49 g, 24,97 mmol) v DMSO (50 ml) byl přidán produkt z kroku B (5 g) a směs byla míchána 1,5 h. Produkt byl extrahován ethylacetátem a promyt solankou, vysušen a rozpouštědlo bylo odpařeno za vzniku 1-(2-fenyl-2,3-epoxypropyl)-1H-4-methylimidazolu (3,44 g, 64 %), FABMS: $\text{MH}^+ = 215$).

Krok D



Produkt z kroku C (3,45 g, 16,11 mmol) a azid sodný (2,093 g, 32,21 mmol) byly zahřívány v DMF (100 ml) při teplotě 60 °C po dobu 12 h. Roztok byl odpařen do sucha a extrahován CH_2Cl_2 , promyt solankou a vysušen (MgSO_4). Odpařením byla získána výše uvedená sloučenina (3,83 g, 93%). FABMS: $\text{MH}^+ = 258$.

Krok E



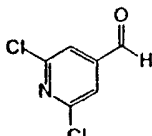
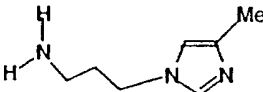
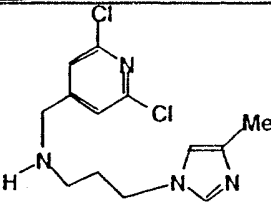
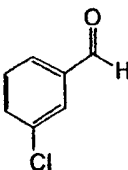
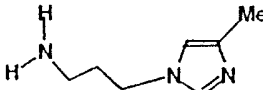
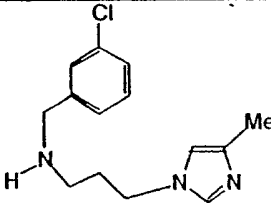
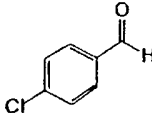
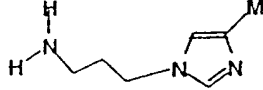
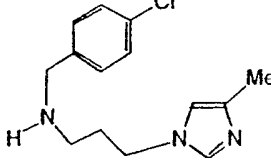
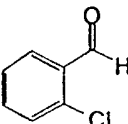
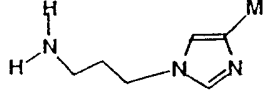
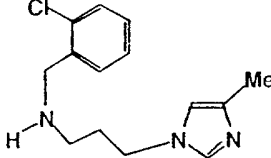
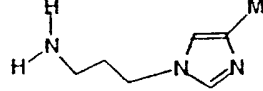
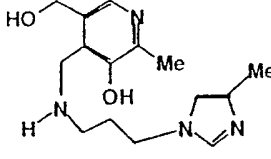
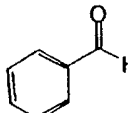
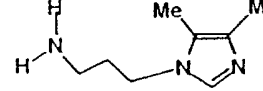
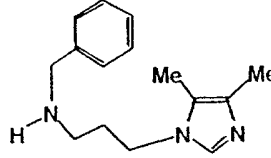
Sloučenina uvedená v kroku D v ethanolu (80 ml) byla hydrogenována přes 10% Pd na uhlíku (1,2 g) při tlaku 50 psi přes noc. Katalyzátor byl odfiltrován a roztok byl odpařen za vzniku výše uvedené sloučeniny (2,83 g, ve formě žlutého viskózního oleje).

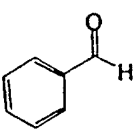
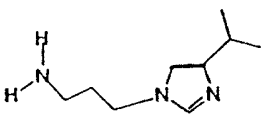
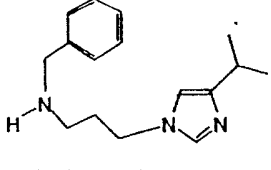
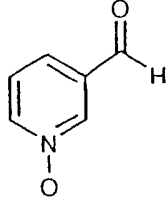
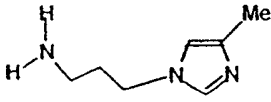
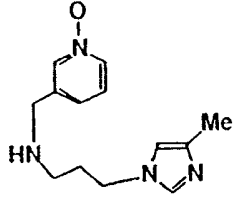
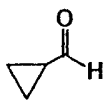
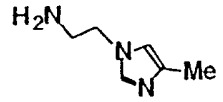
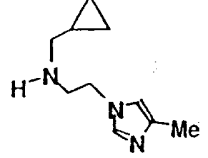
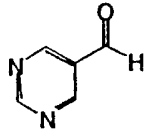
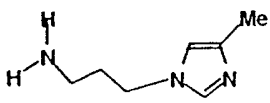
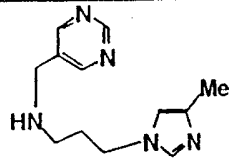
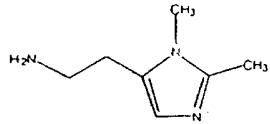
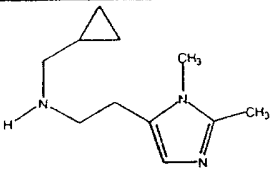
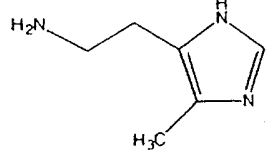
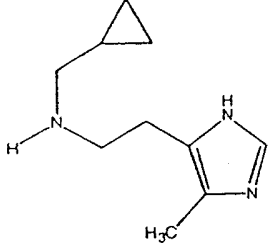
Přípravné příklady 172 až 188

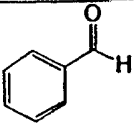
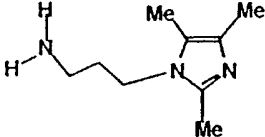
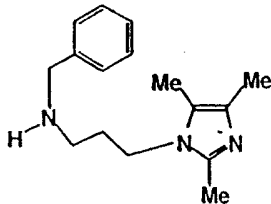
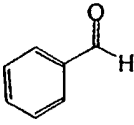
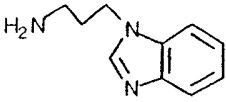
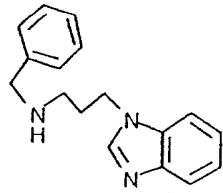
Aminy (Produkt) uvedené v tab. 5G byly získány podle postupu, který je uveden v přípravném příkladu 74, ale s tím rozdílem, že byly použity aldehydy a imidazolalkylaminy (Imidazol) uvedené v tab. 5G.

Tabulka 5G

Příp. př.	Aldehyd	Imidazol	Produkt
172			 % výtěž. = 60 MH ⁺ = 246
173			 % výtěž. = 22 MH ⁺ = 247
174			 % výtěž. = 27 MH ⁺ = 214

175			 % výtěž. = 59 MH ⁺ = 299
176			 % výtěž. = 76 MH ⁺ = 264
177			 % výtěž. = 77 MH ⁺ = 264
178			 % výtěž. = 79 MH ⁺ = 264
179			 % výtěž. = 45 MH ⁺ = 291
180			 % výtěž. = 71 MH ⁺ = 244

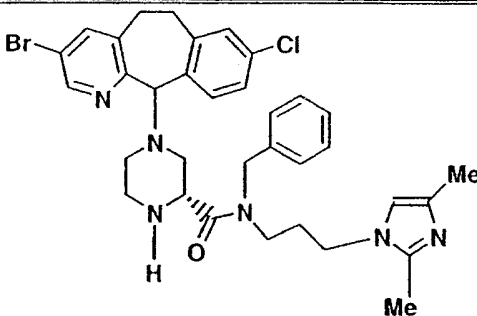
181			 % výtěž. = 25 MH ⁺ = 258
182			 % výtěž. = 89 MH ⁺ = 247
183			 % výtěž. = 13 MH ⁺ = 180
184			 % výtěž. = 27 MH ⁺ = 232
185			 % výtěž. = 50 MH ⁺ = 195
186			 % výtěž. = 12 MH ⁺ = 180

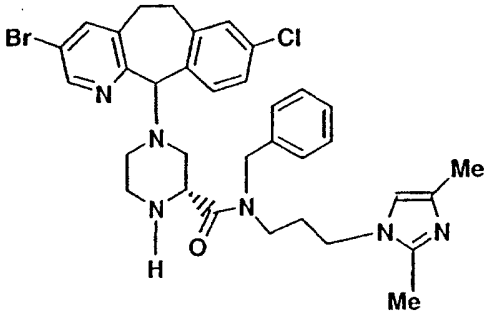
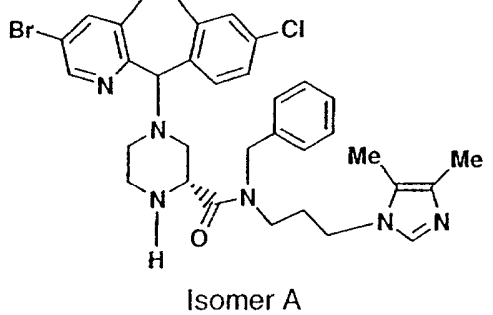
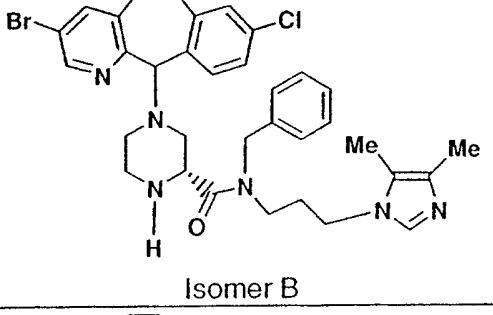
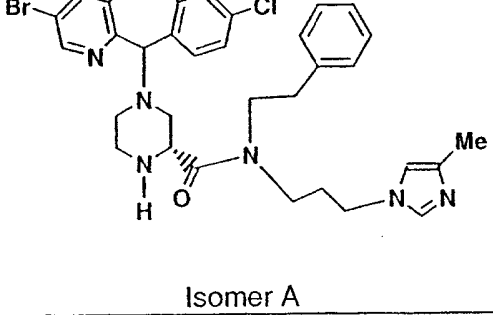
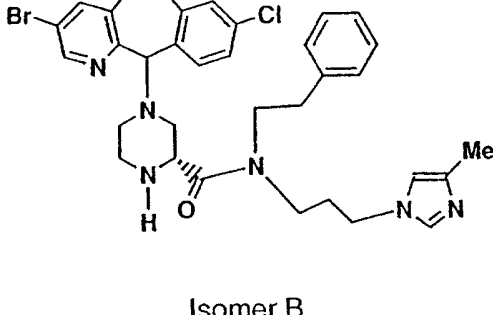
187			 % výtěž. = 84 MH ⁺ = 258
188			 % výtěž. = 88 MH ⁺ = 266

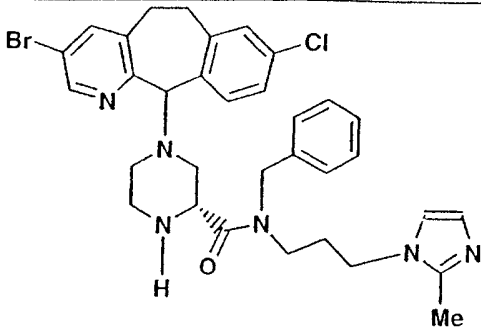
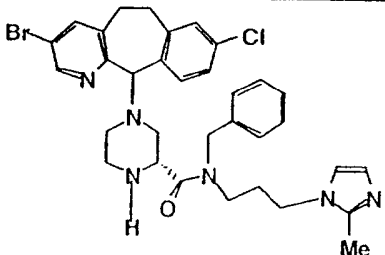
Přípravné příklady 190 až 197

Aminy (Produkt) byly připraveny podle postupu, který je popsán pro přípravný příklad 109, ale s tím rozdílem, že byly použity sloučeniny z příkladů, které jsou uvedeny v tab. 5H.

Tabulka 5H

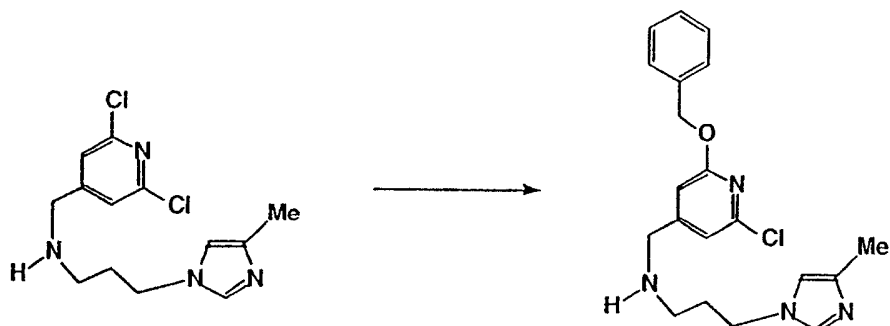
Příp. . př.	BOC slouč. z příp. př.	Produkt	1. Výtěž. (%) 2. MH ⁺
190	343	 Isomer A	1. 661 2. 87

191	344	 Isomer B	1.661 2.80
192	345	 Isomer A	1.72 2.661
193	346	 Isomer B	1.71 2.661
194	347	 Isomer A	1.93 2.661
195	348	 Isomer B	1.92 2.661

196	349	 Isomer A	1.85 2.647
197	350	 Isomer B	1.87 2.647

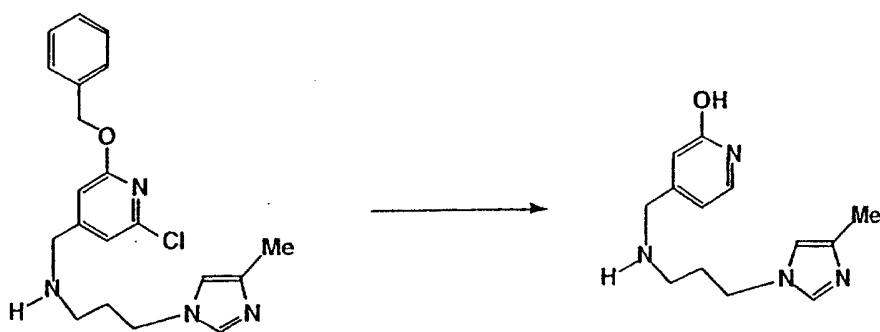
Přípravný příklad 199

Krok A



Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 175 (0,9 g), benzylalkohol (0,68 ml), pevný hydroxid draselný (0,66 g), 18-crown-6-éter (80 mg) a bezvodý toluen (20 ml) byly míchány pod refluxem. Přečištění preparativní tenkovrstvou chromatografií (silikagel, 4% MeOH-CH₂Cl₂, nasycený NH₄OH) vedlo ke zisku benzylétheru (0,73 g, 68%, MH⁺ = 371).

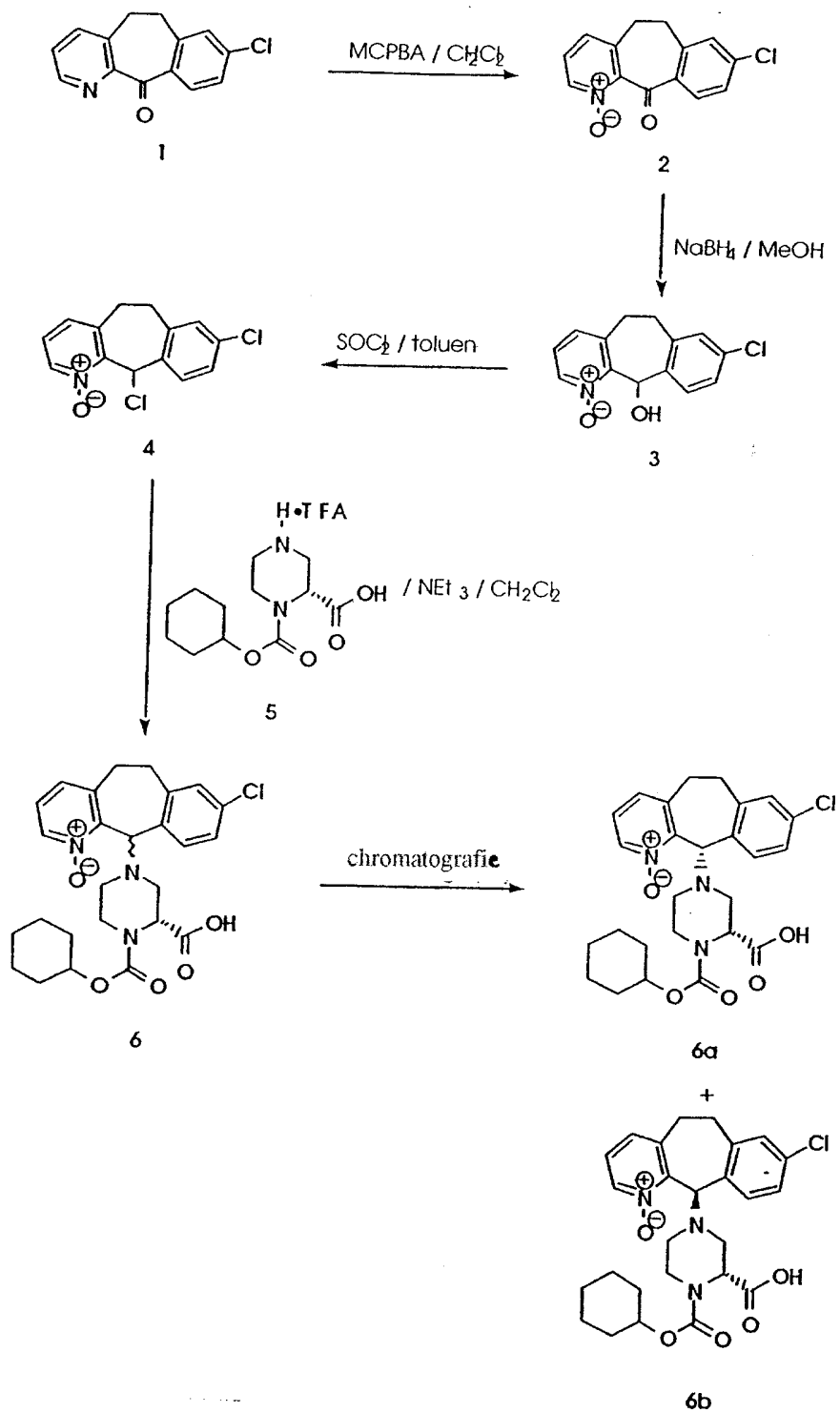
Krok B



Sloučenina uvedená výše v kroku A (0,72 g), methanol (60 ml) a 10% paladium na uhlíku (300 mg) byly míchány pod tlakem vodíku 50 psi po dobu 3 dnů. Filtrací přes celit byl získán roztok, který byl podroben působení TEA (3 eq.) a CH₂Cl₂. Filtrace a přečištění preparativní tenkovrstvou chromatografií (silikagel, 5% MeOH-CH₂Cl₂, nasycený NH₄OH) vedly ke zisku požadované sloučeniny (0,20 g, 42%, MH⁺ = 247).

Přípravný příklad 200

Příprava tricyklické N-oxidové skupiny



1→2 Roztok kyseliny 3-peroxybenzoové (25 g, 102,59 mmol, 2,5 eq.) v bezvodém dichlormethanu (250 ml) byl v průběhu 1 h přikapáván do míchaného roztoku 8-chlor-4-aza-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyklohepten-5-onu **1** (10 g, 41,04 mmol, 1,0 eq.) v bezvodém dichlormethanu (100 ml) při teplotě 0 °C a pod atmosférou dusíku. Roztok byl pomalu (3 h) zahřát na laboratorní teplotu a míchán dalších 12 h. Roztok byl extrahován 1 M vodným roztokem hydroxidu sodného (5 x 100 ml), promyt solankou (2 x 100 ml), vysušen přes Na₂SO₄, zfiltrován a zahuštěn za vakua při teplotě 30 °C. Byla získána **2** ve formě ostře žluté pevné látky. Uvedená sloučenina **2** byla použita přímo bez dalších pokusů o přečištění.

Výtěžek: 10 g = 38,51 mmol = 94 %

[M + H]⁺: 260

HRMS (FAB+):

Spočítáno pro C₁₄H₁₁ClNO₂ ([M + H]⁺): 260.0475

Zjištěno: 260.0478

2→3 Do roztoku **2** (10 g, 38,51 mmol, 1,0 eq.) v bezvodém methanolu (500 ml) při teplotě 0 °C a pod atmosférou dusíku byl v průběhu 15 min. po částech přidáván tetrahydroboritan sodný (2,21 g, 57,76 mmol, 1,5 eq.). Výsledná suspenze byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 h a při laboratorní teplotě další hodinu. Těkavé podíly byly odstraněny za vakua při teplotě 30 °C a zbytek byl převeden do 1 M vodného roztoku NaOH (250 ml). Vodný roztok byl extrahován dichlormethanem (5 x 100 ml). Spojené organické extrakty byly promyty solankou (100 ml), vysušeny přes Na₂SO₄, zfiltrovány a zahuštěny za vakua při teplotě 30 °C. Byla získána sloučenina **3** ve formě citronově zelené pevné látky. Sloučenina **3** byla použita přímo bez jakýchkoliv dalších pokusů o přečištění.

Výtěžek: 9 g = 34,39 mmol = 89 %

[M + H]⁺: 262

HRMS (FAB+):

Spočítáno pro C₁₄H₁₃ClNO₂ ([M + H]⁺): 262.0635

Zjištěno: 262.0636

3→4 Do míchané suspenze sloučeniny **3** (9 g, 34,39 mmol, 1,0 eq.) a bezvodého toluenu (150 ml) při teplotě 0 °C a pod atmosférou dusíku byl v průběhu 10 min. přikapáván thionylchlorid (5 ml, 68,78 mmol, 2,0 eq.). Suspenze krémové barvy byla pomalu (3 h) zahřáta na laboratorní teplotu a míchána dalších 12 h. Těkavé podíly byly odstraněny za vakua při teplotě 30 °C. Zbytek byl převeden do dichlormethanu (250 ml) a promyt ledovým nasyceným

vodným roztokem NaHCO_3 (5 x 100 ml). Promývání bylo prováděno tak dlouho, dokud pH vodných podílů po promytí nebylo středně zásadité asi pH 9,0. Organická vrstva byla promyta solankou (100 ml), vysušena přes Na_2SO_4 , zfiltrována a zahuštěna za vakua při teplotě 30 °C. Byla získána sloučenina **4** ve formě krémově zbarvené pevné látky v téměř kvantitativním výtěžku. Vzhledem ke své vysoké reaktivitě byla sloučenina **4** použita přímo bez dalších pokusů o přečištění nebo charakterizaci (jinou než ^1H NMR).

Výtěžek: 9,55 g = 34,09 mmol = 99%

4→6 Do míchaného roztoku sloučeniny **5** (popsána dříve; 9,38 g, 25,33 mmol, 1.0 eq.) v bezvodém dichlormethanu (50 ml) při laboratorní teplotě a pod atmosférou dusíku byl přikapáván triethylamin (18 ml, 126,65 mmol, 5,0 eq.). Roztok byl míchán při laboratorní teplotě po dobu 30 min. a poté byl ochlazen na teplotu 0 °C. Poté byl v průběhu 25 min. přikapáván roztok sloučeniny **4** (8,52 g, 30,39 mmol, 1,2 eq.) v bezvodém dichlormethanu (50 ml). Směs byla pomalu (3 h) ohřata na laboratorní teplotu a míchána dalších 12 h. Těkavé podíly byly odstraněny za vakua při teplotě 30 °C. Zbytek byl převeden do 50% vodného roztoku kyseliny citronové (100 ml) a byla provedena extrakce ethylacetátem (5 x 100 ml). Organické extrakty byly spojeny a vysušeny přes Na_2SO_4 , zfiltrovány a zahuštěny za vakua při teplotě 30 °C. Získaná krémově zbarvená pevná látka byla chromatografována (CH_2Cl_2 :MeOH = 19:1 v/v) za vzniku diastereoisomericky čistých isomerů **6a** a **6b** na C-11 tricyklu.

Pro 6a:

Výtěžek: 5,75 g = 11,50 mmol = 45%

skoro bílá pěna; t.t.: 78 až 83 °C

$[\text{M} + \text{H}]^+$: 500

HRMS (FAB+):

Spočítáno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_5$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 500.1953

Zjištěno: 500.1952

Pro 6b:

Výtěžek: 3,00 g = 6,00 mmol = 24%

skoro bílá pěna; t.t.: 94 až 99 °C

$[\text{M} + \text{H}]^+$: 500

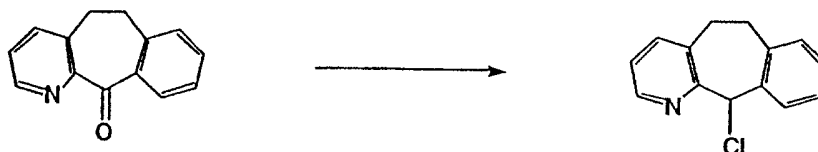
HRMS (FAB+):

Spočítáno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_5$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$): 500.1953

Zjištěno: 500.1952

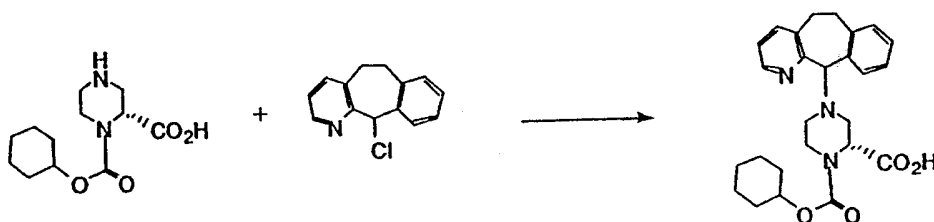
Přípravný příklad 201

Krok A



8-hydridotricyklický chlorid byl získán podle postupu, který je nastíněn v US 5 151 423, ale s tím rozdílem, že 8-chlor-tricyklus byl nahrazen za 8-H analog popsaný v US 3 419 565.

Krok B



Uvedené sloučeniny byly izolovány podle postupu, který je popsán pro přípravný příklad 127 krok C ale s tím rozdílem, že místo 8-chlor-tricyklického chloridu byl použit 8-hydridotricyklický chlorid z přípravného příkladu 201 krok A.

Isomery byly separovány kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 3% roztoku MeOH/CH₂Cl₂.

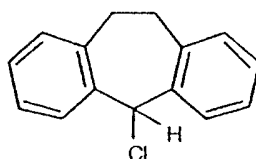
Isomer A: C(11)-(S): 38%, MH⁺ = 450

Isomer B: C(11)-(R): 31%, MH⁺ = 450.

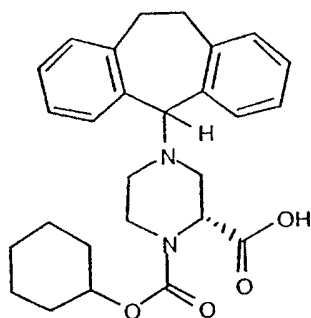
Přípravný příklad 202

Krok A

Podle postupu, který je uveden v přípravném příkladu 127 krok C, ale s tím rozdílem, že 8-Cl-tricyklický chlorid je nahrazen tricyklickým chloridem

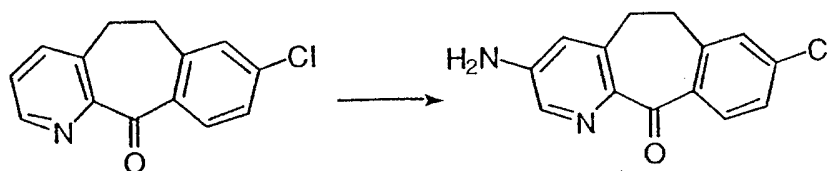


lze získat následující kyselinu:



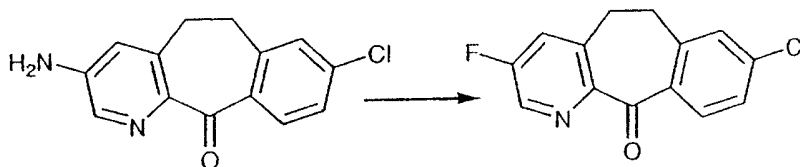
Pevná látka, 51% výtěžek, t.t.=120,5 až 125,1 °C.

Přípravný příklad 202A



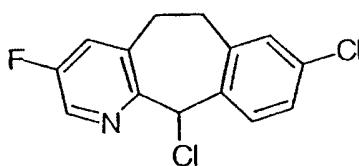
Výše uvedená sloučenina byla připravena v podstatě stejným postupem jako je uveden v Njoroge *a kol.* (J. Med. Chem. (1997), 40, 4 290) pro přípravu 3-aminoloratadinu, pouze s tím rozdílem, že loratadin byl nahrazen 3-H ketonem (J. Het. Chem (1971) 8, 73).

Přípravný příklad 203



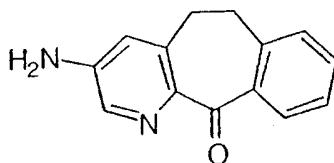
Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 202A (1,62 g, 6,26 mmol) byla při teplotě 0 °C po částech přidávána k NO^+BF_4 (0,81 g, 1,1 eq.) v toluenu (10 ml). Výsledná kašovitá směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 2,5 h a poté byla ohřáta na laboratorní teplotu. Reakční směs byla zahřívána pod refluxem 2 h, poté byla ochlazená, zneutralizována 1 N NaOH a extrahována EtOAc (3 x 50 ml). Spojené organické podíly byly promyty 1 N HCl (2 x 25 ml), nasyceným NaHCO_3 (1 x 25 ml) a vodou (1 x 15 ml), vysušeny přes Na_2SO_4 , zfiltrvány a zahuštěny za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěn středotlakou chromatografií s použitím eluční směsi 70:30 hexan:EtOAc. Byla získána žlutá pevná látka (0,68 g, 42% výtěžek). LCMS: $\text{MH}^+=262$.

Přípravný příklad 204



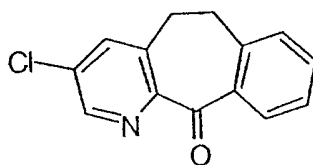
V podstatě stejným postupem jako je uveden v přípravném příkladu 201 krok A byla z ketonu z přípravného příkladu 203 připravena výše uvedená sloučenina, která byla použita bez dalšího přečištění (0,66 g, 100% surový výtěžek).

Přípravný příklad 205



Do roztoku sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 202A (2,00 g, 7,74 mmol) a 5% Pd/C (0,50 g) v EtOH (100 ml) byl přidán $^+\text{NH}_4\text{HCO}_2^-$ (2,44 g, 10 eq.). Výsledný roztok byl zahříván pod refluxem 2 h. Reakční směs byla ochlazená, zfiltrována přes vrstvu celitu a zahuštěna za sníženého tlaku. Zbytek byl naředěn vodou (100 ml) a extrahován CH_2Cl_2 (3 x 75 ml). Spojené organické podíly byly vysušeny přes Na_2SO_4 , zfiltrovány a zahuštěny za vakua za vzniku žluté pevné látky (1,22 g, 70% výtěžek), která byla používána bez dalšího přečištění: FABMS: $\text{MH}^+=225$.

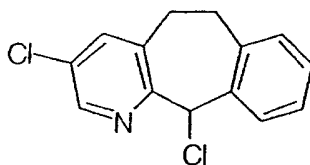
Přípravný příklad 206



Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 205 (1,22 g, 5,44 mmol) byla při teplotě 0 °C po částech přidávána k CuCl_2 (0,88 g, 1,2 eq.) a $t\text{BuONO}$ (0,98 ml, 1,5 eq.) v CH_3CN (25 ml). Výsledný roztok byl zahřát na laboratorní teplotu a míchán 72 h. Reakční směs byla ukončena přidávkem 1 M HCl (10 ml), zneutralizována 15% NH_4OH a extrahována EtOAc (3 x 100 ml). Spojené organické podíly byly promyty 15% NH_4OH (1 x 50 ml), 1 M HCl (1 x 50 ml), nasyceným NaHCO_3 , vysušeny přes Na_2SO_4 , zfiltrovány a zahuštěny. Surový produkt byl

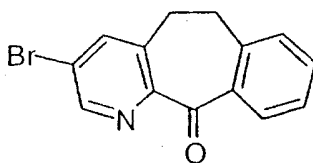
přečištěn chromatografií s použitím eluční směsi 50:50 hexan:EtOAc. Byla získána světle žlutá pevná látka (0,81 g, 61% výtěžek). CIMS: $MH^+=244$.

Přípravný příklad 207



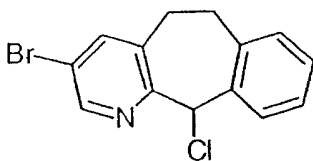
V podstatě stejným postupem jako je uveden v přípravném příkladu 201 krok A byla z ketonu z přípravného příkladu 206 připravena výše uvedená sloučenina, která byla použita bez dalšího přečištění.

Přípravný příklad 208



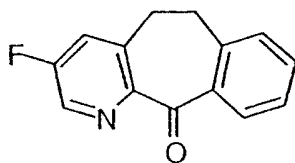
Výše uvedená sloučenina (1,33 g, 60 % výtěžek): FABMS: $MH^+=244$ byla připravena v podstatě stejným postupem jako je uveden v přípravném příkladu 206 pouze s tím rozdílem, že $CuCl_2$ bylo nahrazeno $CuBr_2$.

Přípravný příklad 209



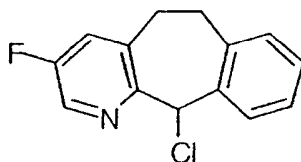
V podstatě stejným postupem jako je uveden v přípravném příkladu 201 krok A byla z ketonu z přípravného příkladu 208 připravena výše uvedená sloučenina, která byla použita bez dalšího přečištění.

Přípravný příklad 210



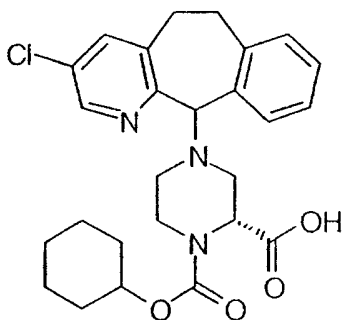
Výše uvedená sloučenina může být připravena v podstatě stejným postupem jako je uveden v přípravném příkladu 203 pouze s tím rozdílem, že je použita sloučenina uvedená v přípravném příkladu 205.

Přípravný příklad 211



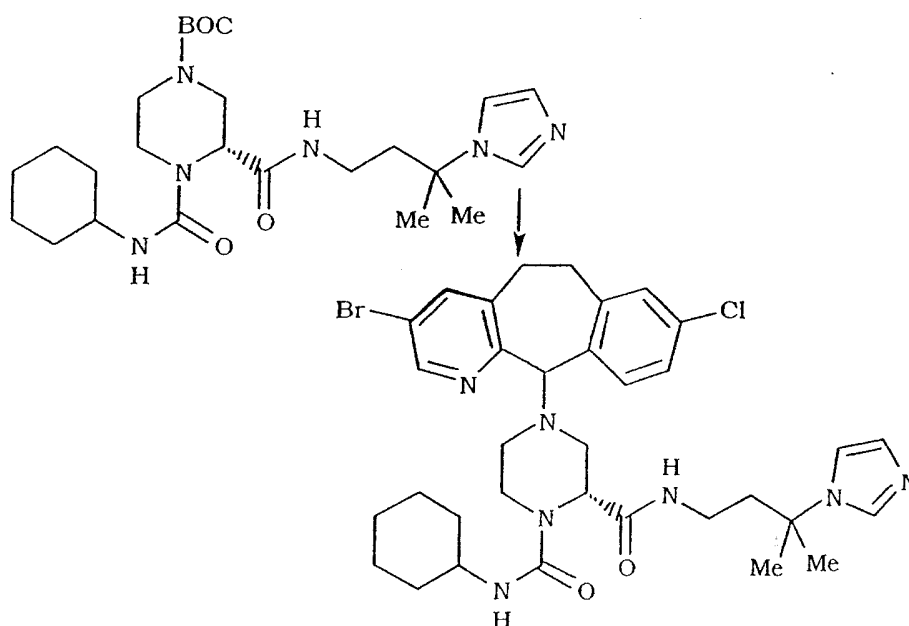
Výše uvedená sloučenina může být připravena v podstatě stejným postupem jako je uveden v přípravném příkladu 201 krok A, pouze s tím rozdílem, že výchozí látkou je keton z přípravného příkladu 210.

Přípravný příklad 212

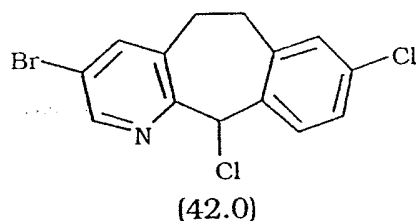


Výše uvedená sloučenina (C-11 (S)- a (R)-isomery), FABMS: $MH^+ = 484$, byla připravena v podstatě stejným postupem jako je uveden v přípravném příkladu 127 krok C pouze s tím rozdílem, že 3-H,8-Cl-tricyklický chlorid byl nahrazen 3-Cl,8-H-tricyklickým chloridem připraveným v přípravném příkladu 207.

Příklad 1

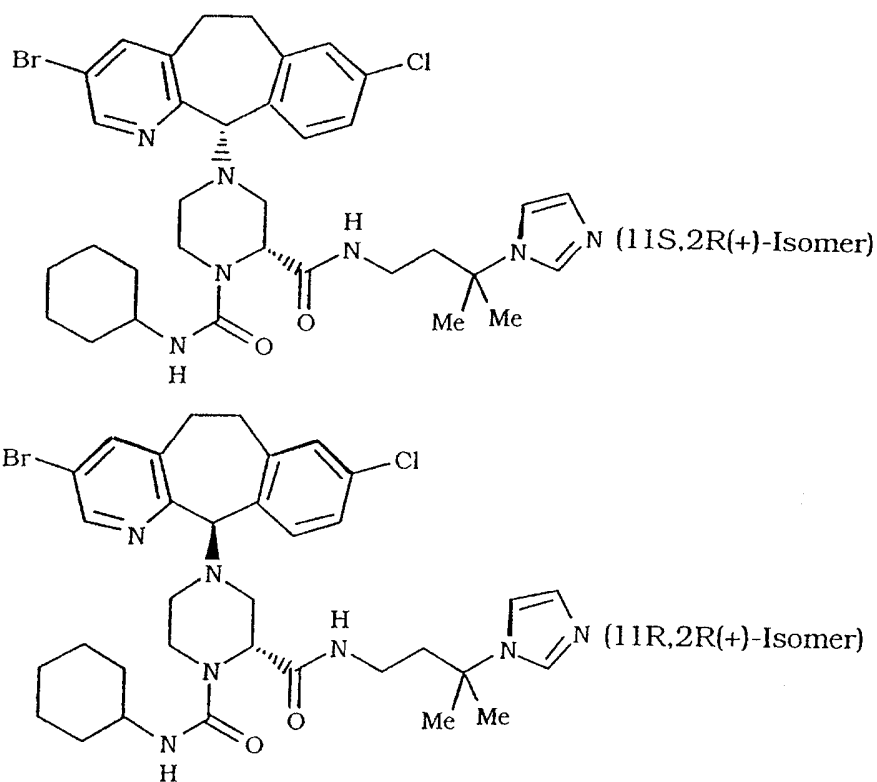


Roztok sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 5 (0,44 g, 0,897 mmol) byl míchán při laboratorní teplotě v CH_2Cl_2 (10 ml) a TFA (4 ml) a to tak dlouho, dokud nebyl výchozí materiál zcela spotřebován (TLC). Aby byl odstraněn přebytek TFA, byla reakční směs zahuštěna za sníženého tlaku. Sloučenina byla znovu rozpuštěna v CH_2Cl_2 (5 ml), ošetřena chloridem (42.0)



(0,37 g, 1,2 eq.) a TEA (2,5 ml, 10 eq.) a míchána při laboratorní teplotě po dobu 84 h. Reakční směs byla zředěna nasyceným NaHCO_3 (25 ml), vodou (25 ml) a CH_2Cl_2 (25 ml) a byla separována. Vodná vrstva byla extrahována CH_2Cl_2 a spojené organické podíly byly vysušeny přes Na_2SO_4 a zahuštěny za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěn středotlakou chromatografií, jako eluent byl použit 5% (10% NH_4OH v MeOH) roztok v CH_2Cl_2 . Výsledkem byla žlutohnědá pevná látka (0,45 g, 71% výtěžek). t.t. 142 až 144 °C; FABMS: $\text{MH}^+=696$.

Příklad 2

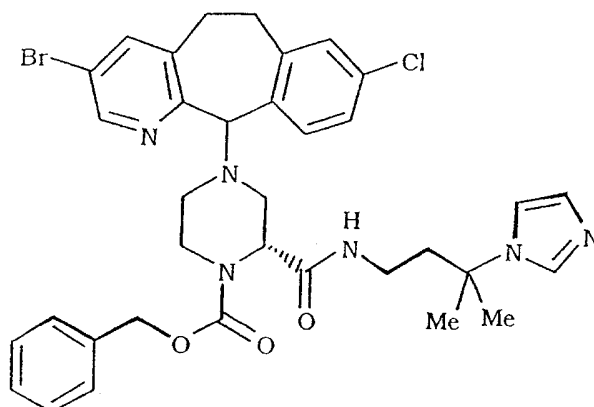


Sloučenina z příkladu 1 byla rozdělena preparativní HPLC na koloně CHIRALPACK AD, kdy jako eluent byl použit 12% roztok i-PrOH v hexanu s 0,2% diethylaminem, na 11(S)(+)- a 11(R)(+)-diastereoismery:

11(S), 2R(+)-Isomer: retenční čas = 29,21 min.; $[\alpha]^{23,5}_D = + 19.1$ (3,35 mg ve 2,0 ml CHCl_3); t.t. 147 až 149 °C; LCMS: $\text{MH}^+ = 696$.

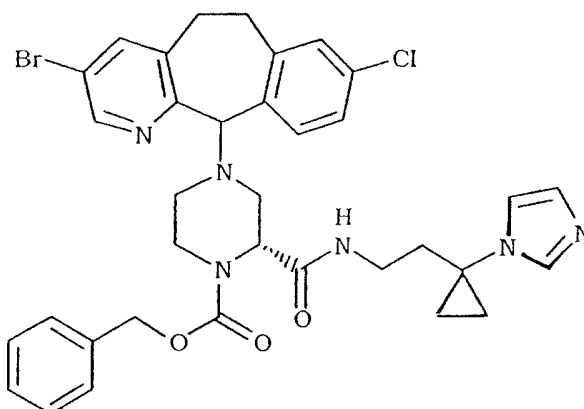
11(R), 2R(+)-Isomer: retenční čas = 39,8 min.; $[\alpha]^{24,1}_D = + 73.0$ (3,07 mg ve 2,0 ml CHCl_3); t.t. 128 až 131 °C; LCMS: $\text{MH}^+ = 696$.

Příklad 3



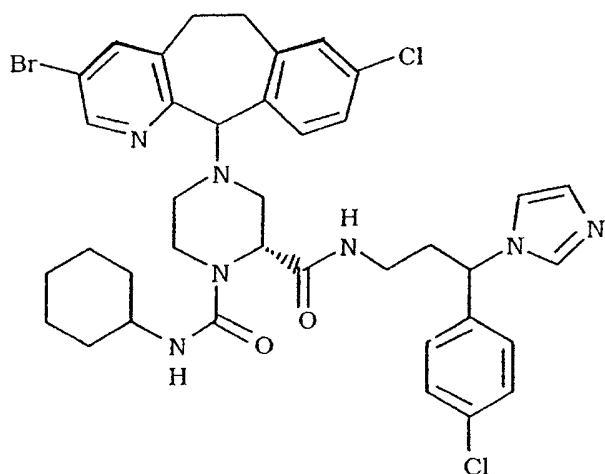
Výše uvedená sloučenina (0,085 g, 45% výtěžek), t.t. 103 až 106 °C; LCMS: MH^+ =705 byla připravena v podstatě stejným postupem jako je uveden v příkladu 1 pouze s tím rozdílem, že byla použita sloučenina z přípravného příkladu 6.

Příklad 4



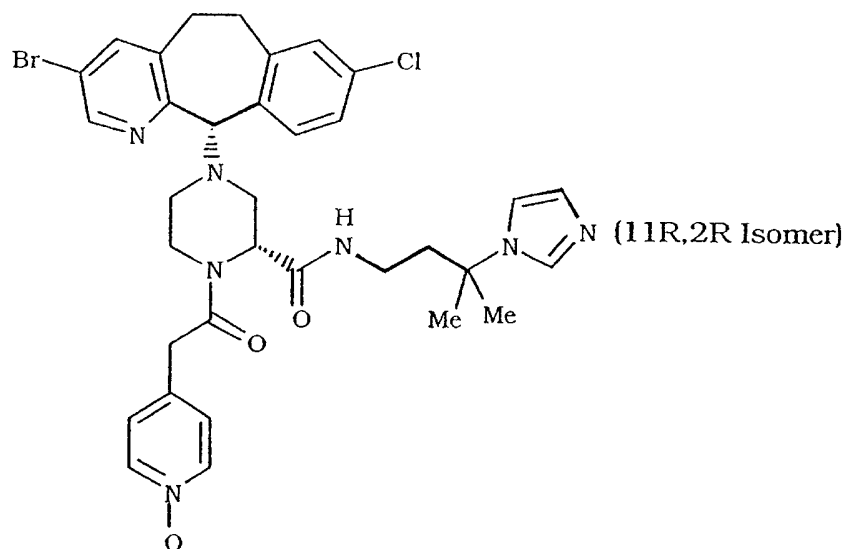
Výše uvedená sloučenina, t.t. 111 až 115 °C; MH^+ =703 byla připravena v podstatě stejným postupem jako je uveden v příkladu 3 pouze s tím rozdílem, že byla použita sloučenina z přípravného příkladu 6.1.

Příklad 5



Výše uvedená sloučenina, t.t. 138 až 140 °C; LCMS: $MH^+ = 778$ byla připravena v podstatě stejným postupem jako je uveden v příkladu 1, pouze s tím rozdílem, že byla použita sloučenina z přípravného příkladu 7.

Příklad 6



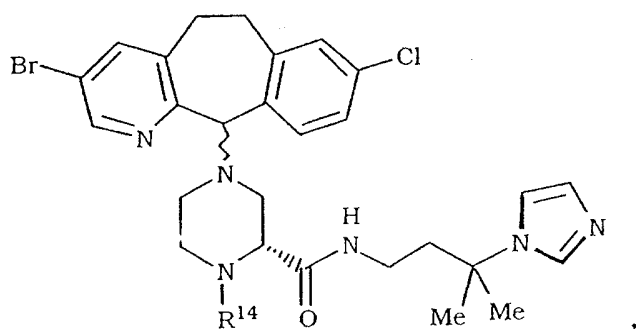
Roztok sloučeniny z přípravného příkladu 8 (0,10 g, 0,17 mmol) (11S, 2R(-)-isomer) v DMF (1,0 ml) byl podroben působení N-oxidu kyseliny 4-pyridyloctové (0,039 g, 1,5 eq.), NMM (0,03 ml, 1,5 eq.), DEC (0,049 g, 1,5 eq.) a HOBt (0,034 g, 1,5 eq.). Výsledný roztok byl

míchán při laboratorní teplotě přes noc. Reakční směs byla ukončena přidavkem nasyceného NaHCO_3 (10 ml) a byla extrahována CH_2Cl_2 (4 x 50 ml). Spojené organické podíly byly vysušeny přes MgSO_4 , zfiltrvány a zahuštěny za vakua. Surový zbytek byl přečištěn preparativní TLC, jako eluent byl použit 15% roztok (10% NH_4OH v MeOH) v CH_2Cl_2 . Byl získán 11S,2R-isomer (0,044 g, 39% výtěžek), t.t. = 115 až 117 °C; LCMS: $\text{MH}^+ = 706$.

V podstatě stejným postupem, ale s tím rozdílem, že byl použit racemát nebo 11R,2R-isomer z přípravného příkladu 8, je možno získat příslušný racemát nebo 11R,2R isomerový produkt.

Příklady 7 až 9

V podstatě stejným postupem jako je uveden v příkladu 6 byly získány sloučeniny podle obecného vzorce I.

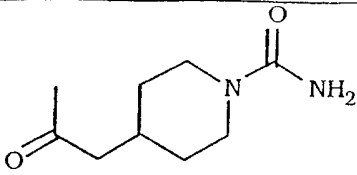
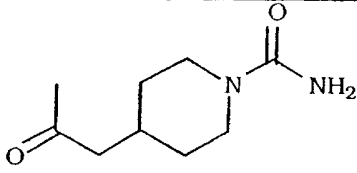


(I.)

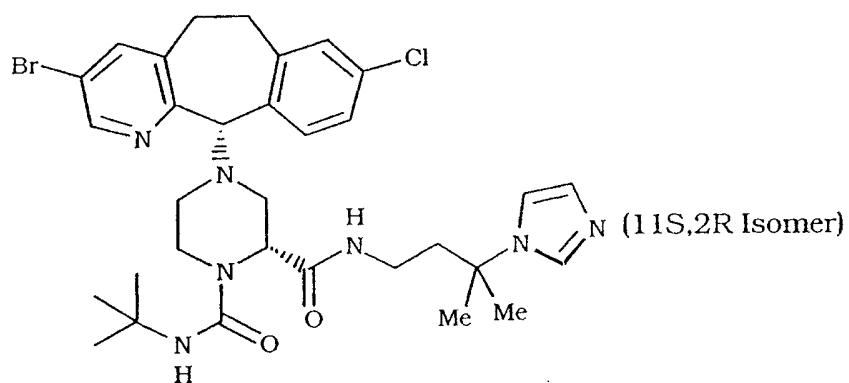
kde R^{14} je definováno níže v tab. 6.

Tabulka 6

Př.	$\text{R}^{14} =$	t.t. (°C)	Hmot. sp.
7	11R,2R isomer	148-150	LCMS: $\text{MH}^+ = 706$

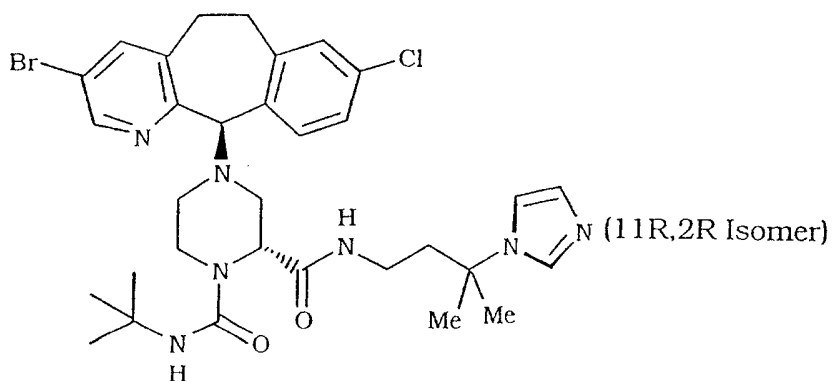
8	 11S,2R isomer	123-127	LCMS: MH ⁺ =739
9	 11R,2R isomer	150-153	LCMS: MH ⁺ =739

Příklad 10



Roztok sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 8 (11S, 2R-isomer) (0,080 g, 0,14 mmol) v CH₂Cl₂ (2,0 ml) byl ošetřen t-BuNCO (0,080 ml, 5,0 eq.). Výsledný roztok byl míchán při laboratorní teplotě přes noc a byl zahuštěn za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěn preparativní TLC, jako eluent byl použit 10% (10% NH₄OH v MeOH) roztok v CH₂Cl₂. Byla získána výše uvedená sloučenina (0,045 g, 48% výtěžek), t.t. = 139 až 142 °C; LCMS: MH⁺=670.

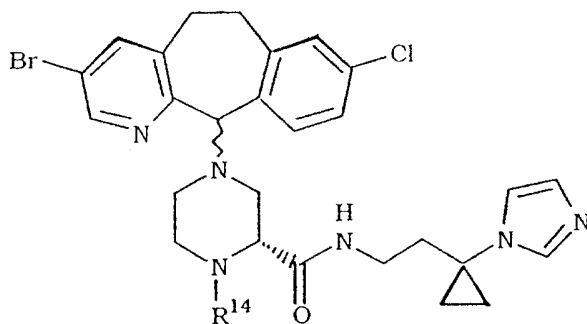
Příklad 11



Výše uvedená sloučenina byla připravena v podstatě stejným postupem jako je uveden v příkladu 10, ale s tím rozdílem, že byl použit 11R,2R-isomer z přípravného příkladu 8. t.t.=157 až 159 °C; LCMS: $MH^+ = 670$.

Příklady 12 až 14

V podstatě stejným postupem jako je uveden v příkladu 10, ale s tím rozdílem, že byly použity sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 9, byly získány sloučeniny podle obecného vzorce II.

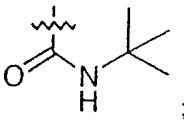
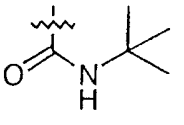
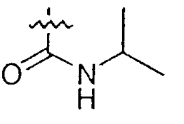


(II.)

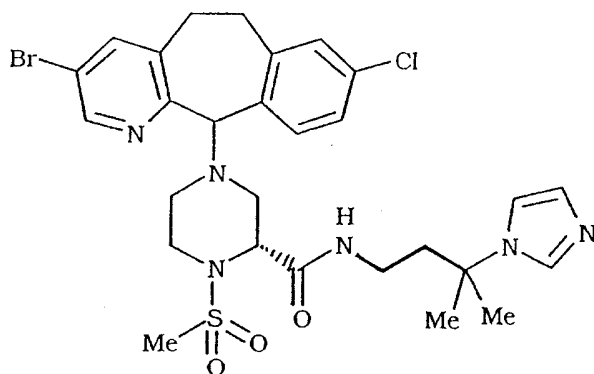
kde R^{14} je definováno níže v tab. 7.

Tabulka 7

Tabulka 7

Př.	R=	t.t. (°C)	Hmot. sp.
12	 11S,2R isomer	136-139	LCMS: MH ⁺ = 668
13	 11R,2R isomer	106-110	LCMS: MH ⁺ = 668
14	 11R/S,2R isomers	133-139	LCMS: MH ⁺ = 654

Příklad 15

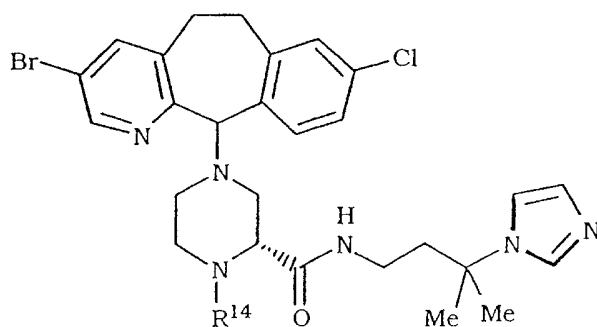


Do roztoku sloučeniny (11-racemát) z přípravného příkladu 8 (0,072 g, 0,12 mmol) a TEA (0,010 ml, 1,1 eq.) v CH₂Cl₂ (4 ml) byl přidán MeSO₂Cl (0,01 ml, 1,1 eq.). Výsledný roztok byl míchán při laboratorní teplotě přes noc. Reakce byla ukončena přidavkem nasyceného roztoku NaHCO₃ (5 ml), byla separována a extrahována CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Spojené organické podíly byly vysušeny přes Na₂SO₄ a zahuštěny za vakua. Surový zbytek byl přečištěn preparativní TLC, jako eluent byl použit 10% roztok (10% NH₄OH v MeOH) v CH₂Cl₂ (44 mg, 63% výtěžek). t.t.= 107 až 110 °C; LCMS: MH⁺=649.

V podstatě stejným postupem je možno získat 11R,2R- nebo 11S,2R-isomery a to s použitím 11R, 2R- nebo 11S, 2R-isomeru, což jsou sloučeniny z přípravného příkladu 8.

Příklady 16 až 18

V podstatě stejným postupem jako je uveden v příkladu 15 byly získány sloučeniny podle obecného vzorce III. :



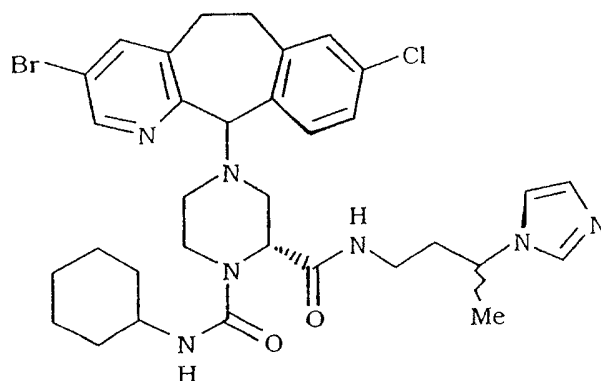
(III.)

kde R¹⁴ je definováno v tab. 8.

Tabulka 8

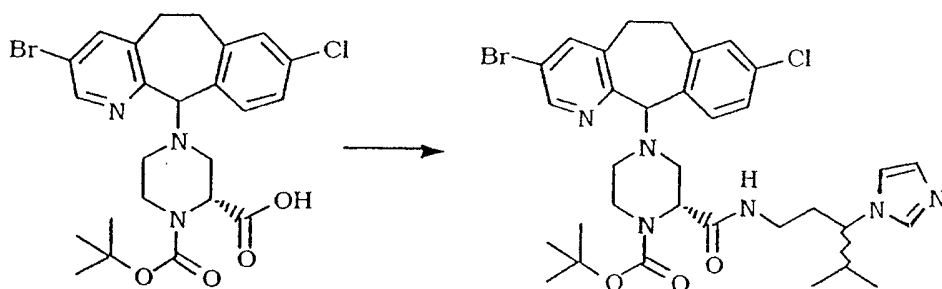
Př.	R=	t.t. (°C)	Hmot. Spec
16	 11S,2R isomer	109-111	LCMS: MH ⁺ =657
17	 11R,2R isomer	107-108	LCMS: MH ⁺ =657
18	 11R/S,2R isomers	139-142	LCMS: MH ⁺ =642

Příklad 19



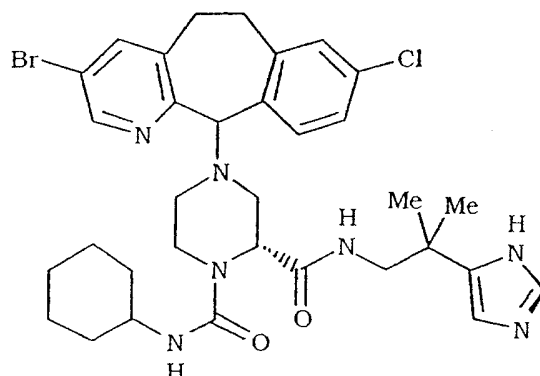
Výše uvedená sloučenina t.t. = 133 až 138 °C; LCMS: $MH^+ = 682$ byla získána v podstatě stejným postupem jako je uveden v příkladu 1, ale s tím rozdílem, že byla použita sloučenina uvedená v přípravném příkladu 7.3.

Příklad 20



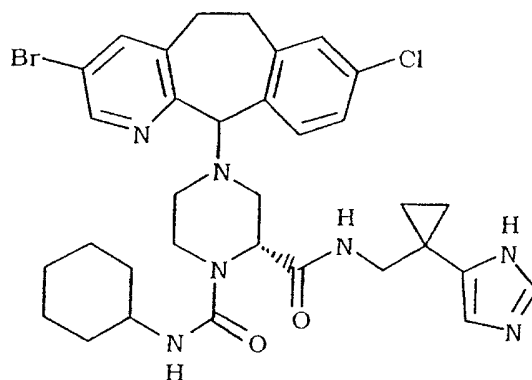
Do roztoku kyseliny z přípravného příkladu 51 (0,487 g, 0,90 mmol), DEC (0,201 g, 1,2 eq.), HOBT (0,73 g, 6,0 eq.) a NMM (0,60 ml, 6,0 eq.) v DMF (6,0 ml) byla přidána sloučenina uvedená v přípravném příkladu 4 (0,211 g, 1,4 eq.) nacházející se v tab. 1. Výsledný roztok byl míchán při laboratorní teplotě 3 dny. Surový produkt byl vysrážen z reakční směsi přídavkem vody a byl zfiltrován. Zbytek byl přečištěn středotlakou chromatografií, jako eluent byl použit nespojitý gradient 0,5% až 3% (10% NH_4OH v MeOH) roztoku v CH_2Cl_2 s krokem 0,5%. Byla získána výše uvedená sloučenina (0,411 g, 67% výtěžek). t.t. = 178 až 179 °C; LCMS: $MH^+ = 685$.

Příklad 21



Uvedená sloučenina byla připravena v podstatě stejným postupem jako je uveden v příkladu 110, ale s tím rozdílem, že byla použita sloučenina z přípravného příkladu 11 krok C. t.t. = 150 až 154 °C; MH^+ =682.

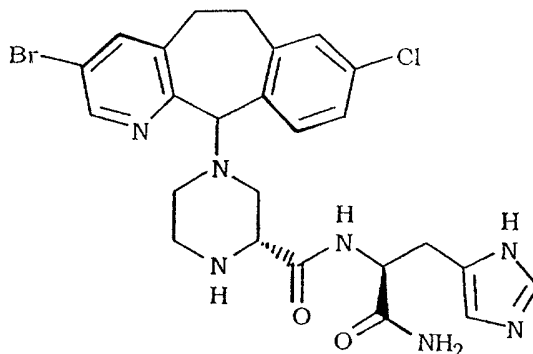
Příklad 22



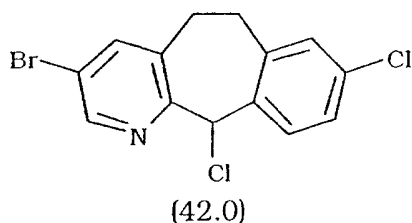
Výše uvedená sloučenina byla připravena v podstatě stejným postupem jako je uveden v příkladu 110, ale s tím rozdílem, že sloučenina z přípravného příkladu 102 krok C byla nahrazena aminem připraveným způsobem popsáním v přípravném příkladu 11 kroky A až C a místo methyljodidu, který je v přípravném příkladu 11 krok A, byl použit dichlorethan. t.t. = 156 až 158 °C; MH^+ =680.

Příklad 24

Krok A

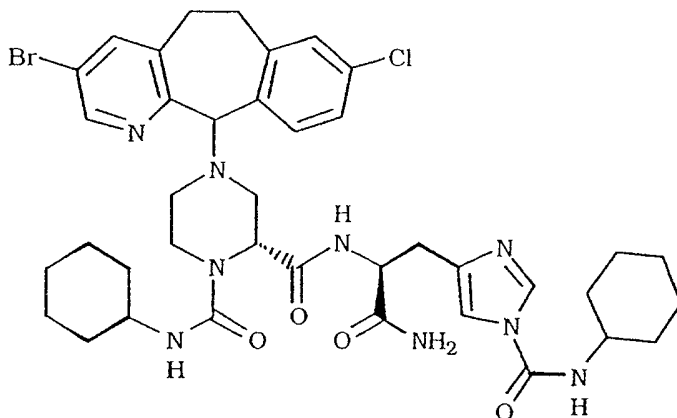


Sloučenina z přípravného příkladu 12 (0,23 g, 0,49 mmol) v CH_2Cl_2 (5,0 ml) a TFA (3,0 ml) byly míchány při laboratorní teplotě 2 h a poté byl roztok zahuštěn za vakua. Zbytek byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 (5,0 ml) a ošetřen TEA (0,45 ml, 20 eq.) a chloridem



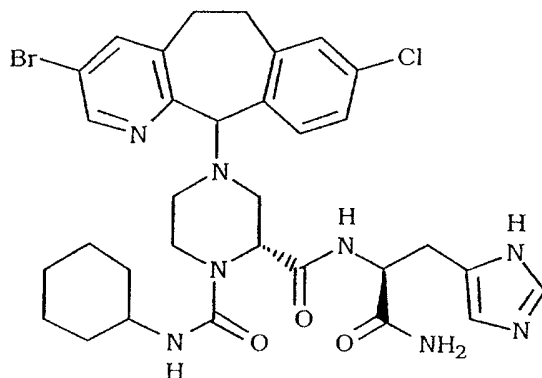
(0,056 g, 0,33 eq.). Roztok byl míchán při laboratorní teplotě 48 h. Reakční směs byla naředěna nasyceným roztokem NaHCO_3 (5,0 ml), vodou (15 ml) a byla extrahována CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Spojené organické podíly byly vysušeny přes Na_2SO_4 a zahuštěny za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěn středotlakou chromatografií, jako eluent byl použit 15% (10% NH_4OH v MeOH) roztok v CH_2Cl_2 (0,063 g, 67% výtěžek). t.t. = 157 °C (rozklad); FABMS: $\text{MH}^+ = 572$.

Krok B



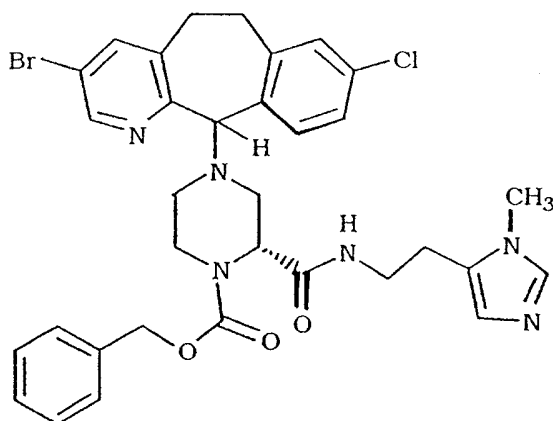
Sloučenina z kroku A (0,058 g, 0,101 mmol) v CH_2Cl_2 (3 ml) byla podrobena působení přebytku cyklohexylisokyanátu a směs byla míchána 1 h při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zahuštěna za vakua a přečištěna středtlakou chromatografií, jako eluent byl použit 8% roztok MeOH v CH_2Cl_2 . Byla získána výše uvedená sloučenina (0,062 g, 75% výtěžek). t.t.=164 až 167 °C; FABMS: $\text{MH}^+=822$.

Příklad 25

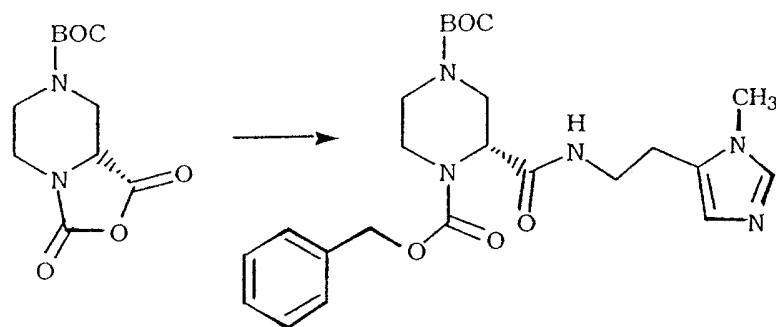


Sloučenina uvedená v příkladu 24 (0,045 g, 0,0547 mmol) byla míchána v koncentrovaném NH_4OH (3,0 ml) a MeOH (3,0 ml) přes noc. Výsledný roztok byl zahuštěn za vakua a zbytek byl přečištěn středtlakou chromatografií, jako eluent byl použit 15% roztok MeOH v CH_2Cl_2 . Byla získána výše uvedená sloučenina (0,022 g, 58% výtěžek). t.t. = 164 až 169 °C; FABMS: $\text{MH}^+=697$.

Příklad 26

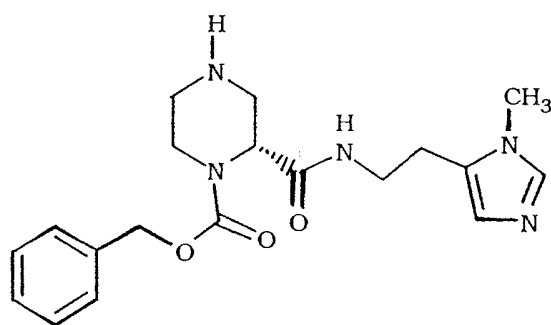


Krok A



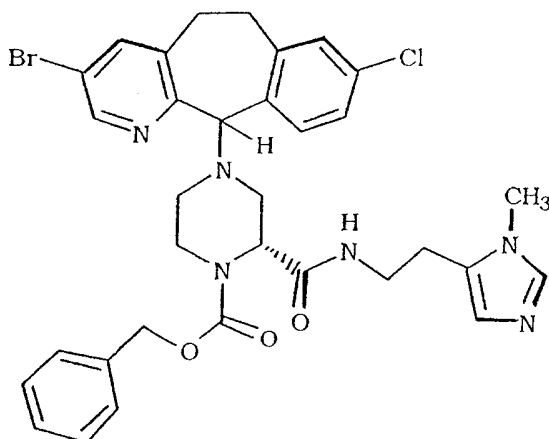
Rozpustit 2,99 g (15,09 mmol) hydrochloridu 3-methylhistaminu ve 100 ml methylenchloridu a přidat 3,21 g (31,70 mmol) triethylaminu. Míchat 30 min. pod dusíkem, poté po malých částech přidat 4,83 g (18,87 mmol) anhydridu z přípravného příkladu 44 a míchat pod dusíkem dalších 30 min. Přidat 4,14 g (16,60 mmol) benzylchlormravenčanu a míchat přes noc. Zředit 100 ml methylenchloridu a promýt vodným roztokem NaHCO_3 . Vysušit organickou vrstvou přes MgSO_4 a zahustit za vakua. Provést středotlakou chromatografií na silikagelu s použitím 97% CH_2Cl_2 (NH_4OH)-3% methanolu za vzniku produktu ve formě bílé pevné látky, t.t. = 51,8 až 63,2 °C.

Krok B

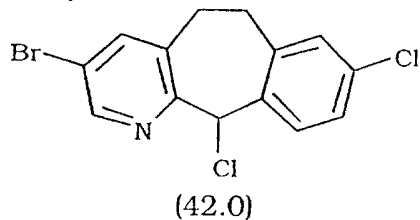


Rozpustit 4,9 g produktu z kroku A ve 30 ml methylenchloridu a přidat 13 ml kyseliny trifluoroctové. Míchat přes noc pod dusíkem a poté zahustit za vakua. Zbytek triturovat étherem a poté vysušit za vakua za vzniku produktu ve formě čirého oleje.

Krok C



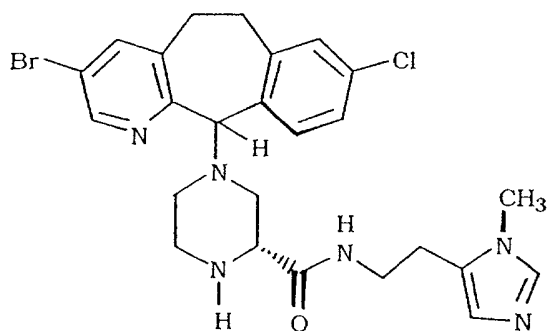
Rozpustit 10,01 g (11,04 mmol) produktu z kroku B v 50 ml DMF obsahujícího 5,6 g (55,19 mmol) triethylaminu. Přikapávat roztok chloridu



v 70 ml DMF a míchat přes noc pod dusíkem. Zahustit za vakua a rozpustit zbytek v 50 ml methylechloridu. Promýt vodným roztokem NaHCO_3 , vysušit organickou vrstvou přes MgSO_4 a zahustit za vakua. Provést chromatografii zbytku na 640 g silikagelu s použitím systému 97% CH_2Cl_2 (NH_4OH)–3% methanol za vzniku produktu ve formě žlutohnědé pevné látky, t.t.=111,8 až 114,5 °C, $\text{MH}^+ = 677$ (FAB).

Příklad 27

Krok A

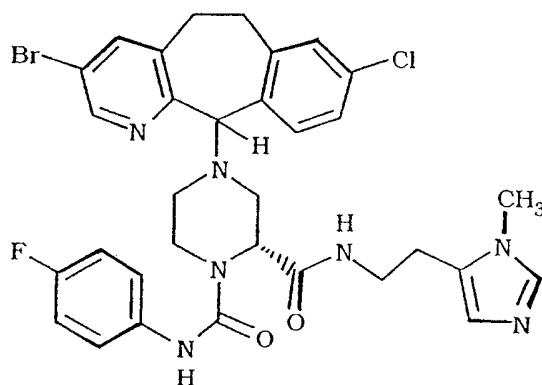


Rozpustit 4,61 g (6,8 mmol) produktu z příkladu 26 krok C v 6 ml kyseliny octové a 9 ml 5,7 M (33%) roztoku HBr v kyselině octové. Po 3 h reakci ukončit tlc na silikagelu (95% CH₂Cl₂ (NH₄OH)–5% methanol). Přidat 25 ml diethylétheru a zfiltrovat vznikající precipitát pod dusíkem za vzniku 5,8 g žlutohnědé pevné látky. Provést chromatografii na koloně Chiralpack AD, 5 cm x 50 cm (Chiral Technologies) s použitím eluční směsi 25% 2-propanol/hexan+0,2% diethylamin, průtoková rychlost 80 ml/min. Výsledkem jsou dva diastereoismery.

diastereoisomer A: t.t. = 122,2 až 130,2 °C, MH⁺=543 (FAB).

diastereoisomer B: t.t. = 122,1 až 130,2 °C, MH⁺=543 (FAB).

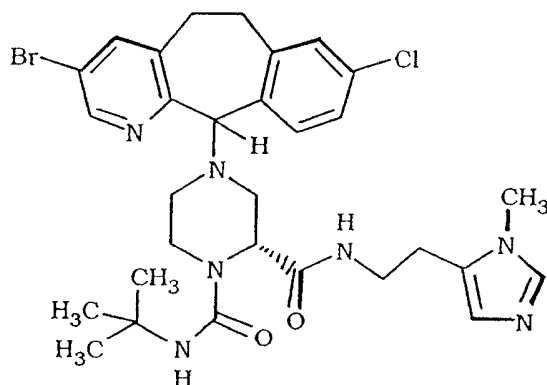
Krok B



Rozpustit 0,07 g (0,129 mmol) diastereoisomeru A z kroku A ve 2 ml methylenchloridu, přidat 0,021 g (0,155 mmol) 4-fluorofenylisokyanátu a míchat pod dusíkem přes noc. Naředit 20 ml methylenchloridu a promýt vodným roztokem NaHCO₃, vysušit organickou vrstvou přes MgSO₄ a zahustit za vakua. Provést preparativní tlc chromatografii zbytku na silikagelu s použitím elučního systému 95% CH₂Cl₂ (NH₄OH)–5% methanol. Bude získáno 0,0179 g produktu ve formě bílé pevné látky. Diastereoisomer A: t.t. = 143,1 až 145,2 °C, MH⁺=680 (FAB).

Podobným způsobem nechat reagovat 0,07 g (0,129 mmol) diastereoisomeru B z kroku A s 4-fluorofenylisokyanátem za vzniku 0,018 g produktu diastereoisomeru B ve formě bílé pevné látky. Diastereoisomer B: t.t. = 140,1 až 149,4 °C, MH⁺=680 (FAB).

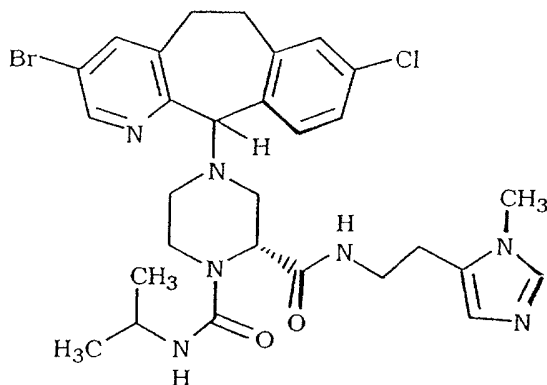
Příklad 28



Podle postupu z příkladu 27 nechat reagovat 0,07 g (0,129 mmol) diastereoisomeru A z příkladu 27 krok A s terc.-butylisokyanátem za vzniku 0,065 g produktu diastereoisomeru A ve formě bílé pevné látky. t.t. = 125,1 až 133,5 °C, $MH^+ = 642$ (FAB).

Podle výše uvedeného postupu, ale s tím rozdílem, že byl použit diastereoisomer B z příkladu 27 krok A, bylo získáno 0,052 g produktu-diastereoisomeru B ve formě bílé pevné látky. t.t. = 128,1 až 135,2 °C, $MH^+ = 642$ (FAB).

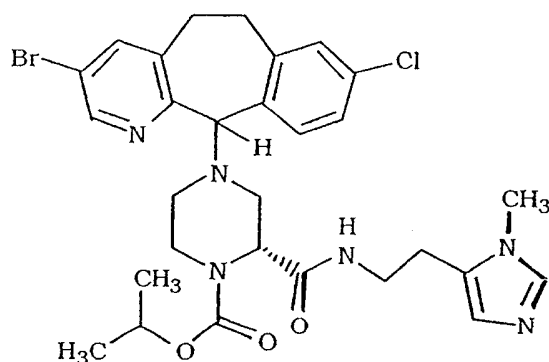
Příklad 29



Podle postupu z příkladu 27 nechat reagovat 0,10 g (0,184 mmol) diastereoisomeru A z příkladu 27 krok A s isopropylisokyanátem za vzniku 0,041 g produktu-diastereoisomeru A ve formě bílé pevné látky. t.t. = 128,1 až 133,3 °C, $MH^+ = 628$ (FAB).

Podle výše uvedeného postupu, ale s tím rozdílem, že byl použit diastereoisomer B z příkladu 27 krok A, bylo získáno 0,040 g produktu-diastereoisomeru B ve formě bílé pevné látky. t.t. = 128,1 až 133,4 °C, $MH^+ = 628$ (FAB).

Příklad 30



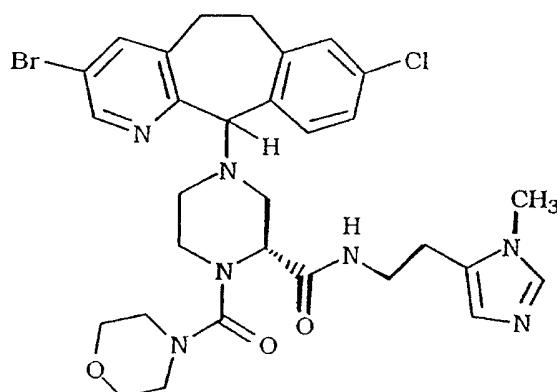
Rozpustit 0,116 g (0,202 mmol) diastereoisomeru A z příkladu 27 kroku A ve 2 ml methylenchloridu, přidat 0,02 g (0,202 mmol) triethylaminu a 0,24 ml (0,24 mmol) 1,0 M roztoku isopropylchlormravenčanu v toluenu a míchat pod dusíkem přes noc. Naředit 20 ml methylenchloridu a promýt vodným roztokem NaHCO_3 , vysušit organickou vrstvou přes MgSO_4 a zahustit za vakua. Provést preparativní tlc chromatografii zbytku na silikagelu s použitím elučního systému 95% CH_2Cl_2 (NH_4OH)–5% methanol za vzniku 0,044 g produktu-diastereoisomeru A ve formě bílé pevné látky.

Stejným postupem jako je uveden výše, ale s tím rozdílem, že byl použit diastereoisomer B z příkladu 27 kroku A, bylo získáno 0,038 g produktu-diastereoisomeru B ve formě bílé pevné látky.

Diastereoisomer A: t.t. = 120,5 až 125,5 °C, $\text{MH}^+ = 629$ (FAB).

Diastereoisomer B: t.t. = 120,3 až 126,1 °C, $\text{MH}^+ = 629$ (FAB).

Příklad 31



Podle postupu z příkladu 30 nechat reagovat 0,07 g (0,128 mmol) diastereoisomeru A z příkladu 27 krok A s 0,021 g (0,142 mmol) 4-morfolinkarbonylchloridu a 0,035 g

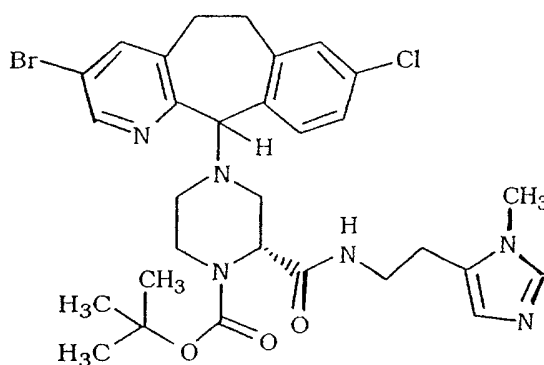
(0,256 mmol) triethylaminu za vzniku 0,024 g produktu-diastereoisomeru A ve formě bílé pevné látky.

Podle výše uvedeného postupu, ale s tím rozdílem, že byl použit diastereoisomer B z příkladu 27 krok A, bylo získáno 0,019 g produktu-diastereoisomeru B ve formě bílé pevné látky.

Diastereoisomer A: t.t. = 137,9 až 138,9 °C, MH^+ =656 (FAB).

Diastereoisomer B: t.t. = 136,4 až 138,6 °C, MH^+ =656 (FAB).

Příklad 32



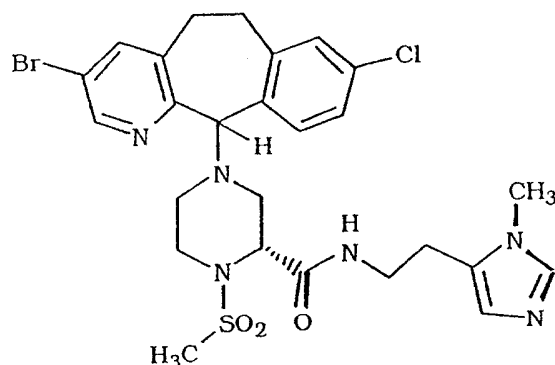
Rozpustit 0,07 g (0,129 mmol) diastereoisomeru A z příkladu 27 krok A v 0,5 ml methylenchloridu, přidat 0,033 g (0,152 mmol) di-terc.-butylbikarbonátu a míchat pod dusíkem přes noc. Naředit 20 ml methylenchloridu a promýt vodným roztokem $NaHCO_3$, organickou vrstvu vysušit přes $MgSO_4$ a zahustit za vakua. Provést preparativní tlc chromatografii zbytku na silikagelu s použitím elučního systému 95% CH_2Cl_2 (NH_4OH)–5% methanol za vzniku 0,024 g produktu-diastereoisomeru A ve formě bílé pevné látky.

Stejným postupem jako je uveden výše, ale s tím rozdílem, že byl použit diastereoisomer B z příkladu 27 krok A, bylo získáno 0,026 g produktu-diastereoisomeru B ve formě bílé pevné látky.

Diastereoisomer A: t.t. = 127,1 až 128,4 °C, MH^+ =643 (FAB).

Diastereoisomer B: t.t. = 134,9 až 137,5 °C, MH^+ =643 (FAB).

Příklad 33



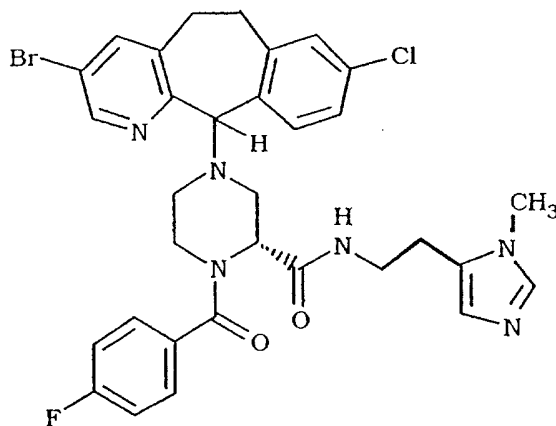
Podle postupu z příkladu 30 nechat reagovat 0,05 g (0,092 mmol) diastereoisomeru A z příkladu 27 krok A s 1,1 g (0,10 mmol) methansulfonylchloridu a 0,019 g (0,183 mmol) triethylaminu v 1,5 ml methylenchloridu. Tímto postupem získat 0,011 g produktu-diastereoisomeru A ve formě bílé pevné látky.

Podle výše uvedeného postupu, ale s tím rozdílem, že je použit diastereoisomer B z příkladu 27 krok A, je získáno 0,032 g produktu-diastereoisomeru B ve formě bílé pevné látky.

Diastereoisomer A: t.t. = 138,1 až 144,6 °C, $MH^+ = 621$ (FAB).

Diastereoisomer B: t.t. = 139 až 145,1 °C, $MH^+ = 621$ (FAB).

Příklad 34



Rozpustit 0,07 g (0,129 mmol) diastereoisomeru A z příkladu 27 kroku A v 1 ml DMF, přidat 0,023 g (0,167 mmol) kyseliny 4-fluorobenzoové, 0,032 ml (0,167 mmol) DEC, 0,0225 g (0,167 mmol) HOBt a 0,018 ml (0,167 mol) N-methylmorfolinu a míchat pod dusíkem přes noc. Zahustit ve vakuu a zbytek rozpustit ve 20 ml methylenchloridu. Promýt 1 N vodným roztokem NaOH, organickou vrstvu vysušit přes $MgSO_4$ a zahustit za vakua. Provést středotlakou

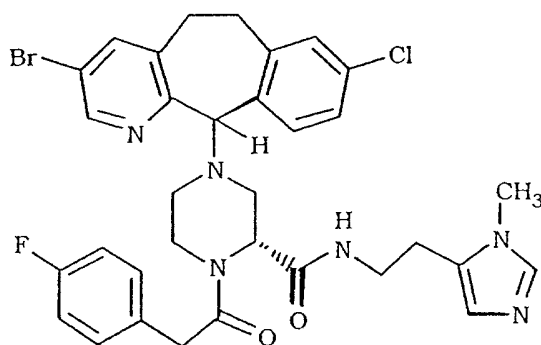
chromatografii na silikagelu s použitím elučního systému 93% CH_2Cl_2 (NH_4OH)–7% methanol za vzniku 0,060 g produktu-diastereoisomeru A ve formě bílé pevné látky.

Stejným postupem jako je uveden výše, ale s tím rozdílem, že byl použit diastereoisomer B z příkladu 27 krok A, byl získán produkt-diastereoisomer B ve formě bílé pevné látky.

Diastereoisomer A: t.t. = 141,5 až 145,8 °C, $\text{MH}^+=665$ (FAB).

Diastereoisomer B: t.t. = 144,9 až 148,7 °C, $\text{MH}^+=665$ (FAB).

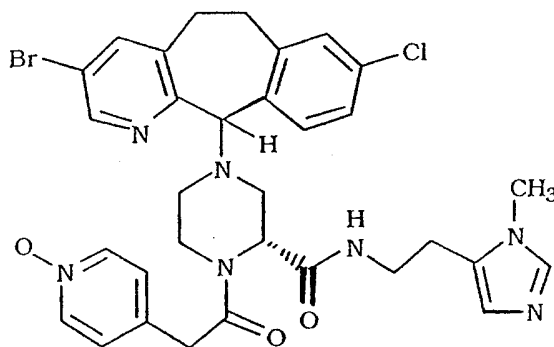
Příklad 35



Produkt-diastereoisomer A ve formě bílé pevné látky, t.t. = 132,8 až 140,1 °C, $\text{MH}^+=679$ (FAB) je získán podle postupu jako je uveden v příkladu 34 s tím rozdílem, že místo kyseliny 4-fluorobenzoové je použita kyselina 4-fluorofenyloctová.

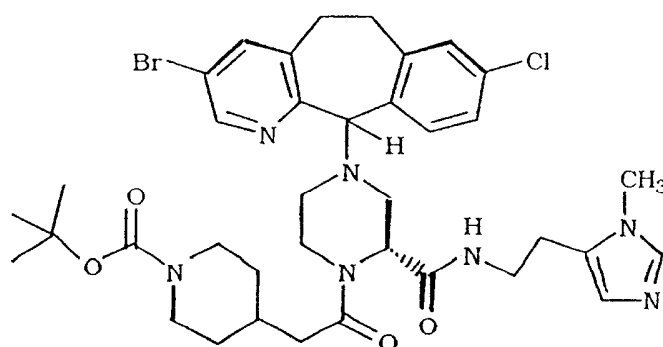
Stejným postupem jako je uveden výše byl získán produkt-diastereoisomer B ve formě bílé pevné látky. t.t. = 132, až 139,7 °C, $\text{MH}^+=679$ (FAB).

Příklad 36



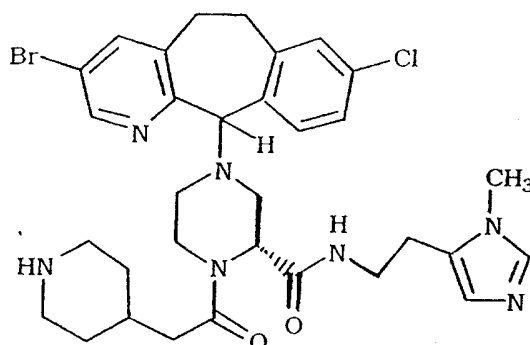
Podle postupu jako je uveden v příkladu 34 s tím rozdílem, že místo kyseliny 4-fluorobenzoové byl použit N-oxid kyseliny 4-pyridyloctové, byly získány diastereoisomer A ve formě bílé pevné látky a diastereoisomer B ve formě bílé pevné látky. Diastereoisomer A: t.t. = 168,5 až 172,4 °C, $MH^+ = 678$ (FAB). Diastereoisomer B: t.t. = 168,9 až 172,3 °C, $MH^+ = 678$ (FAB).

Příklad 37



Podle postupu jako je uveden v příkladu 34 s tím rozdílem, že místo kyseliny 4-fluorobenzoové byla použita kyselina N-terc.-butoxykarbonyl-4-piperidinocetová, byly získány diastereoisomer A ve formě bílé pevné látky a diastereoisomer B ve formě bílé pevné látky. Diastereoisomer A: t.t. = 135,1 až 142,1 °C, $MH^+ = 768$ (FAB). Diastereoisomer B: t.t. = 141,7 až 143,2 °C, $MH^+ = 768$ (FAB).

Příklad 38



Rozpustit 0,23 g (0,31 mmol) diastereoisomeru A z příkladu 37 ve 3 ml methylenchloridu a 3 ml kyseliny trifluoroctové a míchat pod dusíkem po dobu 3,5 h. Zahustit za vakua a zbytek rozpustit ve 20 ml methylenchloridu a promýt 1,0 N vodným roztokem NaOH. Zahustit

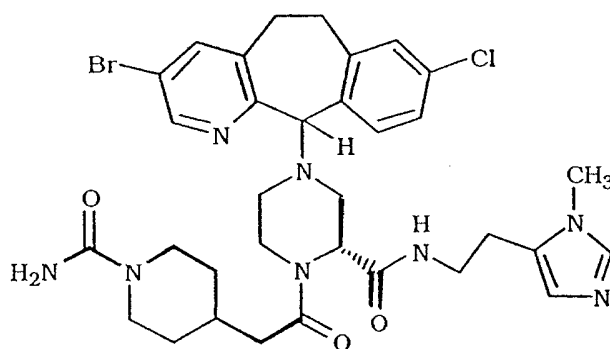
organickou vrstvu za vakua a zbytek podrobit preparativní tlc chromatografii na silikagelu s použitím elučního systému 80% CH_2Cl_2 (NH_4OH)–20% methanol za vzniku 0,113 g produktu-diastereoisomeru A ve formě bílé pevné látky.

Stejným postupem jako je uveden výše, ale s tím rozdílem, že je použit diastereoisomer B z příkladu 37 krok A, je získán produkt-diastereoisomer B ve formě bílé pevné látky.

Diastereoisomer A: t.t. = 136,1 až 139,5 °C, $\text{MH}^+=668$ (FAB).

Diastereoisomer B: $\text{MH}^+=668$ (FAB).

Příklad 39



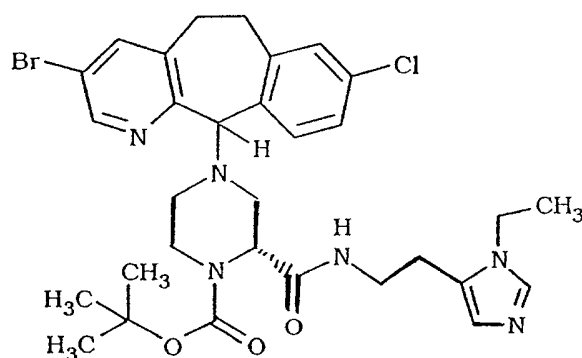
Rozpustit 0,073 g (0,11 mmol) diastereoisomeru A z příkladu 38 ve 3 ml methylenchloridu obsahujícího 0,013 g (0,121 mmol) trimethylsilylisokyanátu a míchat pod dusíkem přes noc. Naředit 5 ml methylenchloridu a promýt 10 ml nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 . Organickou vrstvu vysušit přes MgSO_4 a zahustit za vakua. Provést preparativní tlc chromatografii zbytku na silikagelu s použitím elučního systému 90% CH_2Cl_2 (NH_4OH)–10% methanol za vzniku 0,032 g produktu-diastereoisomer A ve formě bílé pevné látky.

Stejným postupem jako je uveden výše, ale s tím rozdílem, že byl použit diastereoisomer B z příkladu 38, byl získán produkt-diastereoisomer B ve formě bílé pevné látky.

Diastereoisomer A: t.t. = 148,2 až 151,3 °C, $\text{MH}^+=711$ (FAB).

Diastereoisomer B: t.t. = 148,1 až 150,4 °C, $\text{MH}^+=711$ (FAB).

Příklad 40

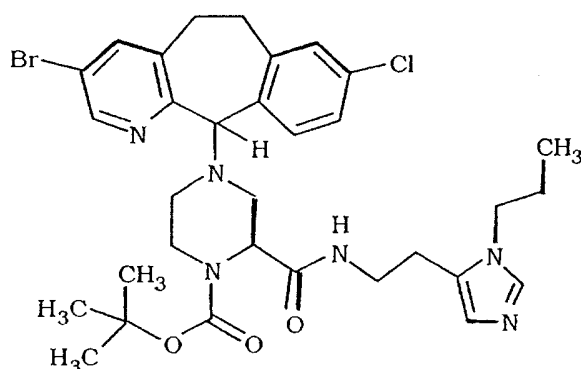


Rozpustit karboxylovou kyselinu z přípravného příkladu 51 (0,32 g, 0,596 mmol), produkt z přípravného příkladu 13 (0,108 g, 0,775 mmol), DEC (0,149 g, 0,775 mmol), HOBt (0,105 g, 0,775 mmol) a 0,13 ml N-methylmorpholinu v 5 ml DMF a míchat přes noc. Zahustit za vakua a zbytek rozpustit ve 20 ml methylenchloridu. Promýt nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 , vysušit přes MgSO_4 a provést středotlakou chromatografií na silikagelu s použitím elučního systému 97% CH_2Cl_2 (NH_4OH)–3% methanol za vzniku 0,2 g produktu ve formě bílé pevné látky. Separovat diastereoizomery preparativní chirální chromatografií (kolona Chiralpack AD, 5 cm x 50 cm, průtok 100 ml/min., 15% 2-propanol/hexan + 0,2% diethylamin).

Diastereoisomer A: t.t. = 54 až 58 °C, $\text{MH}^+ = 657$ (FAB).

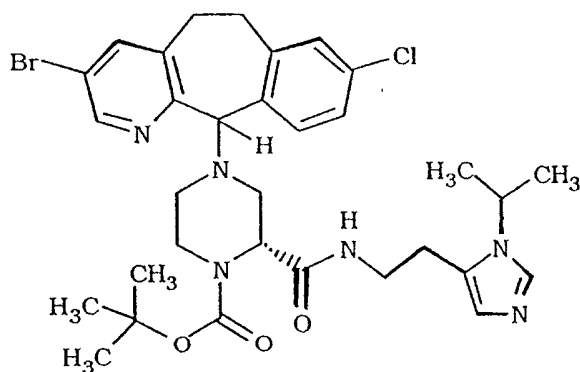
Diastereoisomer A: t.t. = 64 až 58 °C, $\text{MH}^+ = 657$ (FAB).

Příklad 41



Postupuj podle postupu z příkladu 40, místo produktu z přípravného příkladu 13 použij produkt z přípravného příkladu 14. Bude získán produkt ve formě bílé pevné látky. t.t. = 116 až 123 °C, $\text{MH}^+ = 671$ (FAB).

Příklad 42

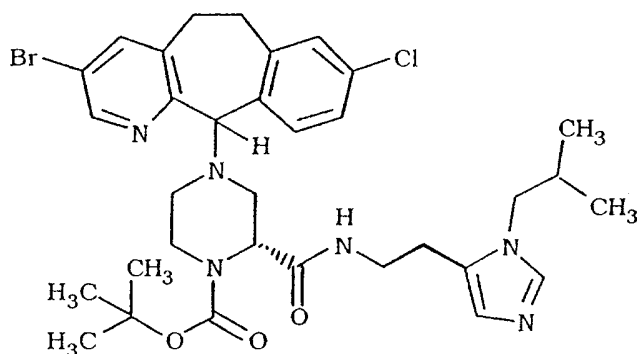


Postupuj podle postupu z příkladu 40, místo produktu z přípravného příkladu 13 použij produkt z přípravného příkladu 15. Bude získán produkt ve formě bílé pevné látky.

Diastereoisomer A: t.t. = 115 až 120 °C, $MH^+ = 671$ (FAB).

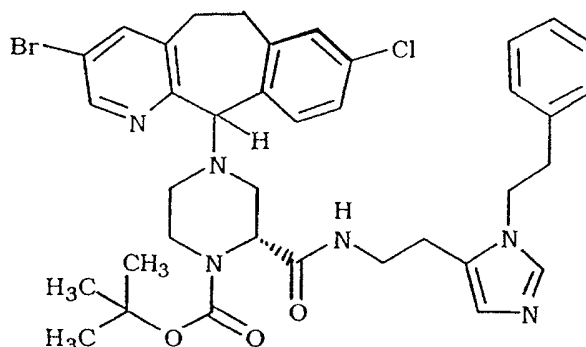
Diastereoisomer A: t.t. = 98 až 101 °C, $MH^+ = 671$ (FAB).

Příklad 43



Postupuj podle postupu z příkladu 40, místo produktu z přípravného příkladu 13 použij produkt z přípravného příkladu 16. Bude získán produkt ve formě bílé pevné látky. t.t. = 120 až 122 °C, $MH^+ = 685$ (FAB).

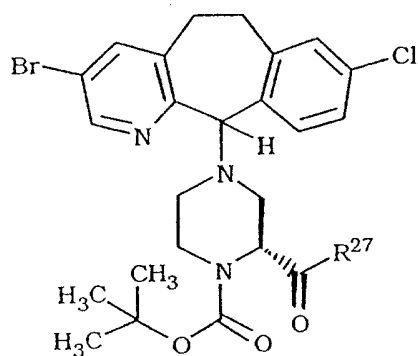
Příklad 44



Postupuj podle postupu z příkladu 40, místo produktu z přípravného příkladu 13 použij produkt z přípravného příkladu 17. Bude získán produkt ve formě bílé pevné látky. t.t. = 101 až 103 °C, $MH^+ = 733$ (FAB).

Příklady 45 až 59

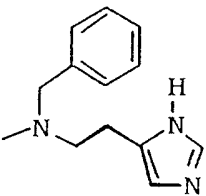
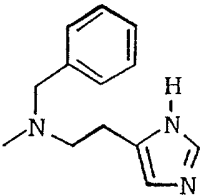
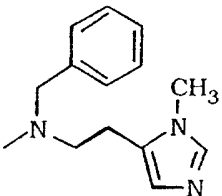
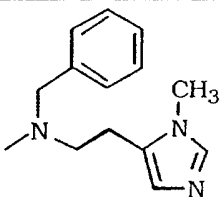
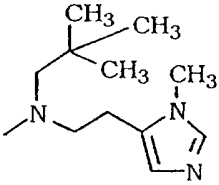
Podle postupu z příkladu 40, ale s tím rozdílem, že místo aminů z přípravného příkladu 13 budou použity aminy z přípravných příkladů 18 až 26, budou získány sloučeniny podle obecného vzorce IV.

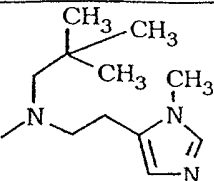
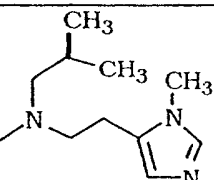
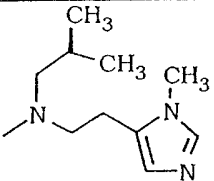
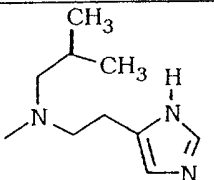
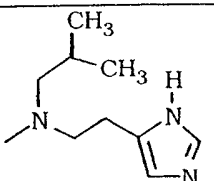


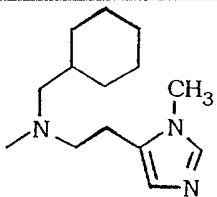
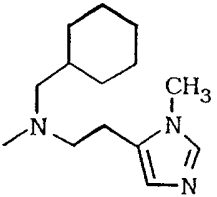
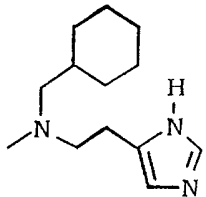
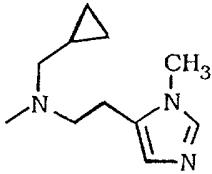
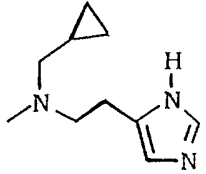
(IV.)

kde R^{27} je definováno v tab. 9.

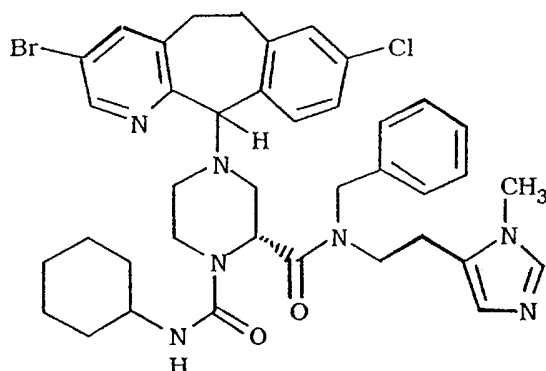
Tabulka 9

Př.	přip. př. (amin)	produkt $R^{27} =$	teplota tání (°C)	Hmot. Spec MH+
45	18	 Isomer A	128-133	719
46	18	 Isomer B	129-132	719
47	19	 Isomer A	106-112	733
48	19	 Isomer B	105-111	733
49	20	 Isomer A	115-117	713

50	20	 Isomer B	108-110	713
51	21	 Isomer A	86-89	699
52	21	 Isomer B	58-86	699
53	22	 Isomer A	106-111	685
54	22	 Isomer B	110-114	685

55	23	 Isomer A	98-111	739
56	23	 Isomer B	99-111	739
57	24		136-144	725
58	25		101-103	697
59	26		128-133	683

Příklad 60



Krok A

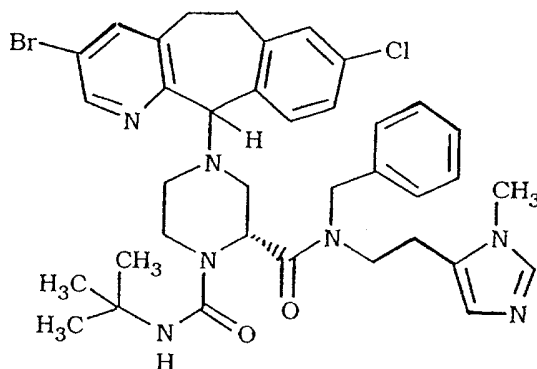
Rozpustit produkt z příkladu 47 (0,148 g, 0,202 mmol) v 0,78 ml methylenchloridu, přidat 0,45 ml kyseliny trifluoroctové a míchat pod dusíkem po dobu 2 h. Zahustit za vakua. Zbytek rozpustit ve 20 ml methylenchloridu a promýt vodným roztokem NaHCO_3 , organickou vrstvou vysušit přes MgSO_4 a zahustit za vakua s cílem získat amin ve formě bílé pevné látky.

Krok B

Rozpustit produkt z kroku A (0,05 g, 0,078 mmol) ve 2 ml methylenchloridu a přidat 0,015 g (0,118 mmol) cyklohexylisokyanátu. Míchat přes noc a zahustit za vakua. Provést středotlakou chromatografií zbytku na silikagelu s použitím elučního systému 99% CH_2Cl_2 (NH_4OH)–1% methanol za vzniku produktu-isomeru A ve formě bílé pevné látky. t.t. = 138 až 142 °C, $\text{MH}^+ = 758$ (FAB).

Podle postupu, který je uveden výše, ale s tím rozdílem, že místo produktu z příkladu 47 krok A byl použit produkt z příkladu 48, byl získán produkt-isomer B ve formě bílé pevné látky. t.t. = 130 až 139 °C, $\text{MH}^+ = 758$ (FAB).

Příklad 61



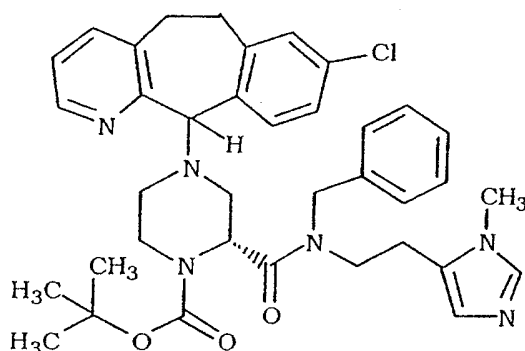
Krok A

Použij produkt z příkladu 47, postupuj podle postupu z příkladu 60, ale v kroku B použij místo cyklohexylisokyanátu terc.-butylisokyanát. Bude získán produkt-isomer A ve formě bílé pevné látky. t.t. = 127 až 132 °C, $MH^+ = 732$ (FAB).

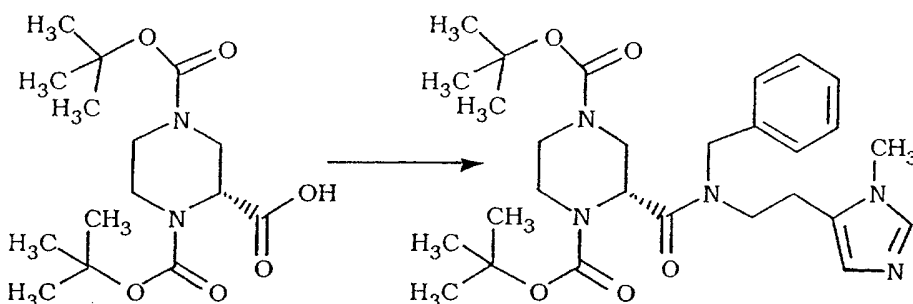
Krok B

Použij postup z příkladu 60, ale v kroku A použij místo produktu z příkladu 47 produkt z příkladu 48 a v kroku B použij terc.-butylisokyanát místo cyklohexylisokyanátu. Bude získán produkt-isomer B ve formě bílé pevné látky. t.t. = 127 až 130 °C, $MH^+ = 732$ (FAB).

Příklad 62



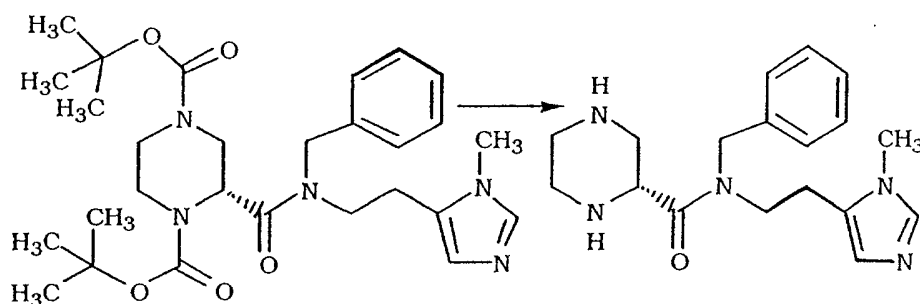
Krok A



Rozpustit kyselinu z přípravného příkladu 43 (0,37 g, 1,12 mmol), produkt z přípravného příkladu 19 (0,29 g, 1,35 mmol), DEC (0,289 g, 1,46 mmol), HOBT (0,197 g, 1,46 mmol) a N-methylmorfolin (0,25 ml, 2,24 mmol) ve 20 ml DMF a míchat pod dusíkem přes noc. Zahustit za vakua. Zbytek rozpustit v 50 ml methylenchloridu, promýt nasyceným vodným roztokem $NaHCO_3$, organickou vrstvou vysušit přes $MgSO_4$ a zahustit za vakua. Provést středotlakou

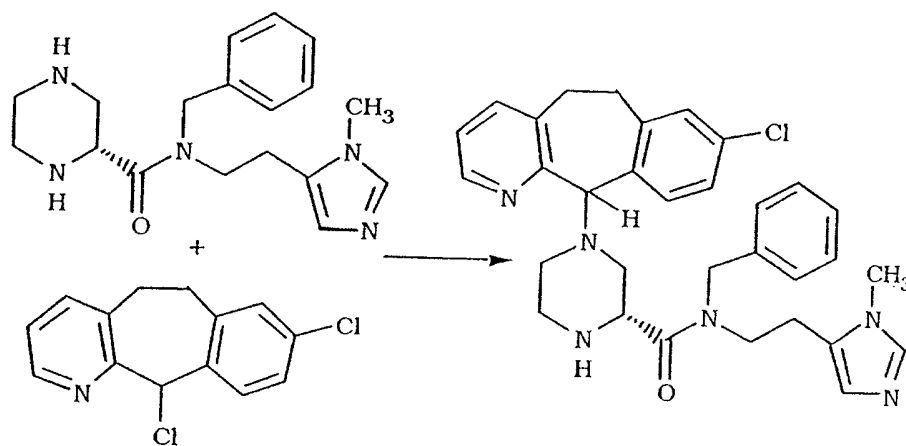
chromatografií zbytku na silikagelu s použitím 100% CH_2Cl_2 (NH_4OH) za vzniku bílé pevné látky.

Krok B



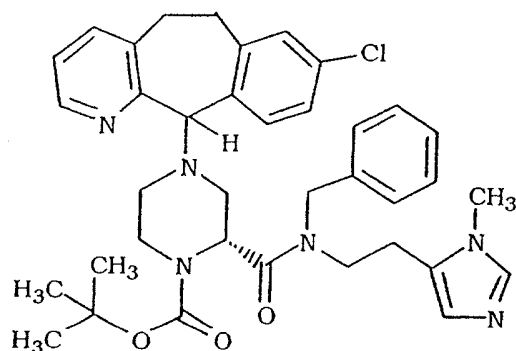
Rozpustit produkt z kroku A (0,59 g, 1,048 mmol) ve 3 ml methylenchloridu a přidat 2,5 ml kyseliny trifluoroctové. Míchat přes noc a zahustit za vakua.

Krok C



Rozpustit produkt z kroku B (0,5 g, 1,048 mmol), 8-Cl-tricyklický chlorid (0,359 g, 1,048 mmol) a triethylamin (2,19 ml, 15,72 mmol) v 5 ml methylenchloridu a míchat přes noc. Zahustit za vakua a zbytek podrobit středotlaké chromatografií na silikagelu s použitím elučního systému 95% CH_2Cl_2 (NH_4OH)–5% methanol za vzniku produktu ve formě bílé pevné látky.

Krok D

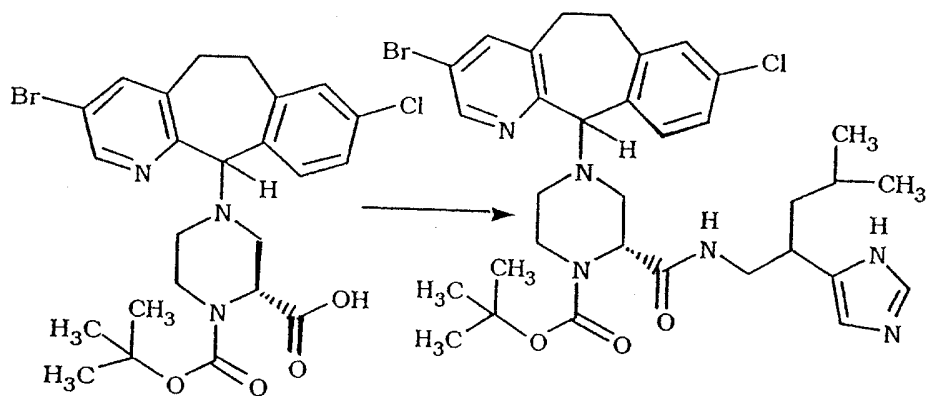


Rozpustit produkt z kroku C (0,27 g, 0,486 mmol) ve 2 ml methylenu a přidat terc.-butylbikarbonát (0,125 g, 0,57 mmol) a míchat po dobu 2 h. Zahustit za vakua a diastereoisomery rozdělit preparativní chirální chromatografií (kolona Chiralpack AD, 5 cm x 50 cm, průtok 100 ml/h, 5% 2-propanol/hexan + 0,2% diethylamin) za vzniku produktů ve formě bílých pevných látek.

Diastereoisomer A: t.t. = 93,1 až 99,8 °C, $MH^+ = 655$ (FAB)

Diastereoisomer B: t.t. = 93,1 až 99,8 °C, $MH^+ = 655$ (FAB).

Příklad 63

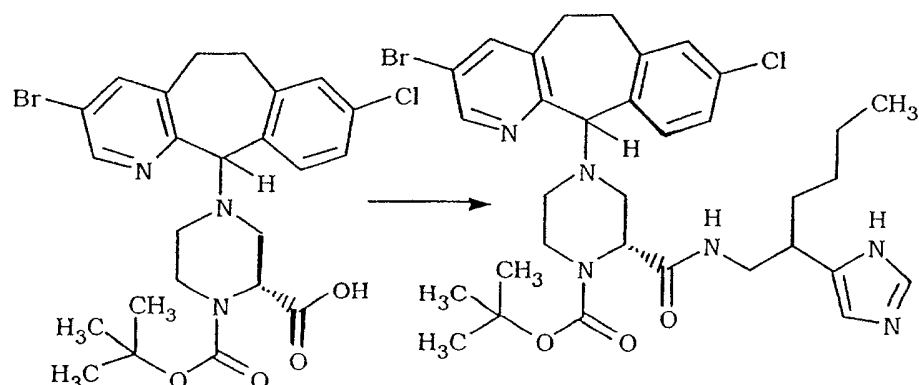


Podle postupu z příkladu 40, ale s tím rozdílem, že místo produktu z přípravného příkladu 13 byl použit produkt z přípravného příkladu 27, byly získány produkty ve formě bílých pevných látek.

Směs isomerů 1: t.t. = 148 až 151 °C, $MH^+ = 687$ (FAB).

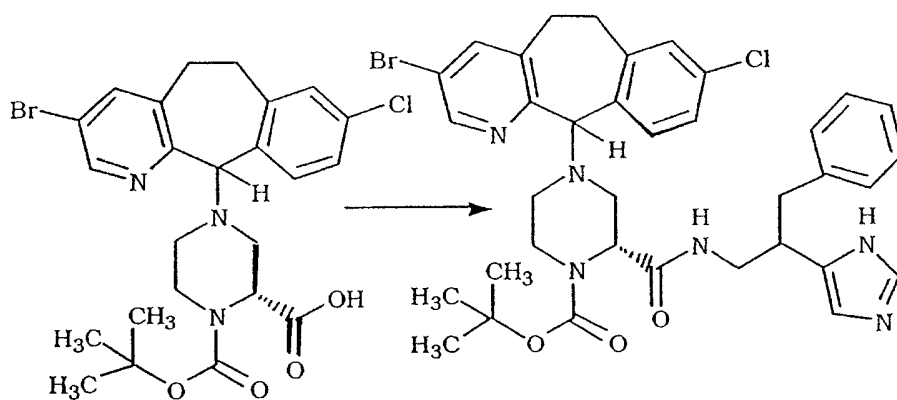
Směs isomerů 2: t.t. = 110 až 114 °C, $MH^+ = 687$ (FAB).

Příklad 64



Podle postupu z příkladu 40, ale s tím rozdílem, že místo produktu z přípravného příkladu 13 byl použit produkt z přípravného příkladu 28, byl získán produkt ve formě bílé pevné látky t.t.= 131 až 138 °C (rozklad), $MH^+ = 687$ (FAB).

Příklad 65

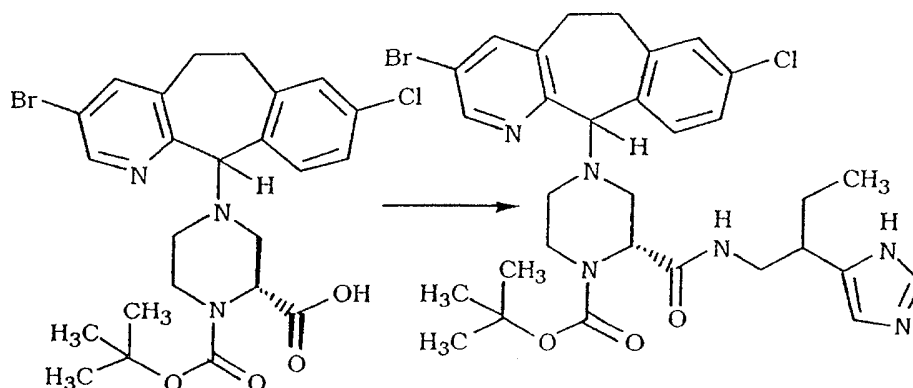


Podle postupu z příkladu 40, ale s tím rozdílem, že místo produktu z přípravného příkladu 13 byl použit produkt z přípravného příkladu 29, byly získány produkty ve formě bílých pevných látek.

Směs isomerů 1: t.t. = 148 až 157 °C, $MH^+ = 721$ (FAB).

Směs isomerů 2: t.t. = 120 až 126 °C, $MH^+ = 721$ (FAB).

Příklad 66

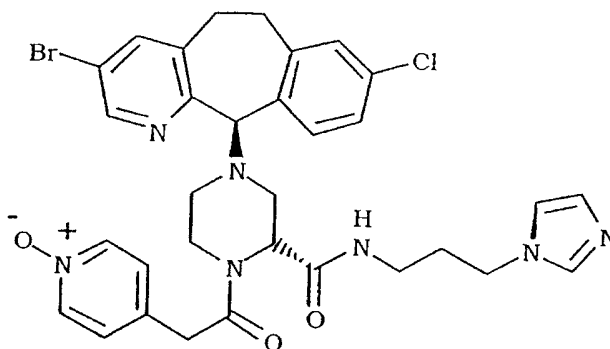


Podle postupu z příkladu 40, ale s tím rozdílem, že místo produktu z přípravného příkladu 13 byl použit produkt z přípravného příkladu 30, byly získány produkty ve formě bílých pevných látek.

Směs isomerů 1: t.t. = 146 až 154 °C, $MH^+ = 657$ (FAB).

Směs isomerů 2: t.t. = 122 až 127 °C, $MH^+ = 657$ (FAB).

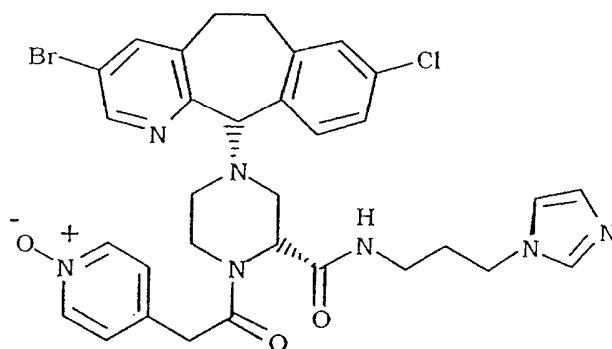
Příklad 67



11R, 2R(-)-diastereoisomer z přípravného příkladu 34 (0,25 g, 0,46 mmol), N1-oxid kyseliny 4-pyridyloctové (0,0915 g, 0,598 mmol) (viz přípravný příklad 61 v US 5 719 148, vydaný 17.2.1998), DEC (0,1146 g, 0,598 mmol), HOBt (0,0807 g, 0,598 mmol) a 4-methylmorpholin (0,0657 ml, 0,598 mmol) byly rozpuštěny v bezvodém DMF (9 ml) a směs byla míchána pod argonem při teplotě 25 °C po dobu 96 h. Reakce byla provedena stejně jako je popsáno výše v přípravném příkladu 40 krok A a poté byla provedena chromatografie na silikagelové koloně, kdy jako eluent byl použit 5% roztok (10% konc. NH_4OH v methanolu) v dichlormethanu a byla získána výše uvedená sloučenina: (Výtěžek: 0,2434 g, 78%); FABMS: m/z 678.0 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) 30.1, 30.3, 30.9, 36.5, 38.5, 44.1, 44.3, 50.7, 52.5; CH: 53.4, 78.3,

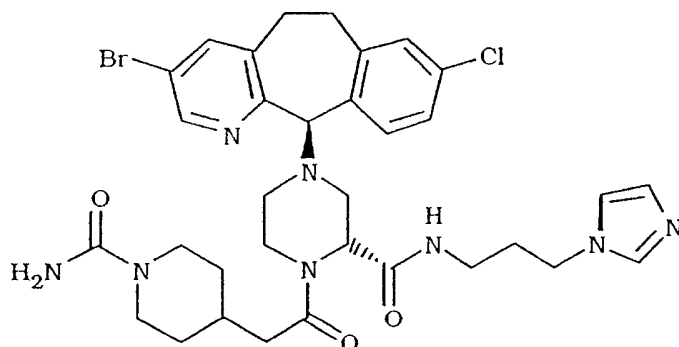
~119.1, 126.2, 127.3, 127.3, ~129.1, 130.6, 132.3, ~137.1, 138.6, 141.1, 146.9; C: 120.1, 134.2, 134.6, 134.8, 137.1, 140.8, 155.1, 169.2, 169.8; δ_{H} (CDCl_3) 4.31 (1H, s, H_{11}), 4.97 (1H, široký s, CHCO), 6.74 (1H, široký s, Im- H_5), 6.91 (1H, široký s, Im- H_4), 7.02 (1H, široký s, Ar-H), 7.07–7.17 (5H, m, CONHCH_2 a Ar-H), 7.38 (1H, široký s, Im- H_2), 7.56 (1H, s, Ar-H), 8.08 (1H, d, Ar-H), 8.10 (1H, d, Ar-H) a 8.35 ppm (1H, s, Ar- H_2); $[\alpha]_{\text{D}}^{23,2} + 44,4^\circ$ ($c = 10,64 \text{ mg/2 ml}$, methanol).

Příklad 68



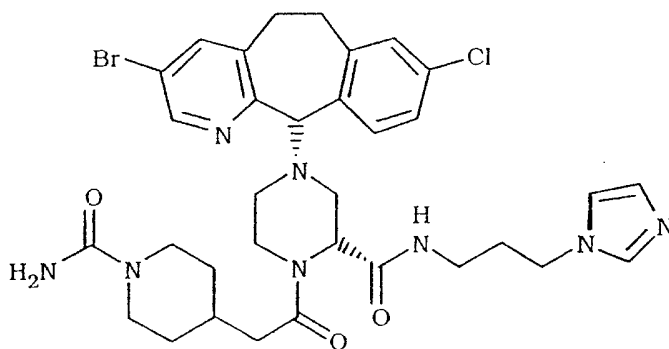
11S,2R(-)-diastereoisomer z přípravného příkladu 34 (0,3 g, 0,522 mmol), N1-oxid kyseliny 4-pyridyloctové (0,110 g, 0,718 mmol) (US 5 719 148, vydaný 17.2.1998), DEC (0,1375 g, 0,718 mmol), HOBt (0,0969 g, 0,718 mmol) a 4-methylmorfolin (0,0788 ml, 0,718 mmol) byly rozpuštěny v bezvodém DMF (9 ml) a směs byla míchána pod argonem při teplotě 25°C po dobu 19 h. Reakce byla provedena stejně jako je popsáno výše v přípravném příkladu 40 krok A a poté byla provedena chromatografie na silikagelové koloně, jako eluent byl použit 6% roztok (10% konc. NH_4OH v methanolu) v dichlormethanu. Byla získána výše uvedená sloučenina: (Výtěžek: 0,2847 g, 80%); FABMS: m/z 678.0 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) 30.1, 30.6, 30.8, 36.5, 38.5, 44.0, 44.4, 51.1, 52.7; CH: 53.4, 78.5, ~119.0, 126.2/126.3, 127.2/127.3, 127.2/127.3, ~129.2, 130.3, 132.4/132.6, ~137.1, 138.7, 138,7, 141.2/141.5, 147.0/147.2; C: 120.1, 134.2/134.4, 134.3, 134.9, 136.9, 141.5, 154.4/154.7, 168.8/169.2, 169.0/169.9; δ_{H} (CDCl_3) 4.30 (1H, s, H_{11}), 4.96 (1H, široký s, CHCO), 6.64 (1H, široký s, CONHCH_2), 6.89–7.02 (3H, široký překryv, Im- H_5 , Im- H_4 a Ar-H), 7.10–7.18 (4H, m, Ar-H), 7.33 (1H, široký s, Im- H_2), 7.59 (1H, s, Ar-H), 8.08 (1H, d, Ar-H), 8.10 (1H, d, Ar-H) a 8.37 ppm (1H, s, Ar- H_2); $[\alpha]_{\text{D}}^{23,4} + 6,9^\circ$ ($c = 10,48 \text{ mg/2 ml}$, methanol).

Příklad 69



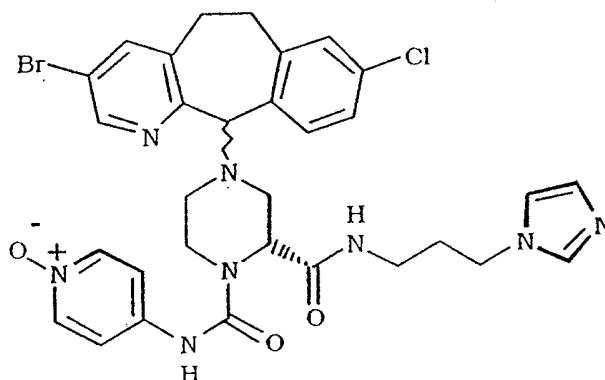
11R, 2R(-)-diastereoisomer z přípravného příkladu 34 (0,3 g, 0,522 mmol), kyselina 1-aminokarbonyl-4-piperidinyloctová (0,1335 g, 0,718 mmol) (přípravný příklad 33), DEC (0,1375 g, 0,718 mmol), HOBt (0,0969 g, 0,718 mmol) a 4-methylmorfolin (0,157 ml, 1,436 mmol) byly rozpuštěny v bezvodém DMF (7 ml) a směs byla míchána pod argonem při teplotě 25 °C po dobu 68 h. Reakce byla provedena stejně jako je popsáno výše v přípravném příkladu 40 krok A a poté byla provedena chromatografie na silikagelové koloně, jako eluent byl použit 6% roztok (10% konc. NH_4OH v methanolu) v dichlormethanu. Byla získána výše uvedená sloučenina: (Výtěžek: 0,3547 g, 90%); LCMS: m/z 711.2 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) 30.3, 30.4, 31.2, 32.0, 32.0, 36.6/37.2, 39.3/39.6, 43.9, 44.4, 44.4, 44.4, 51.0, 51.8; CH : 32.9, 53.0, 78.7, 118.9, 126.2, 129.7, 130.5/130.7, 132.3, 137.3, 141.3, 147.0; C : 120.3, 134.3, 135.1, 137.3, 141.1, 155.1, 157.9, 170.0, 171.9; δ_{H} (CDCl_3) 4.30 (1H, s, H_{11}), 4.89 (2H, s, NCONH_2), 4.98 (1H, s, CHCO), 6.92 (1H, široký s, Im- H_3), 6.99 (1H, široký s, Im- H_4), 7.07-7.14 (3H, m, Ar-H), 7.41 (1H, široký s, Im- H_2), 7.57 (1H, s, Ar-H), 7.59 (1H, široký s, CONHCH_2) a 8.35 ppm (1H, s, Ar- H_2); $[\alpha]_{\text{D}}^{20,0} + 35,5$ ($c = 9,40$ mg/2 ml, methanol).

Příklad 70



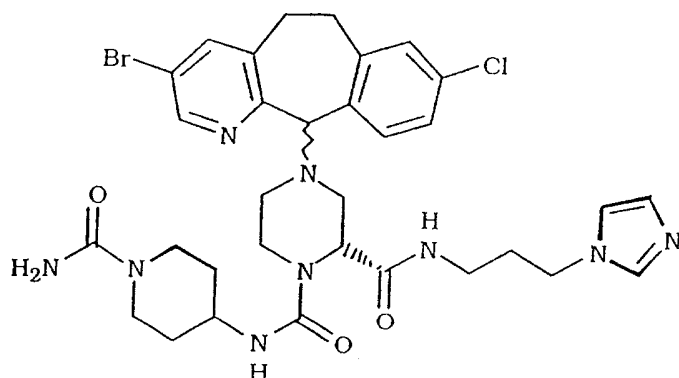
Podle postupu z příkladu 69 s tím rozdílem, že místo 11(R),2R(-)-diastereoisomeru je použit 11(S),2R(-)-diastereoisomer z přípravného příkladu 34 a za stálého míchání pod argonem 96 h místo 68 h, byla získána výše uvedená sloučenina: (Výtěžek: 0,3241 g, 83%); LCMS: m/z 711.2 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) 30.2, 30.6, 31.1, 32.0, 32.0, 36.5/36.8, 39.6/39.7, 43.8, 44.4, 44.4, 51.3, 51.6; CH : 32.9, 53.0, 78.8, 119.0, 126.3/126.4, 129.4, 130.4/130.6, 132.5/132.6, 137.1, 141.5, 147.1; C : 120.2, 134.3, 135.0, 137.1, 141.5, 155.1, 158.1, 170.3, 172.4; δ_H ($CDCl_3$) 4.29 (1H, s, H_{11}), 4.55 (2H, s, $NCONH_2$), 4.98 (1H, s, $CHCO$), 6.23 (1H, t, $CONHCH_2$), 6.92 (1H, široký s, Im- H_5), 7.03 (1H, široký s, Im- H_4), 7.10-7.17 (3H, m, Ar-H), 7.43 (1H, široký s, Im- H_2), 7.59 (1H, s, Ar-H) a 8.37 ppm (1H, s, Ar- H_2); $[a]_D^{23,1} + 1,0^\circ$ ($c = 10,00$ mg/2 ml, methanol).

Příklad 71

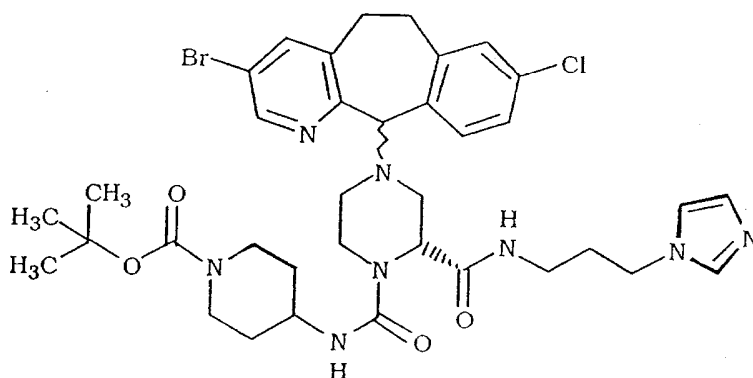


N1-oxid pyridin-4-acylazidu (J. Med. Chem., 1998, 41, 877 až 893) (0,346 g, 2,30 mmol) byl rozpuštěn v suchém toluenu (30 ml) a roztok byl zahříván pod refluxem pod atmosférou argonu při teplotě 110 °C po dobu 1 h. Roztok byl ochlazen na laboratorní teplotu a byla přidána C₁₁-racemická sloučenina z přípravného příkladu 141 (0,250 g, 0,46 mmol). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 22 h. Roztok byl odpařen do sucha a zbytek byl podroben chromatografii na silikagelové koloně, jako eluent byl použit 4% roztok (10% konc. NH_4OH v methanolu) v dichlormethanu. Byla získána výše uvedená sloučenina: (Výtěžek: 0,1265 g, 32%); LCMS: m/z 679.2 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) CH_2 : 30.3, 30.6, 31.0/31.1, 36.7/36.8, 42.6, 44.6, 51.0/51.3, 52.4/52.6; CH : 55.1/55.2, 78.8, 115.8, 115.8, 119.2, 126.3, 129.1, 130.5/130.6, 132.7, 137.2, 138.6, 138.6, 141.4, 147.0/147.2; C : 120.2, 134.2, 134.3, 134.9, 136.9, 141.3, 155.0, 155.2, 170.4; δ_H ($CDCl_3$) 4.34 (1H, s, H_{11}), 4.67 (1H, s, $CHCO$), 6.89 (1H, d, Im- H_5), 6.99 (1H, d, Im- H_4), 7.10-7.15 (3H, m, Ar-H), 7.46 (2H, d, Ar-H), 7.59 (1H, s, Im- H_2), 7.90 (2H, d, Ar-H), 8.39 (1H, s, Ar- H_2) a 9.77 ppm (1H, široký s, $NCONH$).

Příklad 72

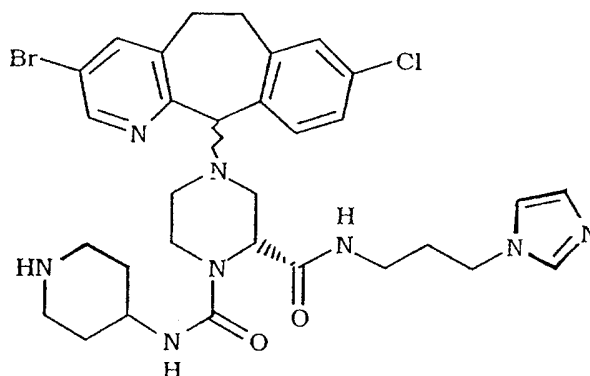


Krok A

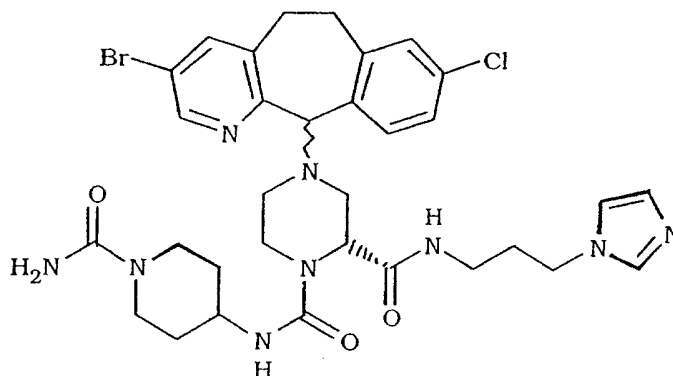


1-N-terc.-butoxykarbonylpiperidin-3-acylazid (přípravný příklad 35 krok B) (1,177 g, 4,63 mmol) byl rozpuštěn v suchém toluenu (150 ml) a roztok byl zahříván pod refluxem v atmosféře argonu při teplotě 110 °C po dobu 1 h. Roztok byl ochlazen na laboratorní teplotu a ve 3 podílech byl přidán (1,47 mmol v čase 0 h; 2,21 mmol v 69 h a 0,95 mmol v 93 h) do roztoku C₁₁-racemické sloučeniny z přípravného příkladu 141 (0,4 g, 0,735 mmol) v bezvodém dichlormethanu (26 ml). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 117 h. Roztok byl odpařen do sucha a zbytek byl podroben chromatografii na silikagelové koloně, jako eluent byl použit 4% roztok (10% konc. NH₄OH v methanolu) v dichlormethanu. Byla získána výše uvedená sloučenina. (Výtěžek: 0,1265 g, 32%); LCMS: m/z 679.2 (MH⁺); δ_C (CDCl₃) CH₃: 28.5, 28.5, 28.5; CH₂: 30.5, 30.6, 31.2/31.3, 32.5, 32.5, 36.6, 41.8, 42.7, 42.7, 44.6, 50.9/51.1, 51.9/52.2; CH: 48.2, 54.9/55.0, 78.9/79.0, ~119.0, 126.4/126.5, ~129.6, 130.5/130.6, 132.8, ~137.1, 141.3/141.4, 147.1/147.3; C: 79.6, 120.3, 134.5, 134.7, 136.9, 141.1, 154.7, 154.8, 157.6, 171.0; δ_H (CDCl₃) 1.46 (9H, s, CH₃), 4.33 (1H, s, H₁₁), 4.41 (1H, široký s, CHCO), 5.18 (1H, d, NCONH), 6.55 (1H, široký m, CONHCH₂), 6.92 (1H, široký s, Im-H₅), 7.08 (1H, široký

Krok B

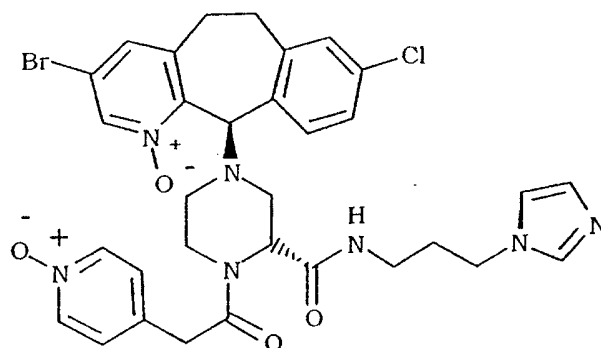


Krok C



Sloučenina uvedená výše v kroku B (0,195 g, 0,291 mmol) byla rozpuštěna v bezvodém dichlormethanu (10 ml) a poté byl přidán trimethylsilylisokyanát (0,394 ml, 2,91 mmol). Směs byla míchána pod argonem při teplotě 25 °C po dobu 20 h. Poté byl přidán další trimethylsilylisokyanát (0,188 ml, 0,873 mmol) a směs byla míchána celkově 23 h. Směs byla naředěna dichlormethanem (900 ml) a promyta nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného, vysušena (MgSO_4), zfiltrována a odpařena do sucha. Produkt byl chromatografován na silikagelu, jako eluent byl použit 4% roztok (10% konc. NH_4OH v methanolu) v dichlormethanu. Byla získána výše uvedená sloučenina: (Výtěžek: 0,1325 g, 64%); LCMS: m/z 712.2 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) CH_2 : 30.3/30.4, 30.6, 31.0/31.1, 32.4, 32.4, 36.5, 42.0, 43.4, 43.4, 44.4, 50.9/51.2, 52.4/52.6; CH : 48.1, 54.9/55.0, 78.9, 119.0, 126.3/126.4, 129.4, 130.5/130.6, 132.7, 137.3, 141.3/141.4, 147.1/147.2; C : 120.2, 134.2/134.3, 135.1, 136.9, 141.2, 155.1, 157.8/157.9, 158.1, 171.4/171.5; δ_{H} (CDCl_3) 4.31 (1H, s, H_{11}), 4.53 (1H, široký s, CHCO), 4.75 (2H, široký s, NCONH_2), 5.73 (1H, d, NCONH), 6.65 (1H, t, CONHCH_2), 6.92 (1H, široký s, Im- H_5), 7.04 (1H, široký s, Im- H_4), 7.10-7.15 (3H, m, Ar-H), 7.46 (1H, s, Ar-H), 7.58 (1H, široký s, Im- H_2) a 8.38 ppm (1H, s, Ar- H_2).

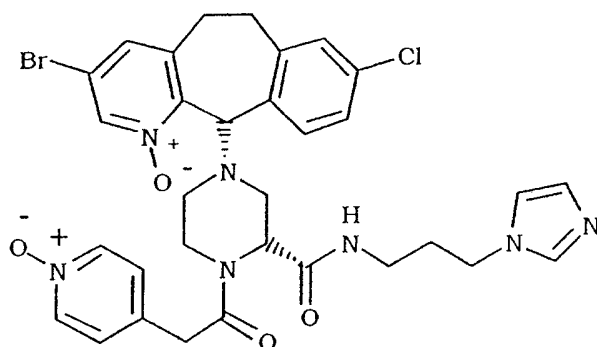
Příklad 73



11R, 2R(+)-diastereoisomer z výše uvedeného přípravného příkladu 38 krok D (0,1647 g, 0,294 mmol), N1-oxid kyseliny 4-pyridyloctové (0,0586 g, 0,382 mmol), DEC (0,0733 g, 0,382 mmol), HOBT (0,0517 g, 0,382 mmol) a 4-methylmorpholin (0,042 ml, 0,382 mmol) byly rozpuštěny v bezvodém DMF (5 ml) a směs byla míchána pod argonem při teplotě 25 °C po dobu 25 h. Reakce byla provedena stejně jako je popsáno výše v přípravném příkladu 40 krok A a poté byla provedena chromatografie na silikagelové koloně, kdy jako eluent byl použit 2% až 6% roztok (10% konc. NH_4OH v methanolu) v dichlormethanu. Byla získána výše uvedená sloučenina: (Výtěžek: 0,1048 g, 51%); SIMS: m/z 694.5 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) 30.0, 30.4, 31.0, 36.7, 38.5, 44.1, 44.5, 50.5, 51.3; CH : 53.6, 63.6, 119.1, 126.4, 127.4, 127.4, ~129.1, 130.7,

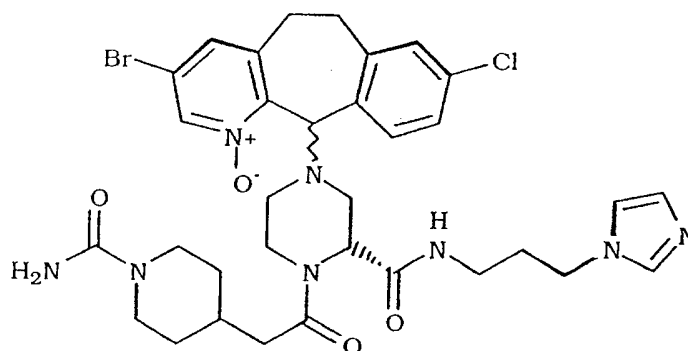
130.8, 133.4, ~137.2, 138.4/138.6, 138.7; C: 118.5, 133.3, 134.6, 134.9, 140.4, 141.4, 147.4, 169.2, 169.9; δ_{H} (CDCl_3) 4.98 (1H, široký s, CHCO), 5.70 (1H, s, H_{11}), 6.92/6.97 (1H, široký s, Im- H_5), 7.01 (1H, široký s, Im- H_4), 7.08-7.18 (5H, m, Ar-H), 7.43/7.51 (1H, široký s, Im- H_2), 7.79 (1H, t, CONHCH_2), 8.05 (1H, d, Ar-H), 8.09 (2H, d, Ar-H) a 8.26/8.31 ppm (1H, s, Ar- H_2); $[\alpha]_{\text{D}}^{20,0^\circ} + 82.8^\circ$ ($c = 9,11 \text{ mg/2 ml}$, methanol).

Příklad 74



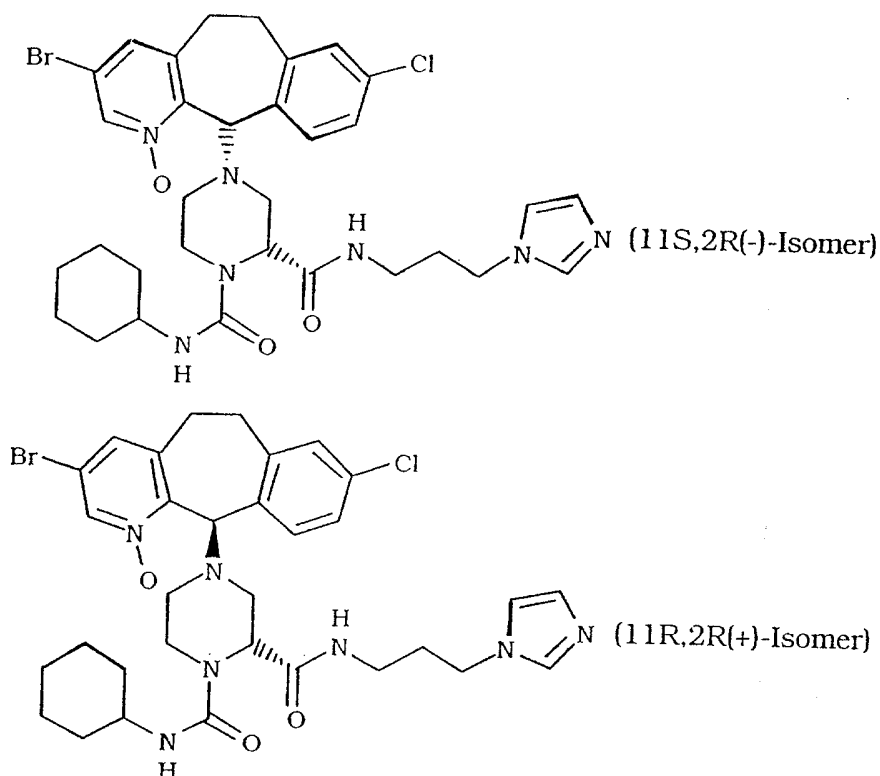
11S, 2R(-)-diastereoisomer z přípravného příkladu 38 krok D výše (0,1576 g, 0,281 mmol), N1-oxid kyseliny 4-pyridyloctové (0,0560 g, 0,366 mmol), DEC (0,0702 g, 0,366 mmol), HOBT (0,0495 g, 0,366 mmol) a 4-methylmorfolin (0,040 ml, 0,366 mmol) byly rozpuštěny v bezvodém DMF (5 ml) a směs byla míchána pod argonem při teplotě 25 °C po dobu 26 h. Reakce byla provedena stejně jako je popsáno výše v přípravném příkladu 40 krok A a poté byla provedena chromatografie na silikagelové koloně, kdy jako eluent byl použit 2% až 6% roztok (10% konc. NH_4OH v methanolu) v dichlormethanu. Byla získána výše uvedená sloučenina: (Výtěžek: 0,1017 g, 50%); SIMS: m/z 694.5 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) 29.7, 30.5, 30.8, 36.5, 38.4, 44.2, 44.3, 50.1, 52.3; CH: 53.4, 63.6, ~119.0, 126.4, 127.4, 127.4, ~129.1, 130.3, 130.9, 133.3, ~137.3, 138.3/138.7, 138.7, 138.7; C: 118.4, 133.3, 134.6, 134.8, 140.1, 141.6, 147.4, 169.2; δ_{H} (CDCl_3) 4.97 (1H, široký s, CHCO), 5.71 (1H, s, H_{11}), 6.58 (1H, t, CONHCH_2), 6.88 (1H, široký s, Im- H_5), 6.98/7.03 (1H, široký s, Im- H_4), 7.09-7.21 (5H, m, Ar-H), 7.34/7.41 (1H, široký s, Im- H_2), 8.09 (1H, d, Ar-H), 8.10 (2H, d, Ar-H), 8.27/8.28 ppm (1H, s, Ar- H_2); $[\alpha]_{\text{D}}^{20,0^\circ} - 12,7^\circ$ ($c = 10,8 \text{ mg/2 ml}$, methanol).

Příklad 75



N1-oxid 3-brom-8,11-dichlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,5]cyklohepta[1,2-b]pyridinu (přípravný příklad 38 krok C) (0,2656 g, 0,74 mmol) v bezvodém dichlormethanu (3,8 ml) byl přidán k 1-[2-[N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-2(R)-piperazinkarboxamid]-2-oxoethyl-1-piperidinkarboxamidu (přípravný příklad 40 krok B výše) (0,3 g, 0,74 mmol) a triethylaminu (1,0316 ml, 7,40 mmol) v bezvodém dichlormethanu (6 ml). Směs byla míchána pod argonem při teplotě 25 °C po dobu 19 h. Roztok byl přímo podroben chromatografii na silikagelové koloně, jako eluent byl použit 3,5% roztok (10% konc. NH_4OH v methanolu) v dichlormethanu. Byla získána výše uvedená sloučenina: (Výtěžek: 0,3727 g, 69%); LCMS: m/z 727,2 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) CH_2 : 29.9/30.1, 30.4/30.5, 31.1/31.2, 32.0, 36.5/36.6, 39.6, 44.0/44.4, 44.0/44.4, 44.4, 44.4, 50.5/50.7/51.1, 52.1; CH : 32.9, 53.0/53.1, 63.8, ~119.2, 126.4/126.5, ~129.4, 130.5/130.7, 130.9, 133.4, ~137.2, 138.4; C : 118.5, 133.3/133.4, 134.8/134.9, 140.2/140.5, 141.4/141.6, 147.6/147.8, 158.1, 169.3/170.2, 171.4/172.0; δ_{H} (CDCl_3) 4.60 (1H, s, NCONH_2), 4.98 (1H, široký s, CHCO), 5.69 (1H, s, H_{11}), 6.29/6.53 (1H, t, CONHCH_2 , S(-) a R(+) isomery v pozici C_{11}), 6.92 (1H, široký s, Im- H_5), 7.05 (1H, široký s, Im- H_4), 7.14 (2H, m, Ar-H), 7.18 (1H, m, Ar-H), 7.20 (1H, m, Ar-H), 7.56 (1H, široký s, Im- H_2), 8.27 ppm (1H, s, Ar- H_2).

Příklad 76



Způsob 1:

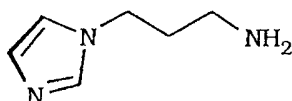
N1-oxid 3-brom-8,11-dichlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,5]cyklohepta[1,2-b]pyridinu (přípravný příklad 38 krok C) (0,2818 g, 0,785 mmol) v bezvodém dichlormethanu (4 ml) byl přidán k N1-cyklohexyl-N2-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-1,2(R)-piperazindikarboxamidu (níže) (0,2844 g, 0,785 mmol) a triethylaminu (1,094 ml, 7,85 mmol) v bezvodém dichlormethanu (4,5 ml). Směs byla míchána pod argonem při teplotě 25 °C po dobu 67 h. Roztok byl přímo podroben chromatografii na silikagelové koloně, jako eluent byl použit 3% roztok (10% konc. NH₄OH v methanolu) v dichlormethanu. Byla získána racemická směs uvedených sloučenin: (Výtěžek: 0,4664 g, 87%). Směs byla podrobena preparativní HPLC na koloně Chiralpack AD[®] (50 x 5 cm) s použitím elučního systému 65% hexan-35% isopropylalkohol-0,2% diethylamin s cílem eluovat 11S, 2R(-)-diastereoisomer a 11R,2R(+)-diastereoisomer.

11S,2R(-)-diastereoisomer: (Výtěžek: 0,155 g); LCMS: m/z 684.2 (MH⁺); δ_c (CDCl₃) 25.0, 25.1, 25.6, 30.1, 30.5, 31.1, 33.7, 33.7, 36.4, 42.4, 44.5, 50.2, 51.5; CH: 49.9, 54.8, 64.1, 119.1, 126.5, 129.3, 130.5, 130.8, 133.5, 137.2, 138.4; C: 118.4, 133.1, 134.9, 140.2, 141.4, 147.8, 157.6,

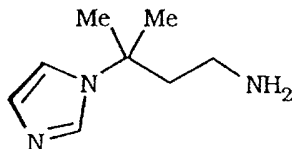
171.2; δ_{H} (CDCl_3) 4.53 (1H, široký s, CHCO), 4.91 (1H, d, NCONH), 5.68 (1H, s, H_{11}), 6.62 (1H, t, CONHCH_2), 6.94 (1H, široký s, Im-H_5), 7.08 (1H, široký s, Im-H_4), 7.15 (1H, m, Ar-H), 7.17 (1H, s, Ar-H), 7.21 (1H, s, Ar-H), 7.23 (1H, m, Ar-H), 7.55 (1H, široký s, Im-H_2) a 8.27 ppm (1H, s, Ar-H₂); $[\alpha]_{\text{D}}^{20,0^\circ} - 33.1^\circ$ ($c = 8,76 \text{ mg/2 ml}$, methanol).

11R,2R(+)-diastereoisomer: (Výtěžek: 0,1890 g); LCMS: m/z 684.2 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) 25.1, 25.1, 25.6, 30.3, 30.7, 31.1, 33.7, 33.7, 36.5, 42.3, 44.7, 50.2, 50.7; CH: 50.0, 55.0, 64.2, 119.1, 126.3, 128.8, 130.6, 130.9, 133.5, 137.2, 138.5; C: 118.5, 133.1, 134.7, 140.4, 141.4, 147.5, 157.5, 171.1; δ_{H} (CDCl_3) 4.52 (1H, široký s, CHCO), 4.95 (1H, d, NCONH), 5.69 (1H, s, H_{11}), 6.97 (1H, t, CONHCH_2), 6.97 (1H, široký s, Im-H_5), 7.10 (1H, široký s, Im-H_4), 7.13 (1H, m, Ar-H), 7.18 (2H, s, Ar-H), 7.21 (1H, m, Ar-H), 7.69 (1H, široký s, Im-H_2) a 8.27 ppm (1H, s, Ar-H₂); $[\alpha]_{\text{D}}^{20,0^\circ} + 49,9^\circ$ ($c = 10,23 \text{ mg/2 ml}$, methanol).

Výchozí reaktant N1-cyklohexyl-N2-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-1,2(R)-piperazindikarboxamid je získán postupem, který je uveden v přípravném příkladu 5 s tím rozdílem, že je použita sloučenina



místo

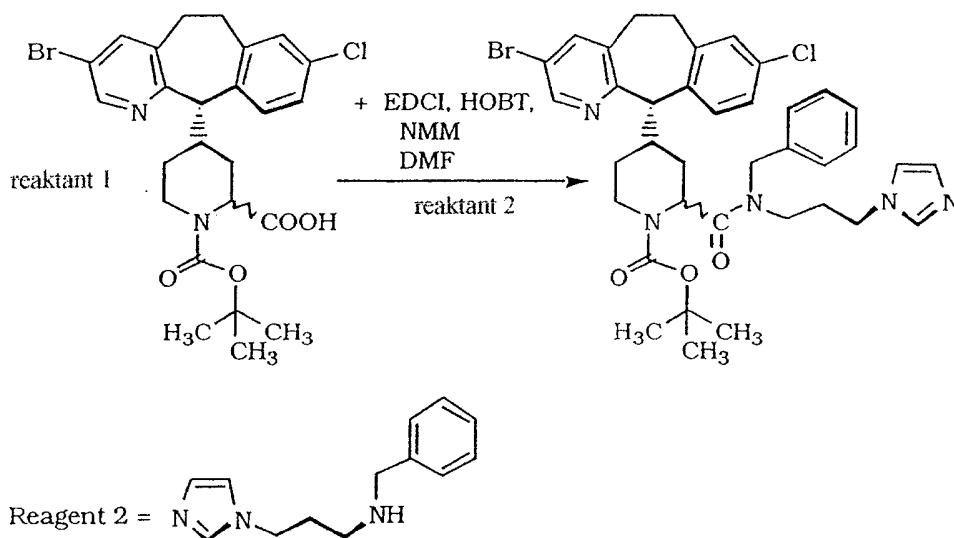


Z výsledné sloučeniny chráněné BOC je ochranná skupina odstraněna pomocí TFA a podle postupu, který je uveden v přípravném příkladu 8 krok B.

Způsob 2:

11S, 2R(-)-diastereoisomer (přípravný příklad 38 krok D výše) (1 mg, 0,00179 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém dichlormethanu (0,05 ml) a byl přidán cyklohexylisokyanát (0,0023 ml, 0,0179 mmol). Směs byla míchána pod argonem při teplotě 25 °C po dobu 0,5 h. Roztok byl odpařen do sucha za vzniku uvedené sloučeniny, která byla na chirálním HPLC identická s 11S,2R(-)-diastereoisomerem připraveného podle výše uvedeného způsobu 1.

Příklad 77

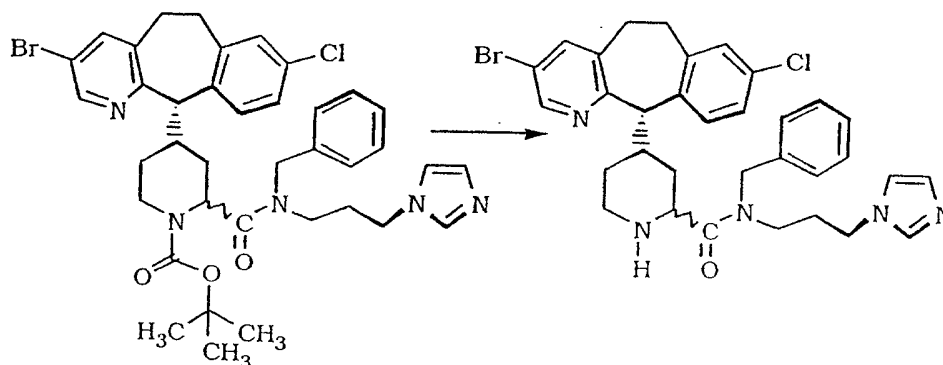


Imidazol z přípravného příkladu 74 (Reaktant 2) (250 mg, 1,16 mmol) byl při laboratorní teplotě (20 °C) přidán k roztoku BOC-kyseliny (Reaktant 1, viz přípravný příklad 41) (0,45 g, 0,842 mmol), EDCI (200 mg, 1,043 mmol), HOBT (130 mg, 0,962 mmol) a N-methylmorpholinu (0,2 ml, 1,81 mmol) v DMF (bezvodý, 2 ml). Výsledný roztok byl míchán při teplotě 20 °C přes noc. Rozpouštědlo bylo odpařeno a byly přidány voda (70 ml) a EtOAc (120 ml). Organická vrstva byla oddělena a promyta 10% roztokem Na₂CO₃ (50 ml), poté byla vysušena přes MgSO₄, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno za vzniku oleje, který byl podroben chromatografii na silikagelu s elucí 100% EtOAc. Byl získán produkt ve formě bílé pevné látky (300 mg). Směs 4 isomerů A, B, C, D.

Hmotn. Spec.: Vysoké rozlišení (ES) odhadnuté (MH⁺) 732.2316, zjištěné 732.2332.

Příklad 78

Krok A



Roztok sloučeniny uvedené v příkladu 77 (Isomery A, B, C, a D) (150 mg, 0,205 mmol) v 50% roztoku kyseliny trifluoroctové v CH_2Cl_2 byl míchán při teplotě 20 °C po dobu 3 h. Rozpouštědlo bylo odpařeno, byly přidána voda (25 ml) a 10% NaOH (4 ml), poté byla provedena extrakce CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Organická vrstva byla oddělena, vysušena přes MgSO_4 a rozpouštědlo bylo odpařeno za vzniku pevné látky, která byla přečištěna chromatografií na silikagelu s elucí 3% roztokem MeOH- CH_2Cl_2 obsahujícím 2% NH_4OH za vzniku produktu ve formě bílé pevné látky (70 mg, 54% výtěžek).

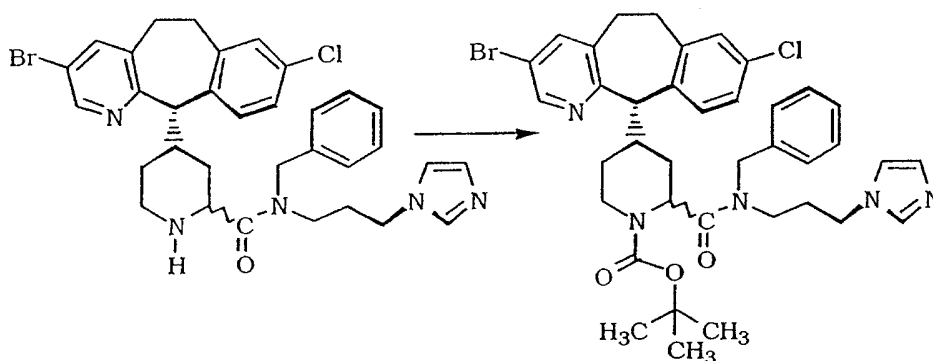
Produkt byl získán ve formě směsi 2 isomerů (C a D). (Produkt 1) Hmotn. Spec. FABS (MH^+) 632.

Další eluce vedla ke zisku bílé pevné látky (25 mg, 20% výtěžek). Tento produkt byl směsí 2 isomerů (A a B) (Produkt 2) Hmotn. Spec. FABS (MH^+) 632.

Produkt 2 byl rozdělen na jednotlivé isomery na koloně Chiralcell AD, k eluci byl použit 40% roztok IPA-hexan. Byl získán isomer A ve formě bílé pevné látky FABS (MH^+) 632. Další eluce vedla ke zisku isomeru B ve formě bílé pevné látky, FABS (MH^+) 632.

Produkt 1 byl derivatizován a separován na konstituentní isomery C a D, což je ukázáno níže v kroku B.

Krok B

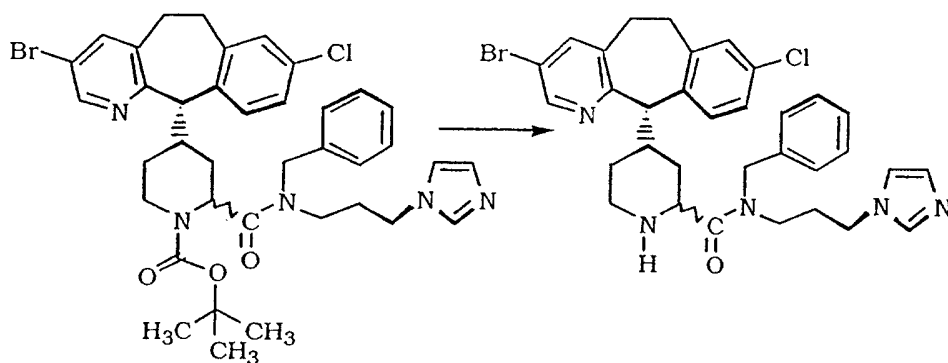


Roztok di-terc.-butylbikarbonátu (65 mg, 0,29 mmol) v CH_2Cl_2 (2 ml) byl přidán při teplotě 0 °C k roztoku Produktu 1 (krok A, isomery C a D) (150 mg, 0,237 mmol) v CH_2Cl_2 (10 ml) a poté byl míchán 10 min při teplotě 20 °C. Reakce byla ochlazena na 0 °C a byly přidány voda (5 ml), 10% NaOH (2 ml) a CH_2Cl_2 (10 ml). Organická vrstva byla odseparována, vysušena přes MgSO_4 , zfiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno za vzniku oleje, který byl podroben chromatografii na silikagelu. Byla použita eluce 3% roztokem MeOH: CH_2Cl_2 za vzniku produktu ve formě bílé pevné látky (150 mg). Produkt byl směsí 2 isomerů, které byly separovány na koloně Chiralcell AD, k eluci byl použit 30% IPA-hexan/0,2% diethylamin. Byl

získán isomer C (60 mg). Hmotn. Spec. (FABS, MH^+) spočítané ($C_{38}H_{44}N_5O_3BrCl$: 734.2296) naměřené: 734.2304. Další elucí byl získán isomer D (70 mg). Hmotn. Spec. (FABS, MH^+) spoč. MH (734.2296), naměřené: (734.2305).

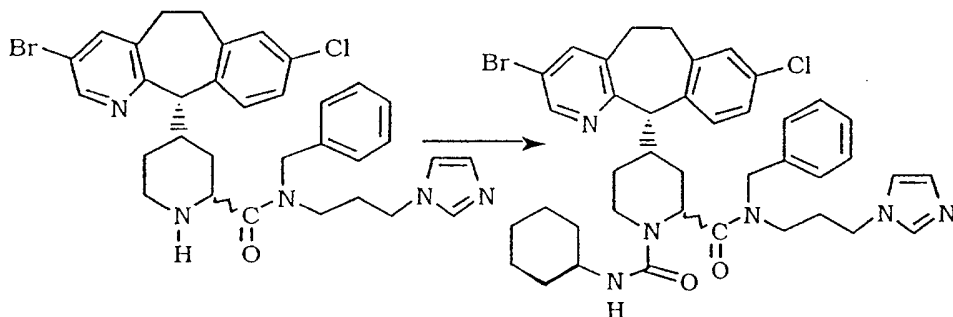
Příklad 79

Krok A



Podle postupu, který je uveden v příkladu 78 krok A, byla odstraněna BOC skupina isomeru C, což je produkt kroku B. Cílem bylo připravit uvedený isomer C ve formě bílé pevné látky (Hmotn. Spec, MH^+) FABS (632).

Krok B



K roztoku isomeru A (příklad 78 krok A) (25 mg, 0,039 mmol) v CH_2Cl_2 (3 ml) byl při teplotě $0^\circ C$ přidán cyklohexylisokyanát (0,025 ml, 0,19 mmol) a směs byla míchána při $20^\circ C$ po dobu 30 min. Poté byly přidány methylenchlorid (20 ml) a voda (20 ml). Organická vrstva byla oddělena, vysušena přes $MgSO_4$, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno za vzniku zbytku, který byl podroben chromatografii na silikagelu. K eluci byl použit 2% roztok $MeOH:CH_2Cl_2$.

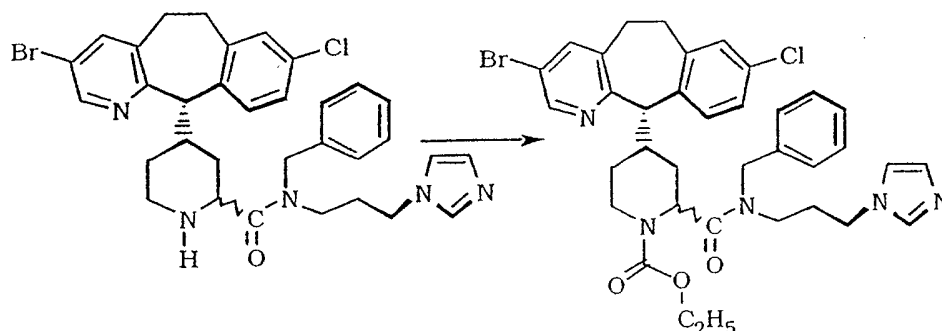
Byl získán produkt (isomer A) ve formě bílé pevné látky (25 mg). Hmotn. spec. s vysokým rozlišením (FABS) spočítané ($C_{40}H_{47}O_2N_6BrCl$: 757.2632 (Br=79) naměřené: 757.2643.

Podle výše uvedeného postupu, ale s tím rozdílem, že isomer A byl nahrazen stejným množstvím isomeru B (příklad 78 krok A), byl získán výše uvedený produkt (isomer B). Hmotn. spec. (FABS, HRMS) spočítáno 759.2612 (Br=81) naměřeno 759.2626.

Podle výše uvedeného postupu, ale s tím rozdílem, že isomer A byl nahrazen stejným množstvím isomeru C (příklad 79 krok A), byl získán výše uvedený produkt-isomer C. Hmotn. spec. (ES, MH^+) 757 (Br=79).

Podle výše uvedeného postupu, ale s tím rozdílem, že byla použita směs isomerů C a D (Produkt 1 z příkladu 78 krok A), byla získána směs isomerů C a D uvedené sloučeniny. Hmotn. spec. (ES, MH^+) 757.

Příklad 80

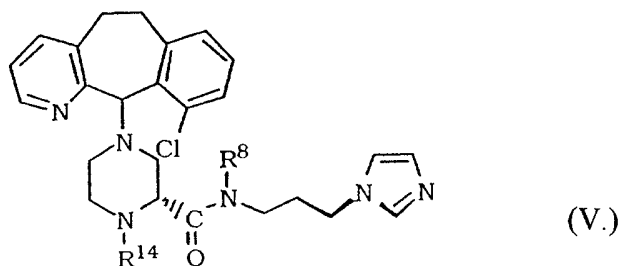


Do roztoku isomeru A (příklad 78 krok A) (20 mg, 0,03 mmol) v CH_2Cl_2 (2 ml) byl při teplotě 20 °C přidán ethylchlormravenčan (0,1 ml, 1,04 mmol). Poté byl přidán triethylamin (0,1 ml, 0,7 mmol) a roztok byl míchán 30 min. při teplotě 20 °C. Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu s elucí 3% roztokem $MeOH:CH_2Cl_2$ obsahujícím 2% NH_4OH . Byl získán produkt-isomer A ve formě bílé pevné látky (20 mg). Hmotn. Spec. (ES, MH^+) 704.

Podle výše uvedeného postupu, ale s tím rozdílem, že isomer A byl nahrazen stejným množstvím isomeru B (příklad 78 krok A), byl získán produkt-isomer B. Hmotn. spec. (ES, MH^+) 704; HRMS (ES) spočítáno (704.2003) (Br=79) naměřeno 704.2012.

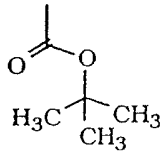
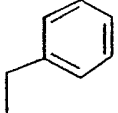
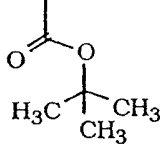
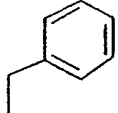
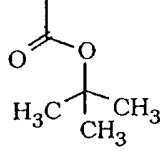
Příklad 81 až 85

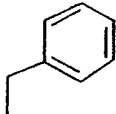
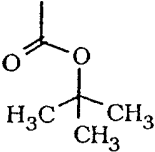
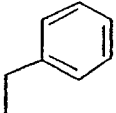
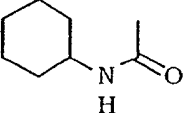
Podle postupu, který je uveden v příkladech 127 a 80, ale s tím rozdílem, že byly použity sloučeniny uvedené v přípravných příkladech 9.1 nebo 111.1 a příslušný isokyanát nebo chlormravenčan, byly získány sloučeniny podle obecného vzorce V.:



kde R^8 a R^{14} jsou definovány níže v tab. 10.

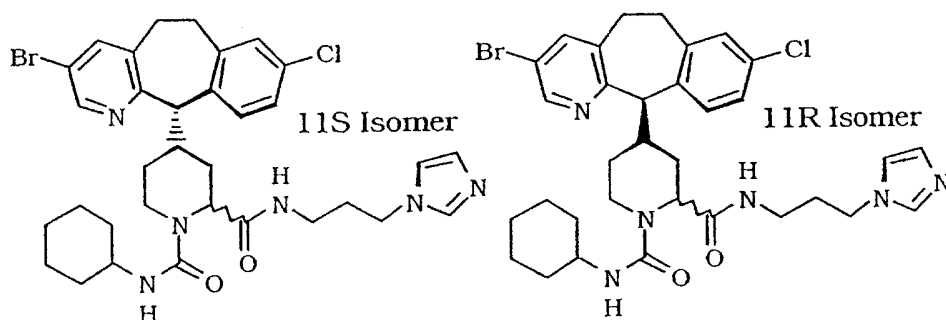
Tabulka 10

př.	R^8	R^{14}	Isomer	MS
81 (produkt příp. př 9.1 a di-t- butylbikarbonát)	H		A and B (R,S)	Fabs (MH) 565
82 (produkt příp. př 111.1 a di-t- butylbikarbonát)			A and B (R,S)	ES (MH) 655
83 (produkt příp. př 111.1 a di-t- butylbikarbonát)		 $[\alpha]_D^{20} = +2.5^\circ$	A (R(+))	ES (MH) 655

84 (produkt příp. př 111.1 a di- butylbikarbonát)		 $[\alpha]_D^{20} = -34.9^\circ$	B (S(-))	ES (MH) 655
85 (produkt příp. př 111.1 a cyklohexyl isokyanát)			A and B (R,S)	ES (MH) 680

Sloučeniny z příkladů 83 a 84 byly rozděleny na koloně Chiralcell AD.

Příklad 86

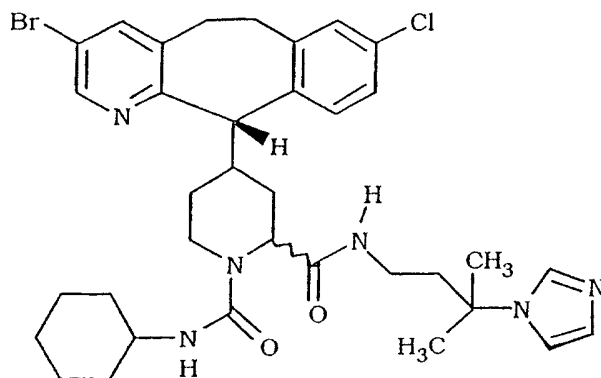


Uvedené sloučeniny byly získány podle postupů uvedených v příkladech 77 až 79, ale s tím rozdílem, že v příkladu 77 byl nahrazen N-benzyl-substituovaný imidazol z přípravného příkladu 74 stejným množstvím 1-(3-aminopropyl)imidazolu.

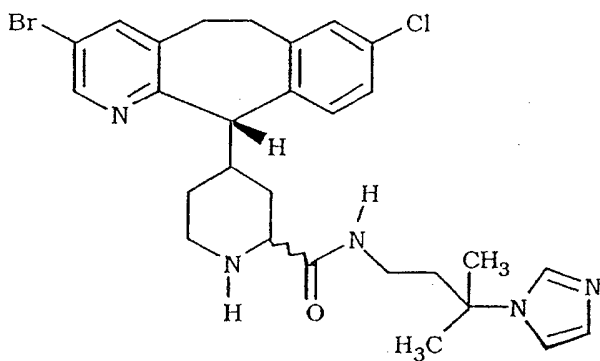
11S-isomer: Hmotn. spec.: FABS (MH^+) 667(Br=79) HRMS spoč. (MH) $C_{33}H_{41}N_6O_2Cl(81)Br$ 669.2142 naměřeno 669.2151

11R-isomer: FABS (MH^+) 667.

Příklad 86A



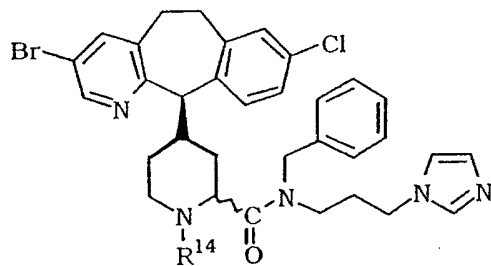
Použij imidazol z přípravného příkladu 1 kroku D a postupuj podle postupu z příkladu 77 a příkladu 79 krok A. Bude získána sloučenina



která poté reaguje s cyklohexylisokyanátem podle postupu, který je uveden v příkladu 79 krok B.
Hmotn. spec.: FABS (MH) 695 (Br=79) 669.2142.

Příklady 87 až 97

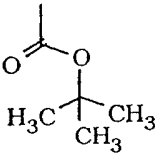
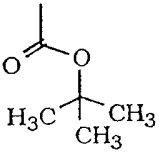
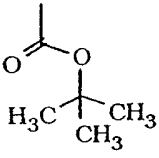
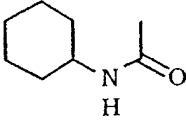
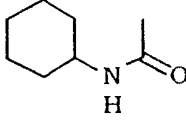
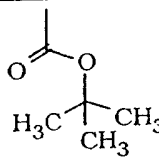
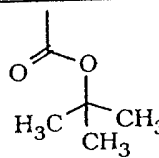
Podle postupů uvedených v příkladech 77 až 80, ale s tím rozdílem, že byl použit 11(R)-isomer, byly připraveny sloučeniny podle obecného vzorce VI.

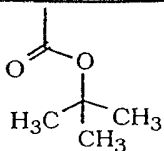
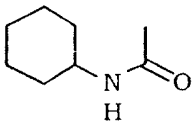
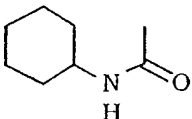
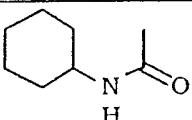


(VI.)

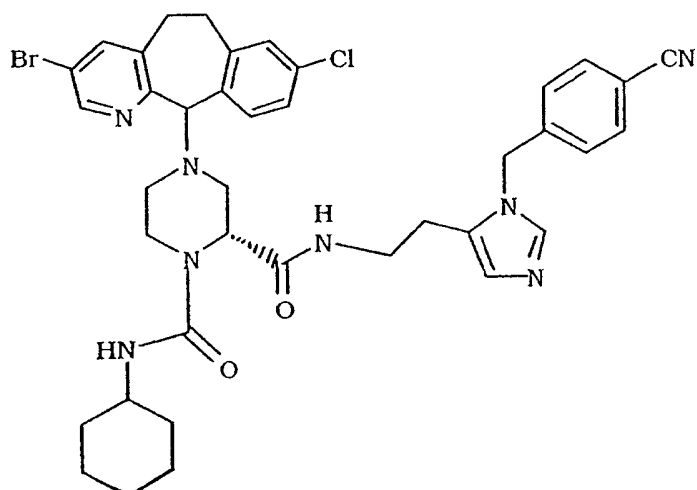
kde R^{14} je definováno v tab. 11.

Tabulka 11

př.	R^{14}	Isomer	Hmot. Spec. zjištěná (odhadnutá)
87		A, B, C, D	732.2343 (732.2316)
88		A	732.2332 (732.2316)
89		B	734.2305 (743.2296)
90		A	757.2641 (757.2632)
91		B	759.2618 (759.2612)
92		C	734.2296 (732.2296)
93		D	734.2297 (734.2296)

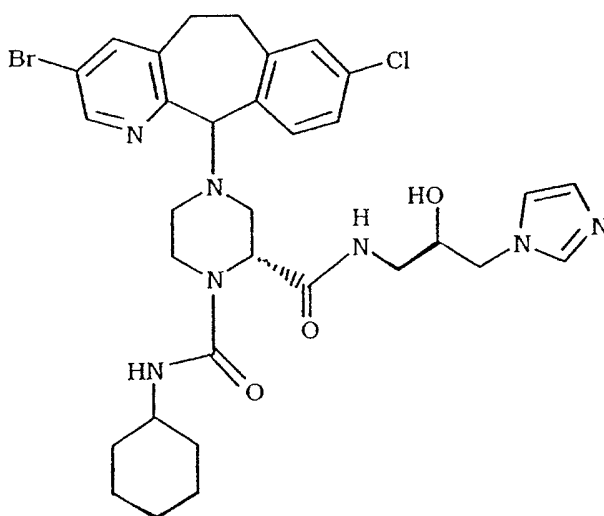
94		C, D	734.2318 (734.2296)
95		C	759.2611 (759.2612)
96		D	759.2618 (759.2612)
97		C, D	759.2626 (759.2612)

Příklad 98



Produkt z přípravného příkladu 45 (0,6 mg) byl rozpuštěn v 6 ml dichlormethanu a poté bylo přidáno 6 ml kyseliny trifluoroctové. Reakční směs byla míchána 2 h. Po 2 h byla reakční směs odpařena na olej. Olej byl rozpuštěn v N,N-dimethylformamidu a byl přidán triethylamin (0,445 ml, 3 eq.). Poté byl přidán 3-brom-8,11-dichlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyridin (0,39 mg, 113 mmol). Reakční směs byla míchána 24 h. Reakční směs byla přidána k solance a produkt byl 3 x extrahován ethylacetátem. Cílem bylo získat po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku surový olej, který byl přečištěn chromatografií na silikagelové koloně. Jako eluent byl použit 2% až 4% methanol/dichlormethan. Frakce obsahující produkt byly spojeny s cílem získat 0,34 mg čisté výše uvedené sloučeniny. Sloučenina byla rozdělena na jednotlivé čisté enantiomerní formy pomocí HPLC na koloně od Chiral Technologies AD s použitím elučního systému 20% isopropanol/hexan. Isomer 1: t.t. = 148,3 až 157,5 °C; Isomer 2: t.t. = 148,3 až 157,5 °C.

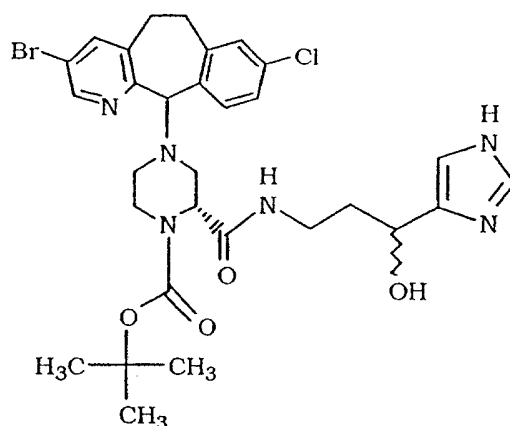
Příklad 99



Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 48 (0,487 mg) byla rozpuštěna v dichlormethanu (3 ml) a kyselině trifluoroctové (3 ml). Reakční směs byla míchána 2 h. Reakční směs byla odpařena do sucha a rozpuštěna v 10 ml N,N-dimethylformamidu. Poté byl přidán triethylamin (1,42 ml, 10 eq.) a 3-brom-8,11-dichlor-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyridin (sloučenina č. 42.0) (0,45 mg, 1,2 eq.). Reakční směs byla míchána 24 h. Reakční směs byla přidána k solance a produkt byl 3 x extrahován ethylacetátem s cílem získat po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku surový olej, který byl přečištěn chromatografií na silikagelu. Jako eluent byl použit 2% až 4% methanol/dichlormethan. Frakce obsahující produkt

byly spojeny s cílem získat 0,26 mg čisté výše uvedené sloučeniny ve formě směsi isomerů. Isomery byly rozděleny pomocí HPLC na koloně od Chiral Technologies AD s použitím elučního systému 20% až 30% isopropanol/hexan. Isomer 1: t.t. = 192,7 až 194,3 °C; Isomer 2: t.t. = 189,2 až 190,7 °C.

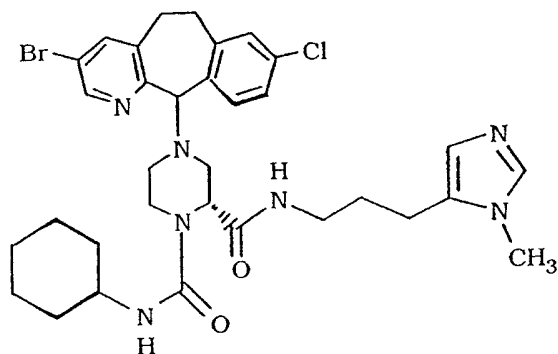
Příklad 100



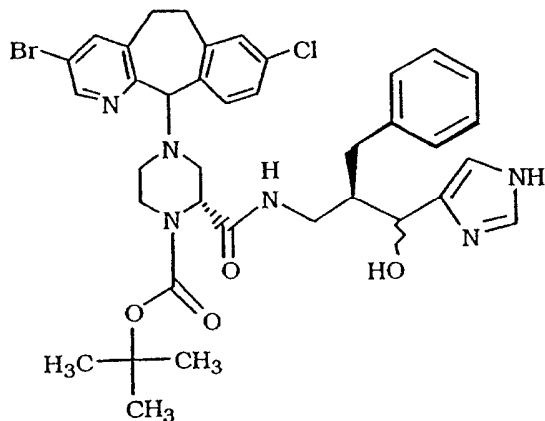
Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 52 (0,3 mg, 0,5 mmol) byla míchána ve směsi 10 ml dichlormethanu a 15 μ l vody a byl přidán Dess-Martinův Periodinan (0,32 mg, 1,5 eq.). Reakční směs byla míchána při teplotě okolí. Po 24 h byla reakční směs promyta 20% roztokem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ a roztokem uhličitanu sodného. Následovalo odpaření do sucha za vakua. Tato sloučenina pak byla rozpuštěna v dichlormethanu a byl přidán předem míchaný roztok 4-jodo-1-trityl-imidazolu (89 mg) a ethylmagnesiumbromidu (3 M roztok v étheru, 66 μ l). Reakční směs byla 4 h míchána při teplotě okolí. Poté byla přelita do nasyceného roztoku chloridu amonného a produkt byl extrahován dichlormethanem s cílem získat surový produkt, který byl přečištěn preparativní tlc. Cílem bylo po odstranění ochranné skupiny pomocí TFA a po začlenění BOC skupiny pomocí $(\text{BOC})_2\text{O}$ získat 52 mg výše uvedeného produktu.

Příklady 101 až 102

Podle postupů, které jsou podobné postupům uvedeným v příkladech 98 až 100, byly získány následující sloučeniny:

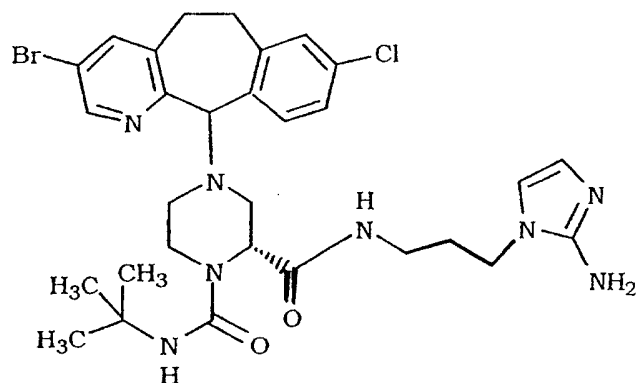


Příklad 101



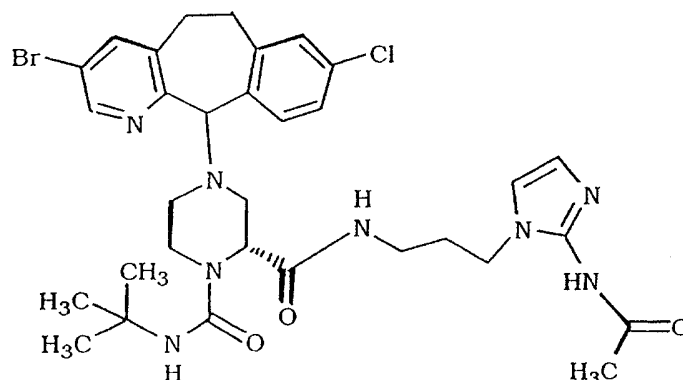
Příklad 102

Příklad 103



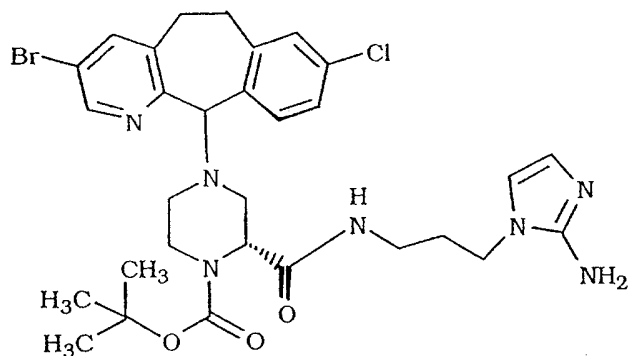
Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 58 byla rozpuštěna v 1 ml dichlormethanu, bylo přidáno 68 μ l terc.-butylisokyanátu a reakční směs byla míchána. Reakční směs byla odpařena, aby byl získán surový produkt, který byl poté míchán s 33% HBr/HOAc. Cílem bylo získat 20 mg uvedeného produktu, který byl získán po přidavku étheru, shromáždění produktu ve formě žlutohnědé pevné látky a po preparativní tenkovrstvé chromatografii. FABMS $M+1=659$.

Příklad 104



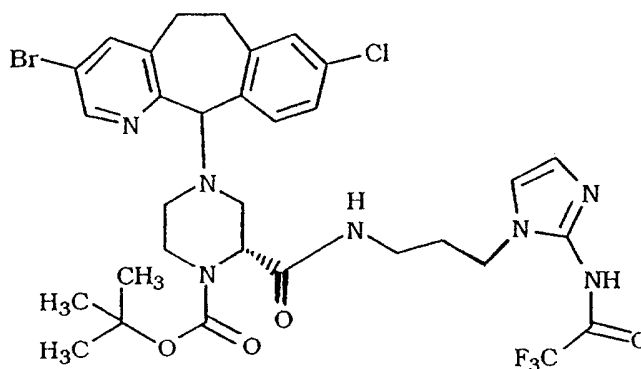
Sloučenina uvedená v příkladu 103 (50 mg) byla rozpuštěna v 5 ml dichlormethanu a bylo přidáno 0,5 ml acetanhydridu. Reakční směs byla po 18 h odpařena do sucha a byla podrobena preparativní tlc chromatografii s cílem získat 39 mg čistého výše uvedeného produktu. FABMS $MH^+ = 699$.

Příklad 105



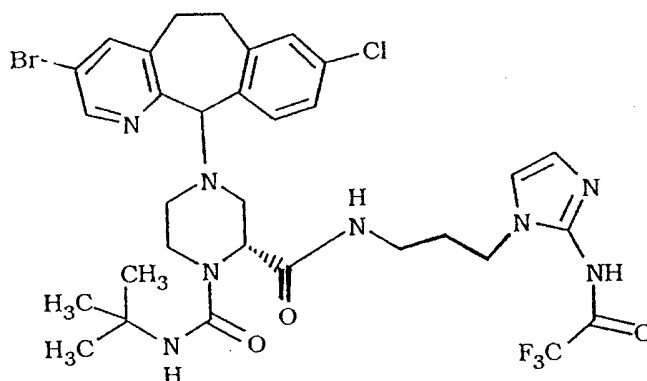
Uvedená sloučenina byla připravena podstatně stejným postupem jako je uveden v přípravném příkladu 52, ale s tím rozdílem, že 1-amino-3-propanol byl nahrazen 1-(3-aminopropyl)-2-aminoimidazolem. Cílem bylo získat požadovaný produkt v 65% výtěžku. FABMS $MH^+ = 660$.

Příklad 106



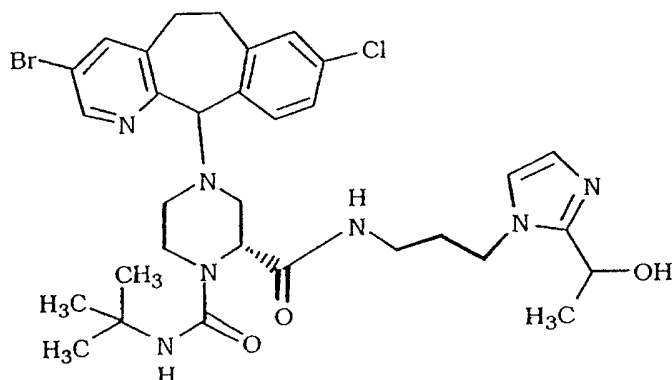
Uvedená sloučenina byla připravena podle postupu, který je uveden v příkladu 104, ale s tím rozdílem, že místo sloučeniny uvedené v příkladu 103 byla použita sloučenina uvedená v přípravném příkladu 105 a místo acetanhydridu byl použit trifluoroacetanhydrid. Cílem bylo získat čistý uvedený produkt. FAMBS $MH^+ = 756$.

Příklad 107



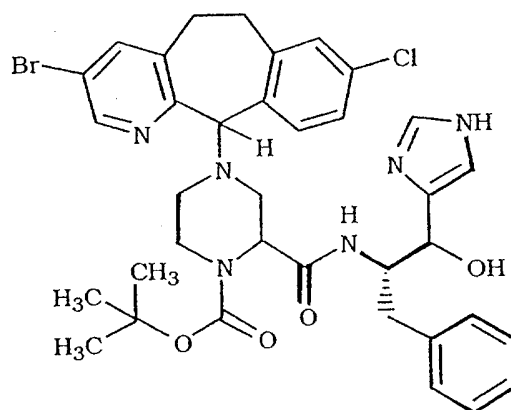
Postupuj podle postupu, který je uveden v příkladu 104, ale s tím rozdílem, že bude acetanhydrid nahrazen trifluoroacetanhydridem. Cílem je získat čistý uvedený produkt. FABMS $MH^+ = 755$.

Příklad 108



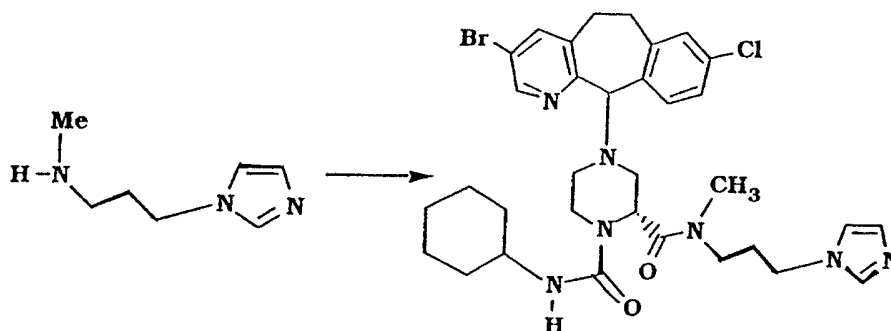
Uvedený produkt byl připraven podle postupu, který je uveden v příkladu 110, ale s tím rozdílem, že sloučenina z přípravného příkladu 102 krok C byla nahrazena sloučeninou z přípravného příkladu 60 a místo cyklohexylisokyanátu byl použit terc.-butylisokyanát. Cílem bylo získat čistý výše uvedený produkt. FAMBS MH^+ = 688.

Příklad 109



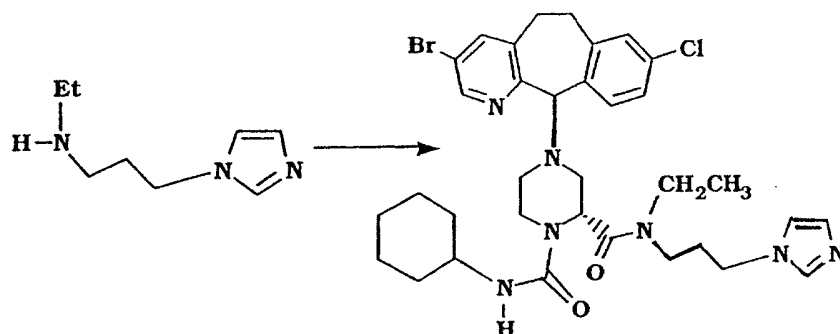
Uvedený produkt byl získán podle postupu, který je uveden v přípravném příkladu 52, ale s tím rozdílem, že 1-amino-3-propanol byl nahrazen 2-S-benzyl-3-R,S-hydroxy-histaminem. FABMS (MH^+) = 737.

Příklad 110



Směs sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 102 krok C (0,28 g, 2 mmol), sloučeniny z přípravného příkladu 44 (0,5 g, 2 mmol) a bezvodého CH_2Cl_2 (5 ml) byla míchána při laboratorní teplotě 15 min. Byl přidán cyklohexylisokyanát (0,51 ml, 4 mmol) a reakční směs byla ponechána stát při laboratorní teplotě dalších 48 h. Po zahuštění reakční směsi za vakua byl zbytek naředěn CH_2Cl_2 (10 ml) a kyselinou trifluoroctovou (10 ml) a roztok byl míchán přes noc při laboratorní teplotě. Výsledná směs byla zahuštěna za vakua, zředěna bezvodým DMF (5 ml) a do ní byly přidány N-methylmorpholin (2,2 ml, 20 mmol) a tricyklický chlorid (sloučenina č. 42.0) (0,83 g, 2 mmol). Reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě, zahuštěna za vakua a přečištěna středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím elučního systému 5% MeOH-95% CH_2Cl_2 nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byla získána požadovaná sloučenina ve formě směsi diastereoisomerů (žlutohnědá pevná látka, 95 mg, 7%, $\text{MH}^+=682$, t.t.=118,4 °C).

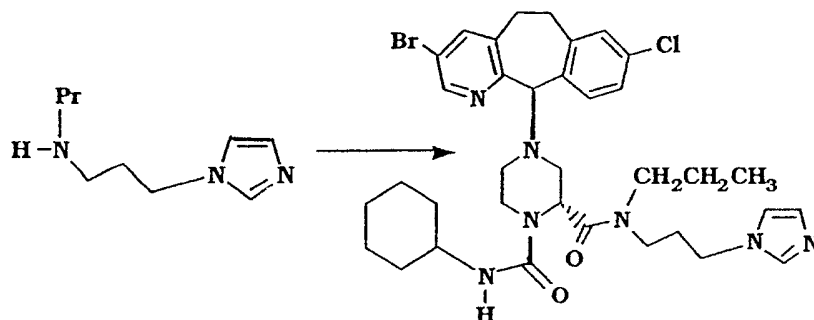
Příklad 111



Podle podobného postupu jako byl použit pro přípravu sloučeniny uvedené v příkladu 110, ale s tím rozdílem, že bude použita sloučenina z přípravného příkladu 103, bude získána

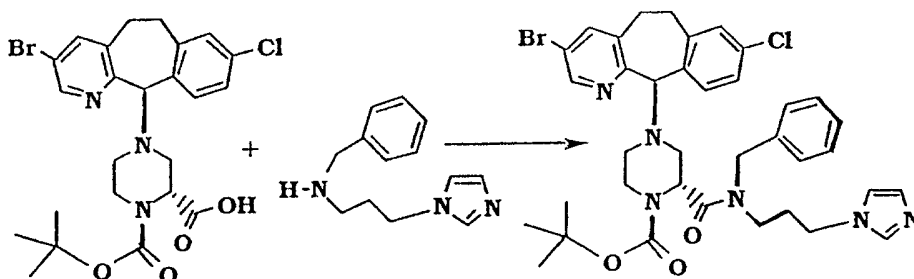
výše uvedená sloučenina ve formě směsi diastereoisomerů (hnědá, lepkavě pevná, 28,7 mg, 2%, $MH^+ = 696$, t.t. = 79,3 °C).

Příklad 112



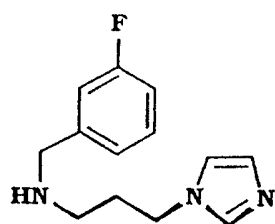
Podle podobného postupu jako byl použit pro přípravu sloučeniny uvedené v příkladu 110, ale s tím rozdílem, že byla použita sloučenina z přípravného příkladu 104, byla získána výše uvedená sloučenina ve formě směsi diastereoisomerů (žlutohnědá pevná látka, 18,5 mg, 1%, $MH^+ = 710$, t.t. = 63,8 až 67,4 °C).

Příklad 113

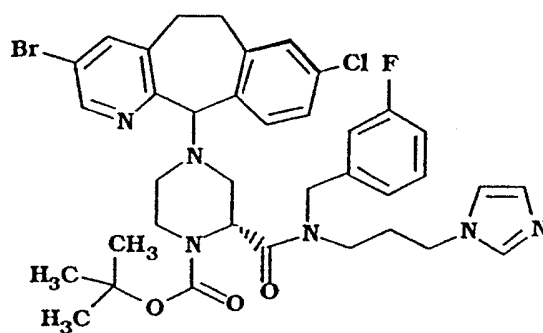


Ke sloučenině uvedené v přípravném příkladu 51 (10,04 g, 19 mmol) byly přidány HOBt (3,34 g, 25 mmol), DEC (4,79 g, 25 mmol), sloučenina uvedená v přípravném příkladu 74 (4,32 g, 20 mmol), NMM (5,5 ml, 50 mmol) a bezvodý DMF (20 ml). Směs byla míchána při laboratorní teplotě pod dusíkem přes noc. Směs byla zahuštěna za vakua, zředěna CH_2Cl_2 a promyta nasyceným vodným roztokem $NaHCO_3$. Organická fáze byla vysušena přes bezvodý $MgSO_4$, zfiltrována a zahuštěna za vakua. Zbytek byl přečištěn středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel), jako eluční roztok byl použit 2% MeOH-98% CH_2Cl_2 nasycený vodným hydroxidem amonným. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě směsi diastereoisomerů (4,92g, 36%, $MH^+ = 733$).

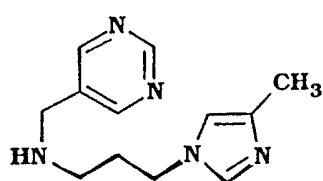
Příklad 114



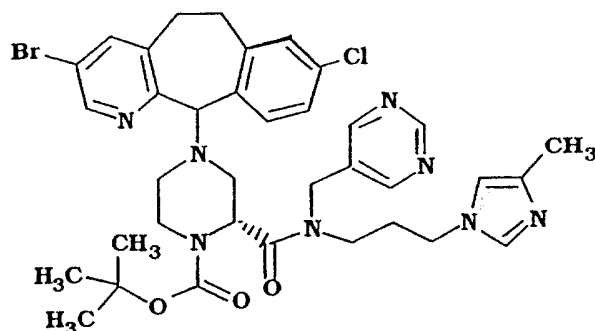
Amin A



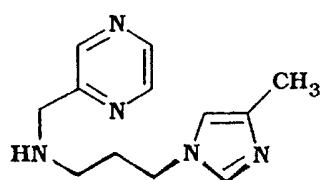
Sloučenina A



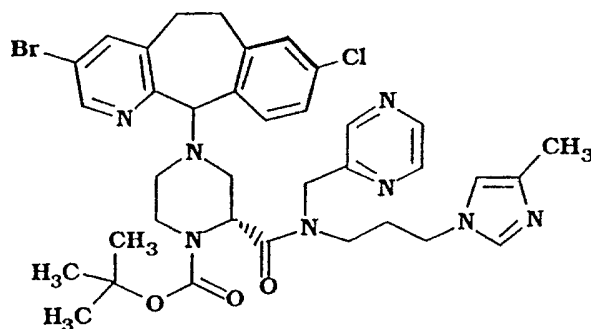
Amin B



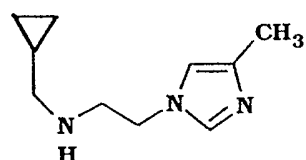
Sloučenina B



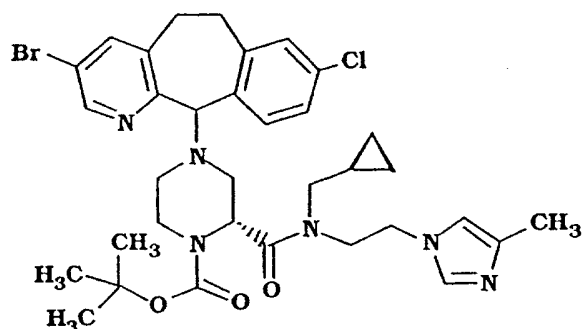
Amin C



Sloučenina C



Amin D



Sloučenina D

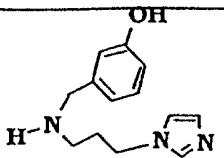
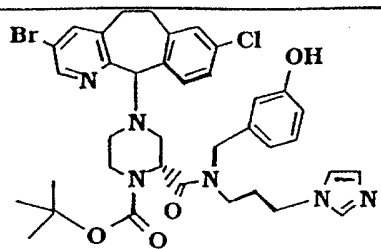
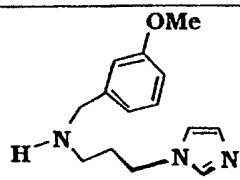
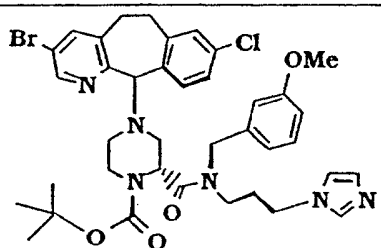
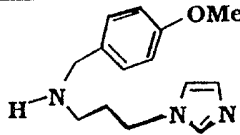
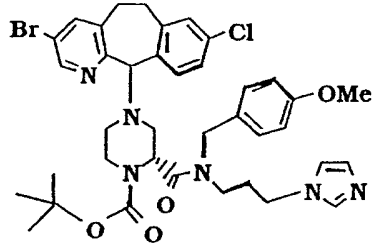
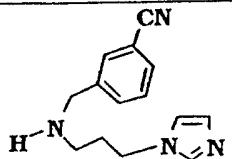
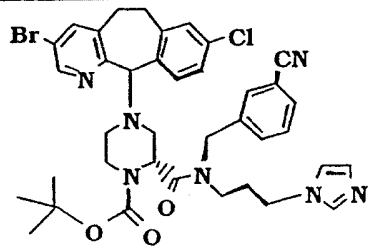
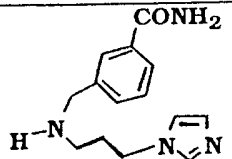
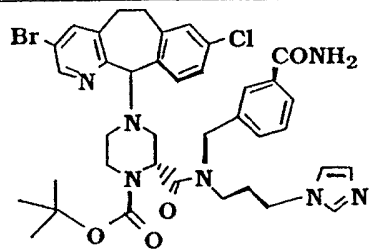
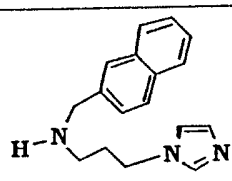
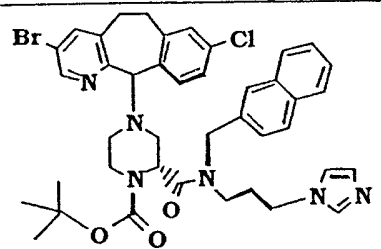
Jestliže je postupováno podle postupu uvedeného v příkladu 113, ale s tím rozdílem, že je použit níže uvedený N-substituovaný imidazolylalkylamin, pak by měla být získána naznačená sloučenina.

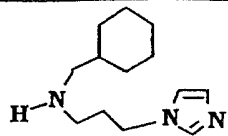
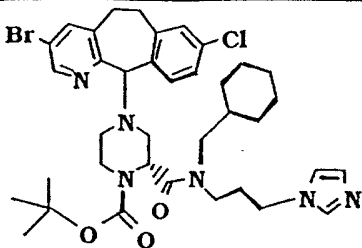
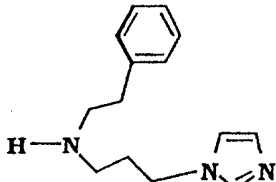
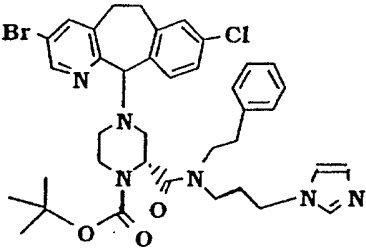
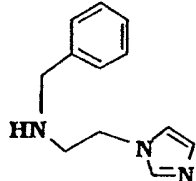
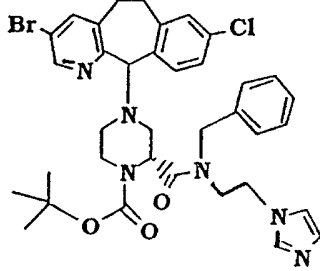
Příklady 115 až 126

Produkty uvedené v tab. 12 byly získány podle postupu, který je uveden v příkladu 113, ale s tím rozdílem, že byl použit N-substituovaný imidazolylalkylamin (Imidazol) uvedený v tab. 12 a karboxylová kyselina z přípravného příkladu 51.

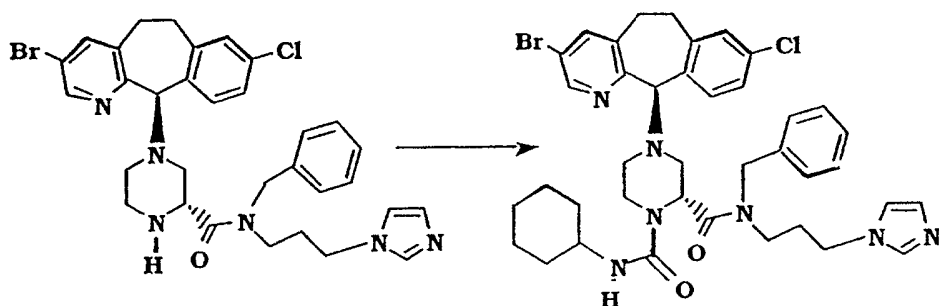
Tabulka 12

př.	Amin	Produkt	1. Výtěž. (%) 2. MH ⁺ 3. t.t. (°C)
115			1. 19 2. 751 3. 105.4
116			1. 27 2. 734 3. polo tuhá
117			1. 35 2. 734 3. polo tuhá

118			1. 52 2. 749 3. olej
119			1. 18 2. 763 3. 65-70
120			1. 48 2. 763 3. 125-130
121			1. 20 2. 758 3. polo tuhá
122			1. 19 2. 776 3. polo tuhá
123			1. 15 2. 783 3. 85-90

124			1. 12 2. 739 3. polo tuhá
125			1. 35 2. 747 3. (A): 86 (B) 84.7
126			1. 15 2. 719 3. (A): 206.7 (B) 121.2- 130.4

Příklad 127

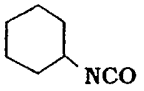
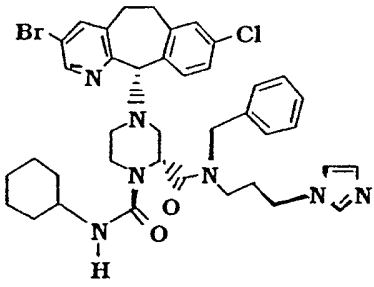
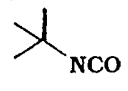
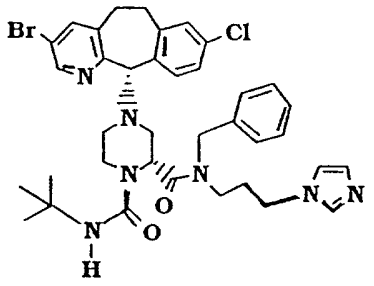


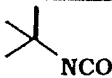
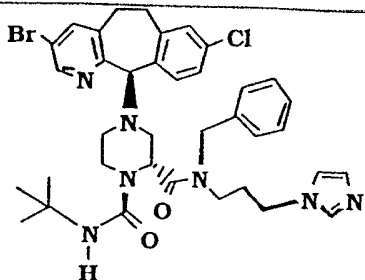
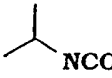
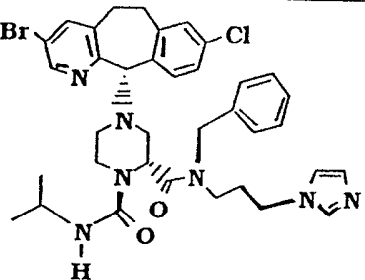
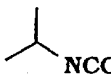
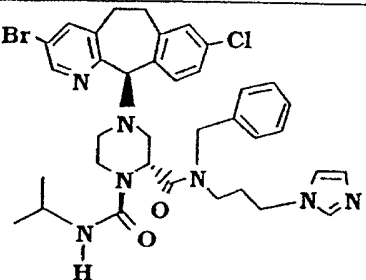
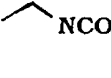
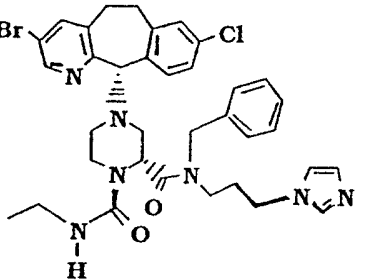
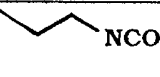
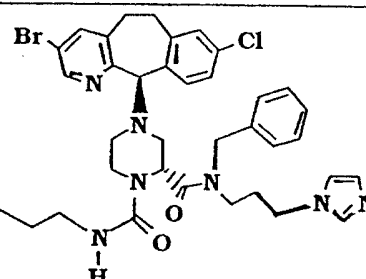
Do roztoku sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 109 (11R,2R-diastereoisomer B, 1,7 g, 2,7 mmol) rozpuštěné v bezvodém CH_2Cl_2 (10 ml) byl přidán cyklohexylisokyanát (0,38 ml, 2,9 mmol). Výsledný roztok byl míchán při laboratorní teplotě pod dusíkem po dobu 1,5 h. Roztok byl zahuštěn za vakua a přečištěn středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel), jako eluční roztok byl použit 2% MeOH-98% CH_2Cl_2 nasycený vodným hydroxidem amonným. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě světle žluté pevné látky (1,98 g, 84%, $\text{MH}^+=758$).

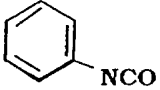
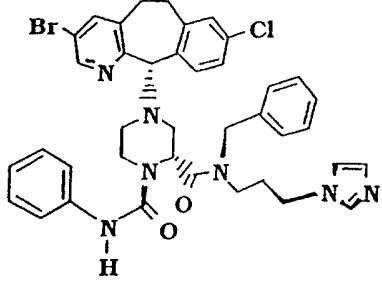
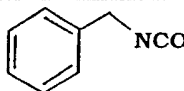
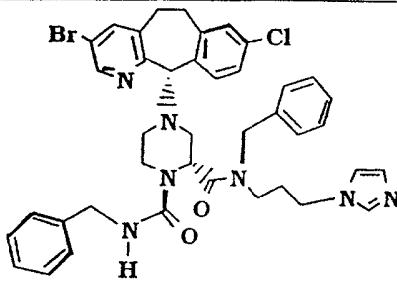
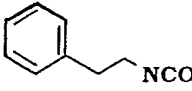
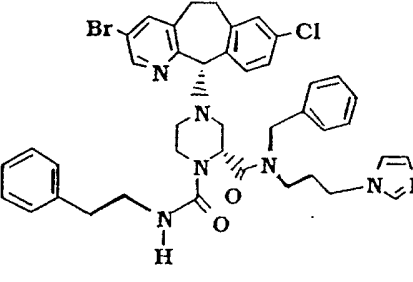
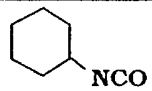
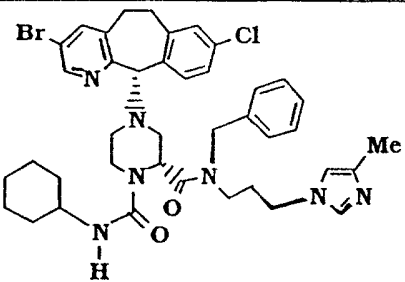
Příklady 128 až 148

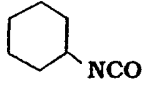
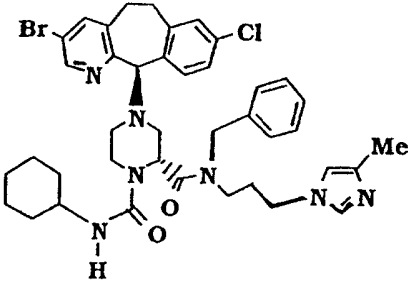
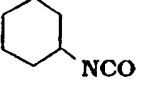
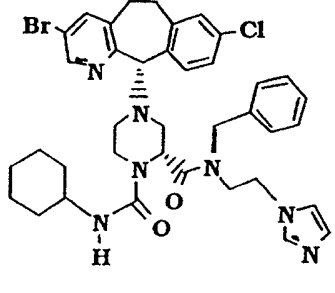
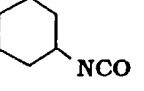
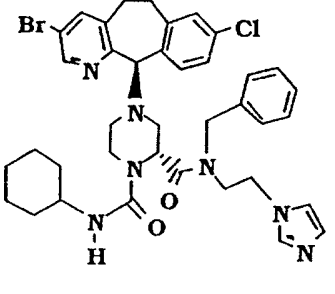
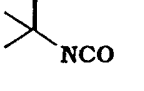
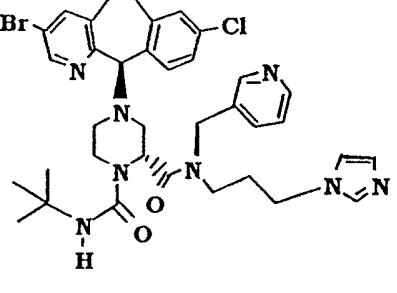
Podle postupu, který je uveden v příkladu 127, ale s tím rozdílem, že jsou použity isokyanáty a sloučeniny z níže uvedených přípravných příkladů v tab. 13, byly získány Produkty uvedené v tab. 13.

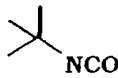
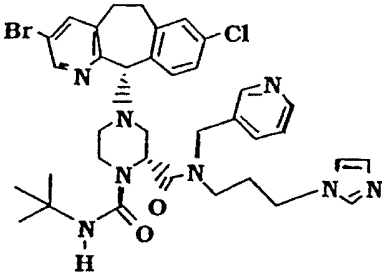
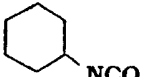
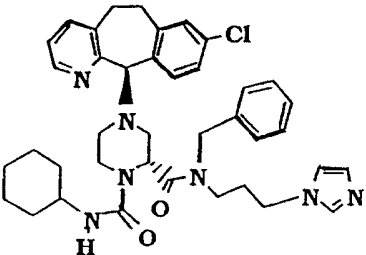
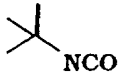
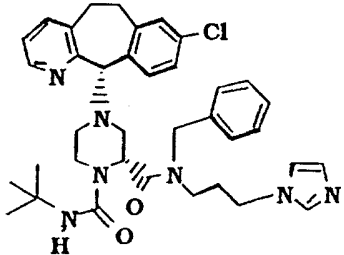
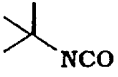
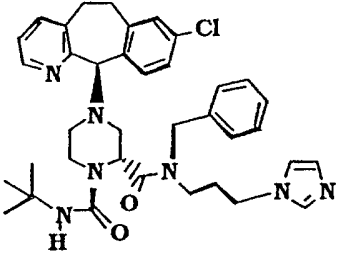
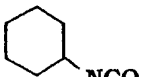
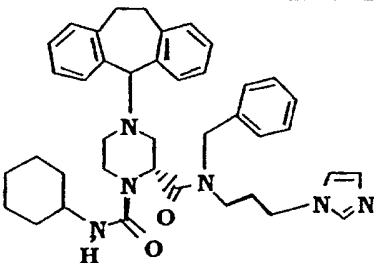
Tabulka 13

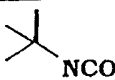
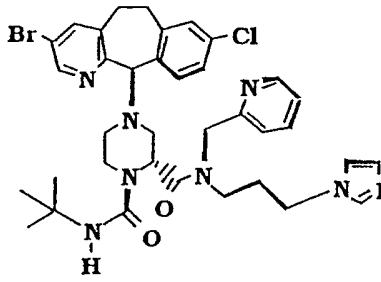
Př.	Isokyanát a sloučenina příp. př.	Produkt	1. Výtěž. (%) 2. MH^+ 3. t.t. (°C)
128	 příp. př. 109 Diastereomer A	 222421	1. 87 2. 760 3. 125.2
129	 příp. př. 109 Diastereomer A	 222421	1. 61 2. 732 3. 126.6

130	 přip. př. 109 Diastereomer B		1. 100 2. 732 3. 112.3
131	 přip. př. 109 Diastereomer A		1. 95 2. 718 3. 109.8
132	 přip. př. 109 Diastereomer B		1. 63 2. 718 3. 118.1
133	 přip. př. 109 Diastereomer A		1. 95 2. 704 3. 93.5
134	 přip. př. 109 Diastereomer B		1. 86 2. 718 3. 98.9

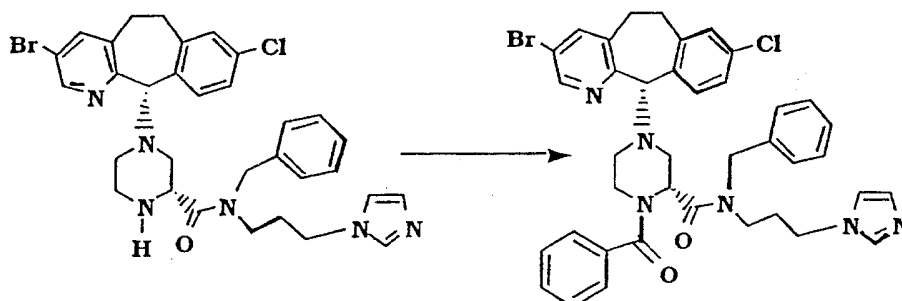
135	 přip. př. 109 Diastereomer A		1. 56 2. 752 3. 81.4
136	 přip. př. 109 Diastereomer A		1. 17 2. 766
137	 přip. př. 109 Diastereomer A		1. 80 2. 780 3. 68.4
138	 přip. př. 131 Diastereomer A		1. 68 2. 772

139	 přip. př. 131 Diastereomer B		1. 53 2. 772
140	 přip. př. 113 Diastereomer A		1. 83 2. 744 3. 143.8
141	 přip. př. 113 Diastereomer B		1. 96 2. 744 3. 135.4
142	 přip. př. 117 Diastereomer B		1. 77 2. 733 3. 120.8

143	 přip. př. 117 Diastereomer A	 1. 64 2. 733 3. 116.8
144	 přip. př. 111 Diastereomer B	 1. 100 2. 680
145	 přip. př. 111 Diastereomer A	 1. 79 2. 654 3. 61.3-69.3
146	 přip. př. 111 Diastereomer B	 1. 97 2. 654 3. 97.0
147	 přip. př. 125	 1. 91 2. 645

148	 příp. př. 130		1. 68 2. 735
-----	--	--	---------------------

Příklad 149

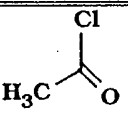
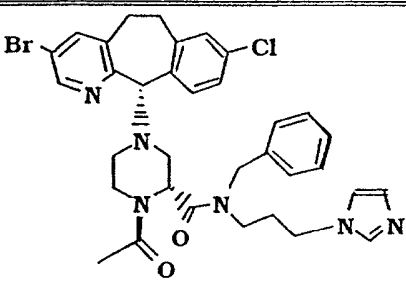
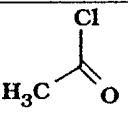
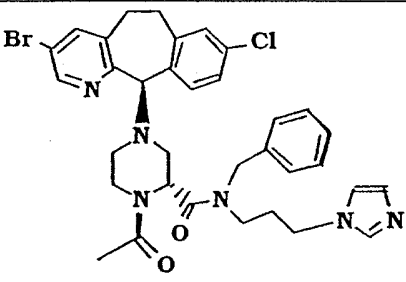
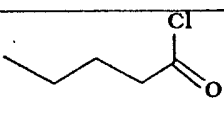
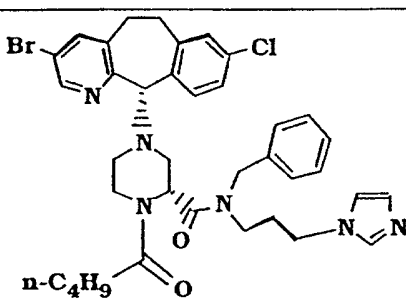


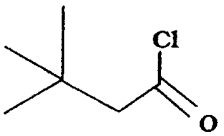
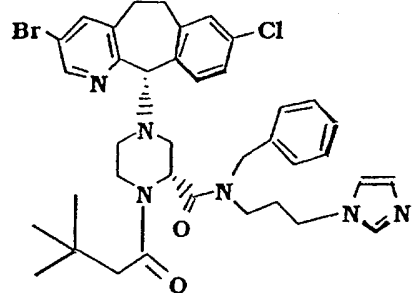
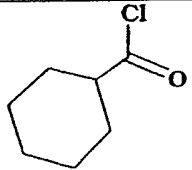
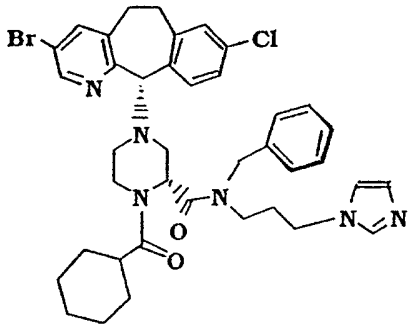
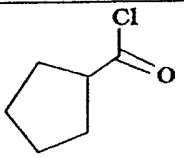
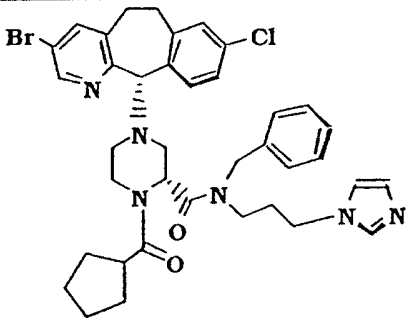
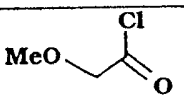
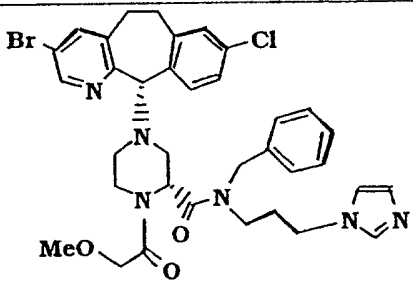
K roztoku sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 109 (11S,2R-diastereoisomer A, 50 mg, 0,08 mmol) rozpuštěné v bezvodém CH_2Cl_2 (1 ml) byl přidán benzoylchlorid (0,02 ml, 0,16 mmol) a triethylamin (0,03 ml, 0,2 mmol). Výsledná směs byla míchána při laboratorní teplotě pod dusíkem přes noc. Roztok byl naředěn dichlormethanem, promyt 1 N vodným roztokem NaOH a vysušen přes bezvodý MgSO_4 . Filtrace a zahuštění za vakua poskytly zbytek, který byl přečištěn preparativní tenkovrstvou chromatografií (silikagel) s použitím 5% MeOH-95% CH_2Cl_2 nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě skoro čistě bílé pevné látky (54,4 mg, 93%, $\text{MH}^+ = 737$).

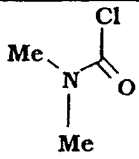
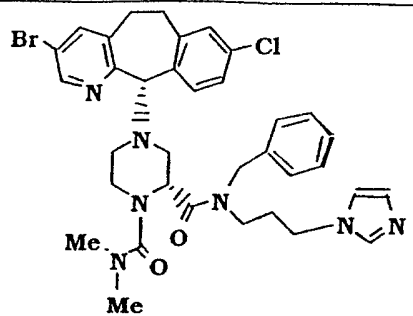
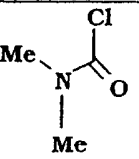
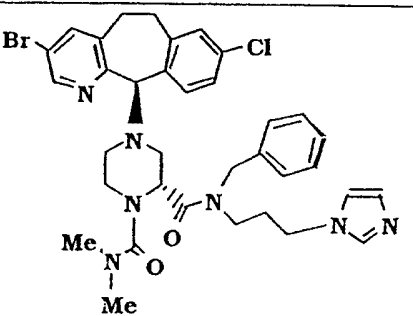
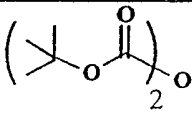
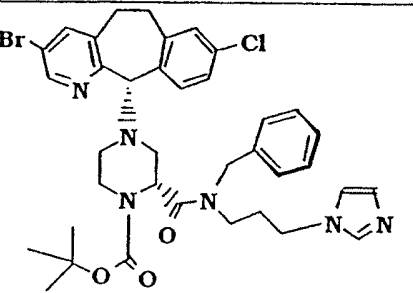
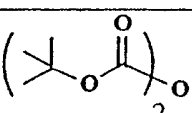
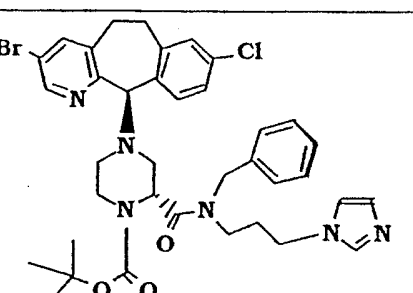
Příklady 150 až 217

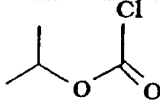
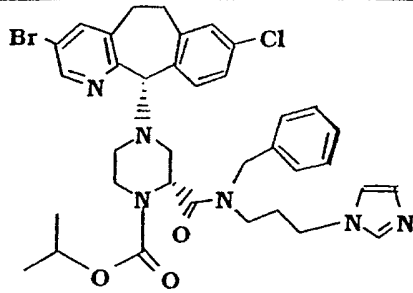
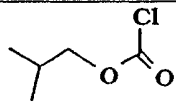
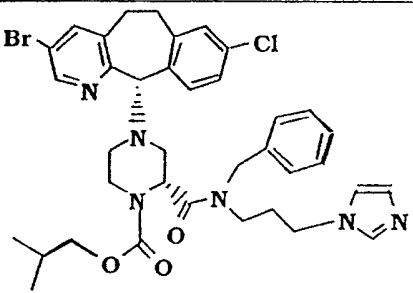
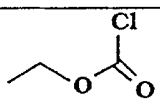
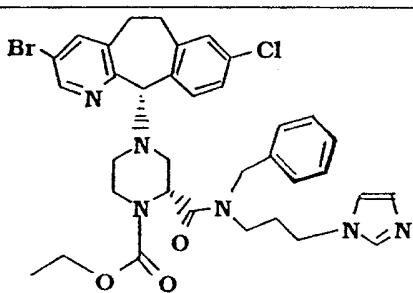
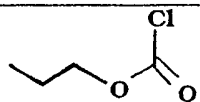
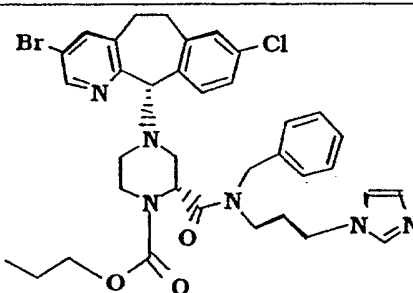
Podobně použitím postupu, který je popsán pro příklad 149, byla sloučenina (diastereoisomer A nebo B) uvedená v přípravném příkladu, který je uveden v tab. 14, ošetřena příslušným kyselým chloridem, chlormravenčanem, karbamylchloridem, uhličitánem, anhydridem nebo sulfonylchloridem, které jsou uvedeny níže v tab. 14 (sloupec Elektrofily). Cílem bylo získat N-substituované arylalkylové nebo heteroarylalkylové Produkty, které jsou uvedeny v tab. 14.

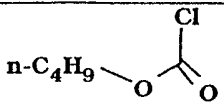
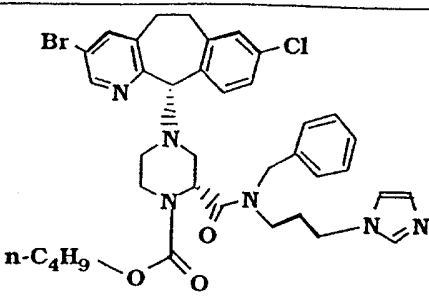
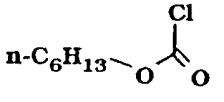
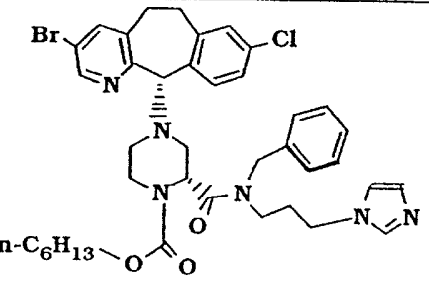
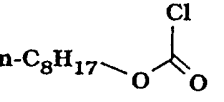
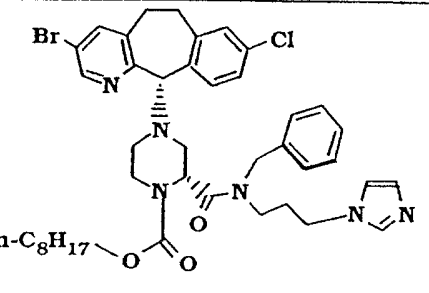
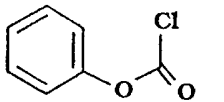
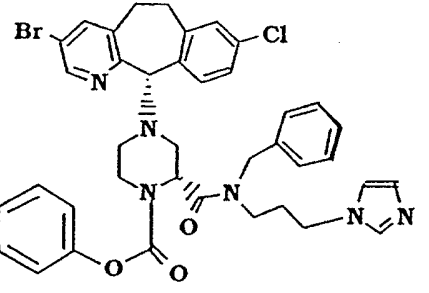
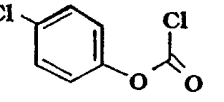
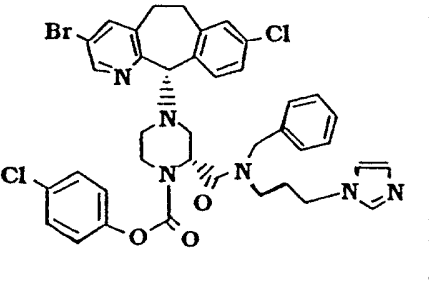
Tabulka 14

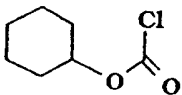
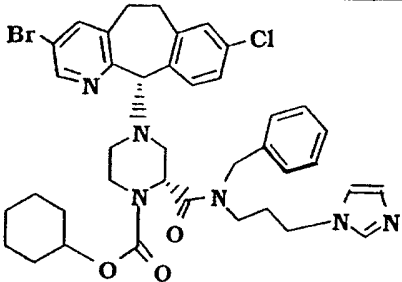
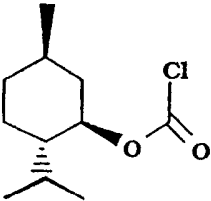
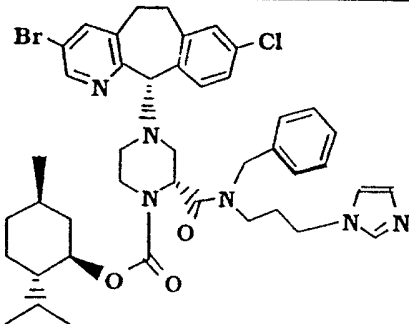
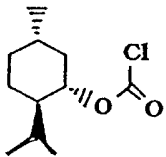
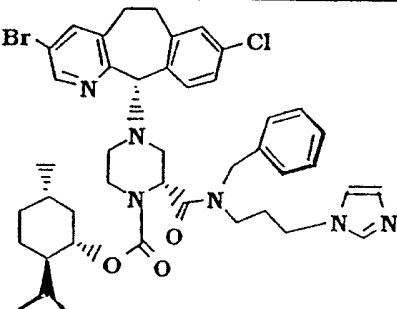
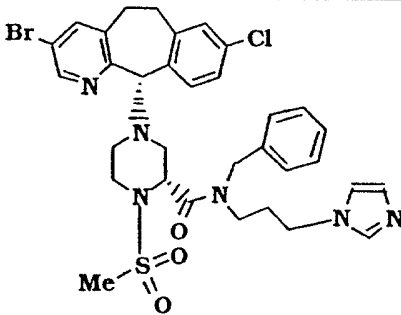
Př.	Elektrofil a sloučenina příp. př.	Produkt	1. Výtěž. (%) 2. MH ⁺ 3. t.t. (°C)
150	 příp. př. 109 Diastereomer A		1. 54 2. 675 3. 79.7
151	 příp. př. 109 Diastereomer B		1. 75 2. 675 3. 69.3
152	 příp. př. 109 Diastereomer A		1. 72 2. 717 3. 86.4

153	 přip. př. 109 Diastereomer A		1. 172 2. 731 3. 85.4
154	 přip. př. 109 Diastereomer A		1. 85 2. 743 3. 100-101
155	 přip. př. 109 Diastereomer A		1. 88 2. 729 3. 101-104
156	 přip. př. 109 Diastereomer A		1. 61 2. 705 3. 102.7

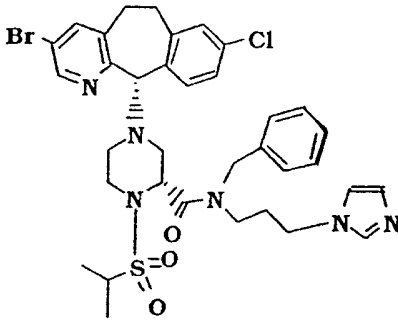
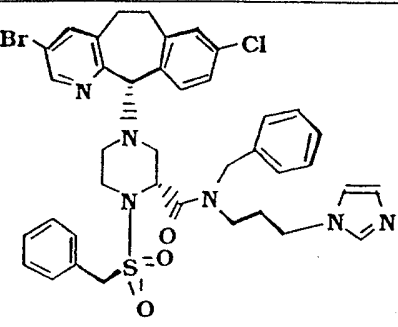
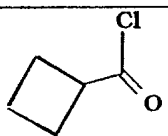
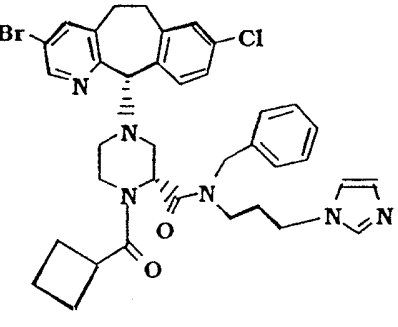
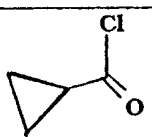
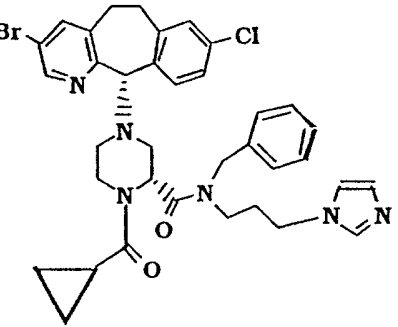
157	 přip. př. 109 Diastereomer A		1. 92 2. 704 3. 114.7
158	 přip. př. 109 Diastereomer B		1. 100 2. 704 3. 110.4
159	 přip. př. 109 Diastereomer A		1. 97 2. 733 3. 103.5
160	 přip. př. 109 Diastereomer B		1. 83 2. 733 3. 94.5

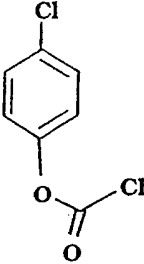
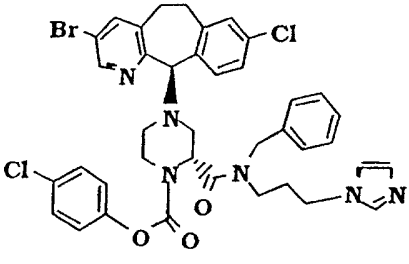
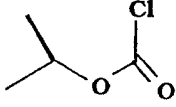
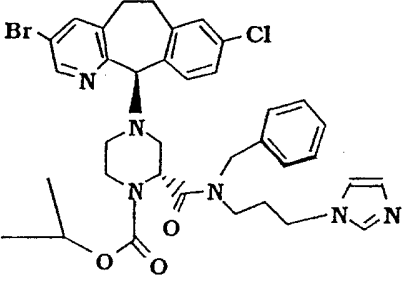
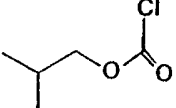
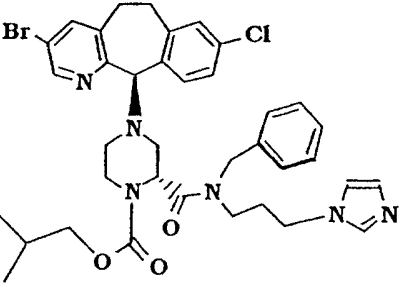
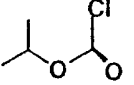
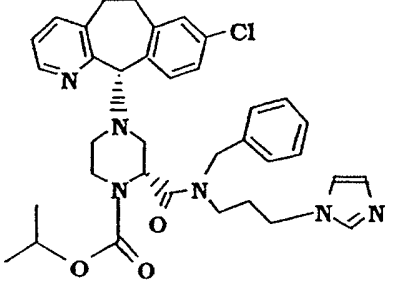
161	 příp. př. 109 Diastereomer A		1. 85 2. 719 3. 95.5
162	 příp. př. 109 Diastereomer A		1. 87 2. 733 3. 84.5
163	 příp. př. 109 Diastereomer A		1. 89 2. 705 3. 93.7
164	 příp. př. 109 Diastereomer A		1. 89 2. 719 3. 79.8

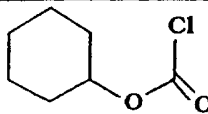
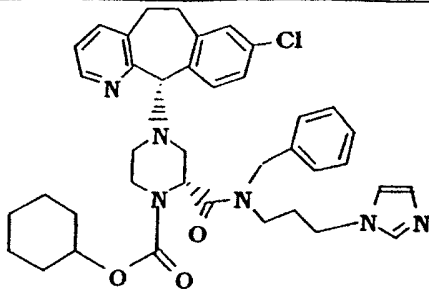
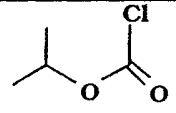
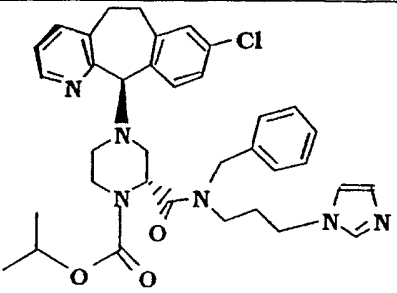
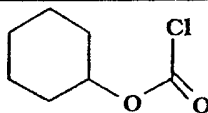
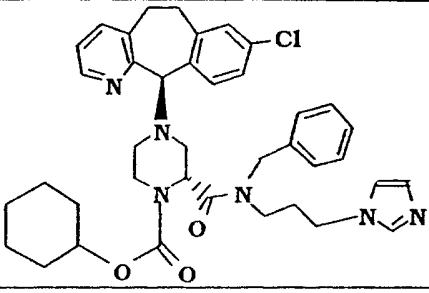
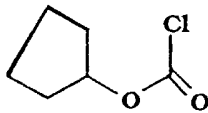
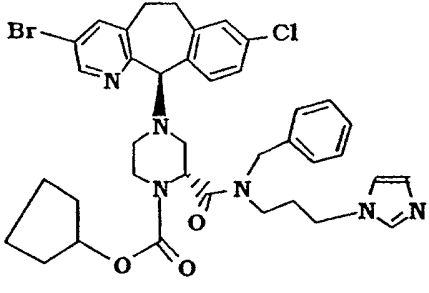
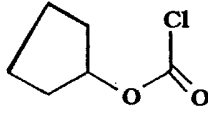
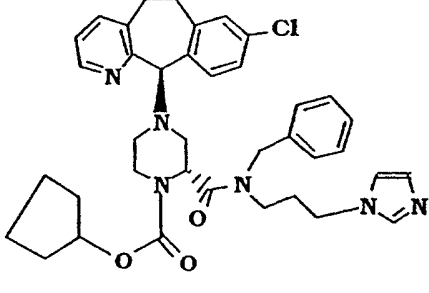
165	 příp. př. 109 Diastereomer A		1. 87 2. 733 3. 70.5
166	 příp. př. 109 Diastereomer A		1. 83 2. 761 3. 60.2
167	 příp. př. 109 Diastereomer A		1. 86 2. 789 3. 63.1
168	 příp. př. 109 Diastereomer A		1. 50 2. 753 3. 91.1
169	 příp. př. 109 Diastereomer A		1. 91 2. 787 3. 87.3

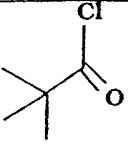
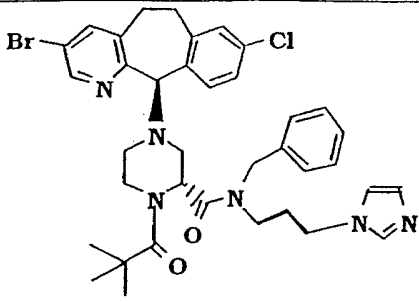
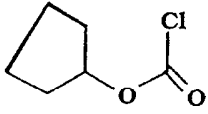
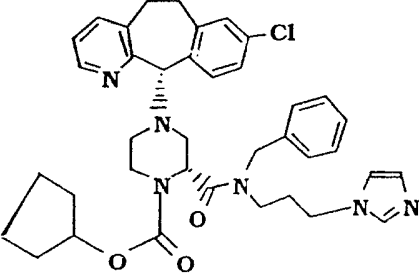
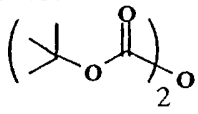
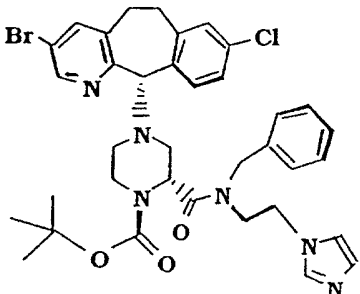
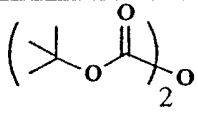
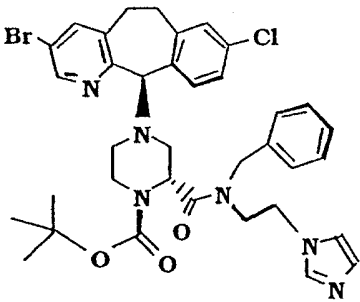
170	 přip. př. 109 Diastereomer A		1. 83 2. 759 3. 78.7
171	 přip. př. 109 Diastereomer A		1. 96 2. 815 3. 96.4
172	 přip. př. 109 Diastereomer A		1. 88 2. 815 3. 95.8
173	MeSO₂Cl přip. př. 109 Diastereomer A		1. 68 2. 711 3. 113.6

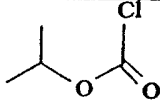
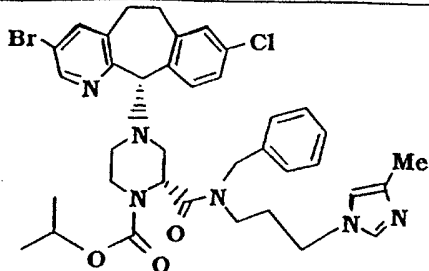
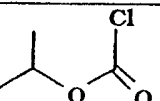
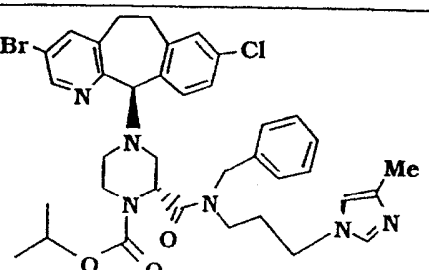
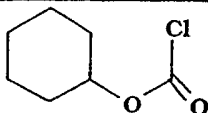
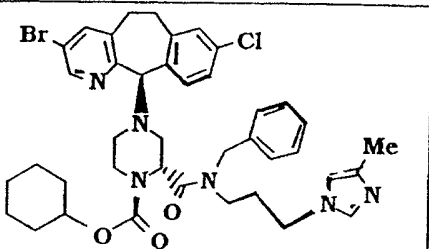
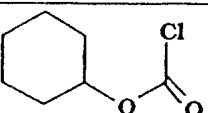
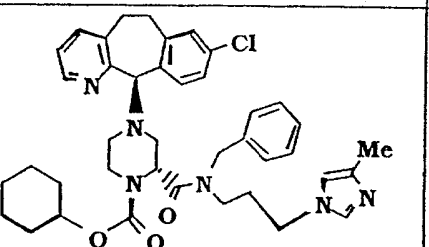
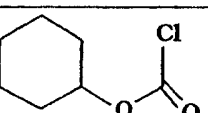
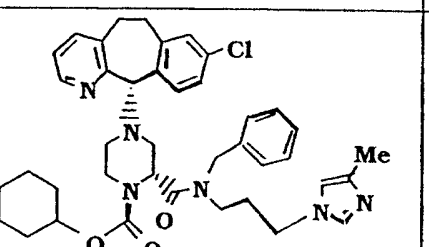
174	MeSO₂Cl přip. př. 109 Diastereomer B		1. 83 2. 711 3. 114.6
175	n-PrSO₂Cl přip. př. 109 Diastereomer A		1. 50 2. 739 3. 86.5
176	n-PrSO₂Cl přip. př. 109 Diastereomer B		1. 15 2. 739 3. 93.8
177	n-BuSO₂Cl přip. př. 109 Diastereomer A		1. 40 2. 753 3. 87.9

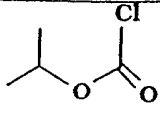
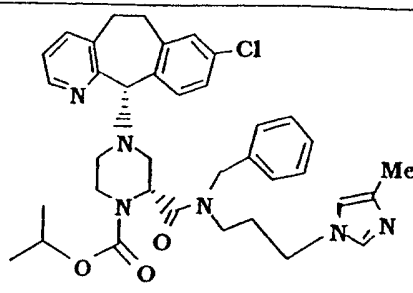
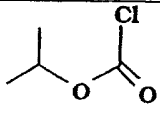
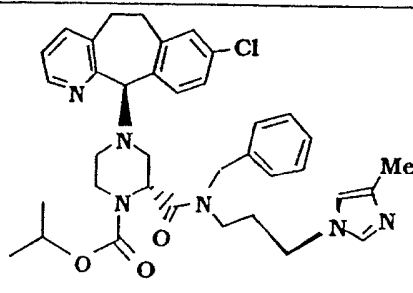
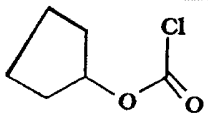
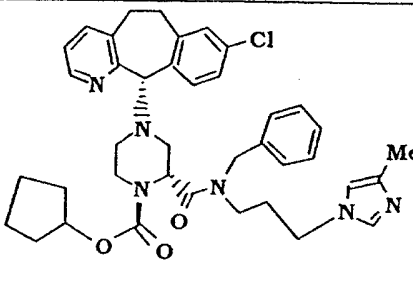
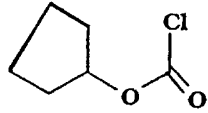
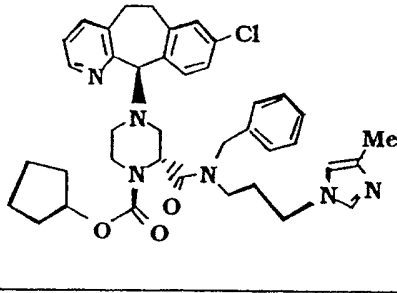
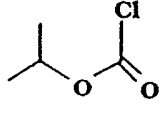
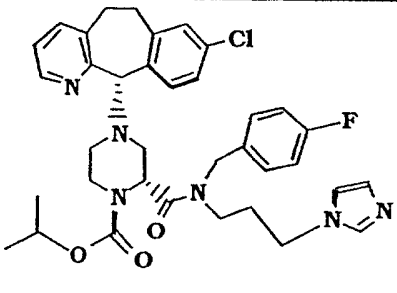
178	$i\text{-PrSO}_2\text{Cl}$ přip. př. 109 Diastereomer A		1. 21 2. 739 3. 93.2
179	$\text{PhCH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ přip. př. 109 Diastereomer A		1. 50 2. 787 3. 110.4
180	 přip. př. 109 Diastereomer A		1. 92 2. 715 3. 105.5
181	 přip. př. 109 Diastereomer A		1. 98 2. 701 3. 106.8

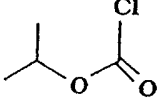
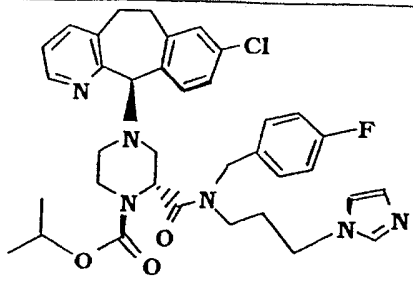
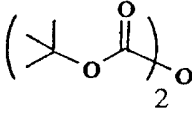
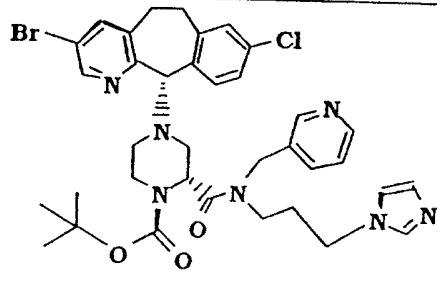
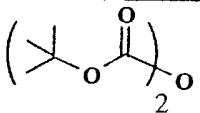
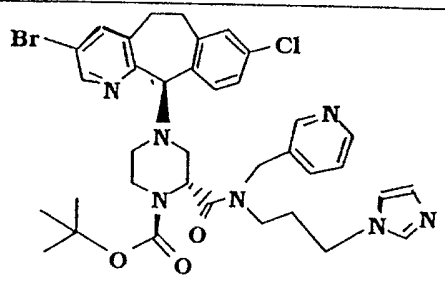
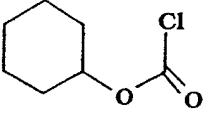
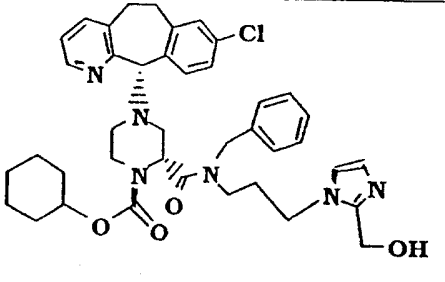
182	 přip. př. 109 Diastereomer B	 1. 90 2. 787 3. 78.8
183	 přip. př. 109 Diastereomer B	 1. 57 2. 719 3. 95.2
184	 přip. př. 109 Diastereomer B	 1. 95 2. 733 3. 84.9
185	 přip. př. 111 Diastereomer A	 1. 53 2. 641 3. 89.6

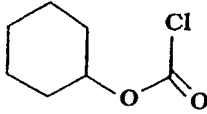
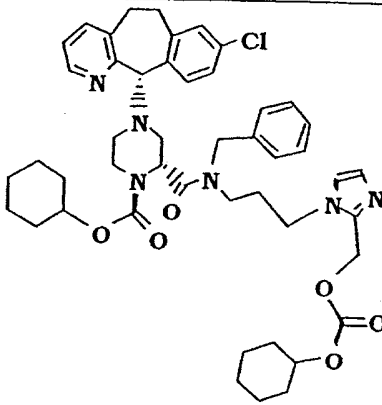
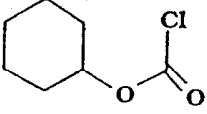
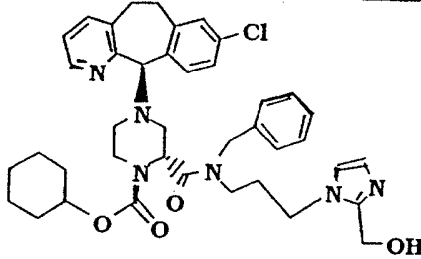
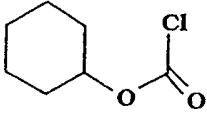
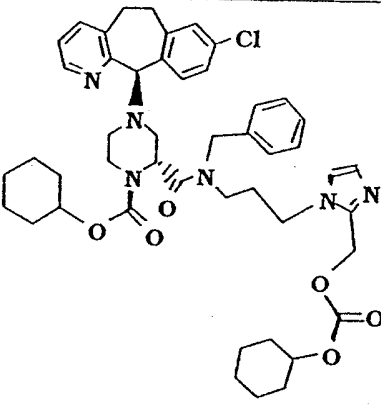
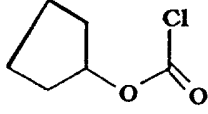
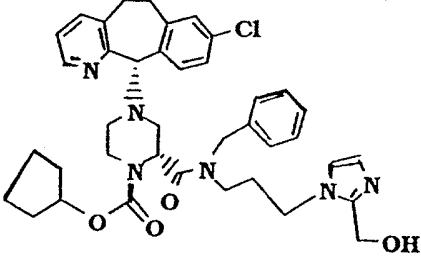
186	 přip. př. 111 Diastereomer A		1. 68 2. 681 3. 101.1
187	 přip. př. 111 Diastereomer B		1. 77 2. 641 3. 68
188	 přip. př. 111 Diastereomer B		1. 61 2. 681 3. 87.9
189	 přip. př. 109 Diastereomer B		1. 85 2. 745 3. 94.2
190	 přip. př. 111 Diastereomer B		1. 72 2. 667 3. 97.2

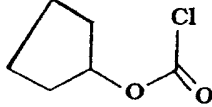
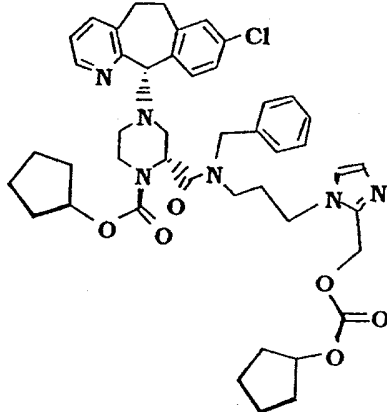
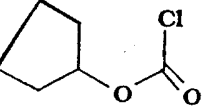
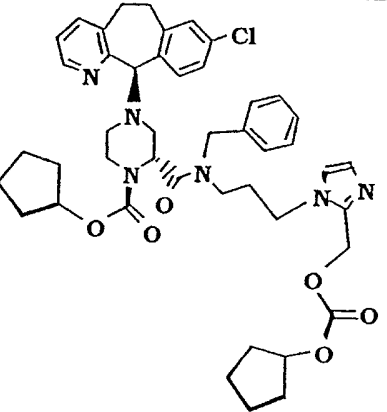
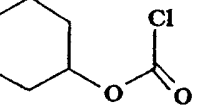
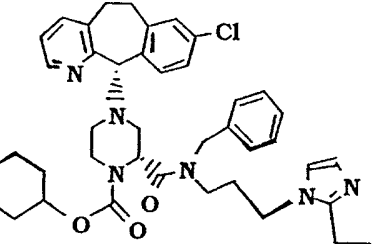
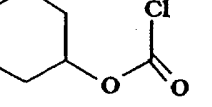
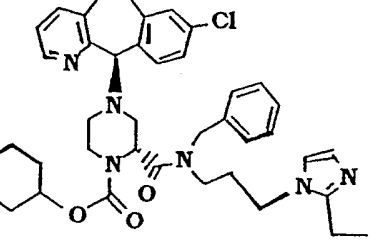
191	 přip. př. 109 Diastereomer B		1. 52 2. 717 3. 91.8
192	 přip. př. 111 Diastereomer A		1. 81 2. 667 3. 85.8
193	 přip. př. 113 Diastereomer A		1. 76 2. 719 3. 206.7
194	 přip. př. 113 Diastereomer B		1. 85 2. 719 3. 121.2-130.4

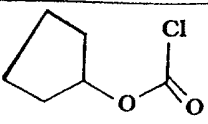
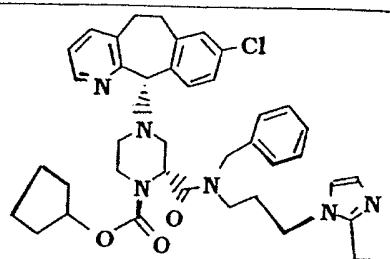
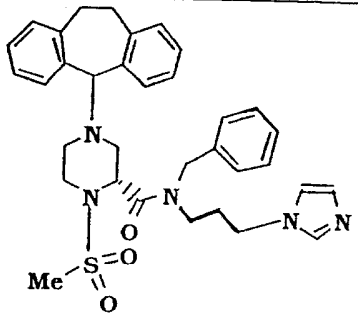
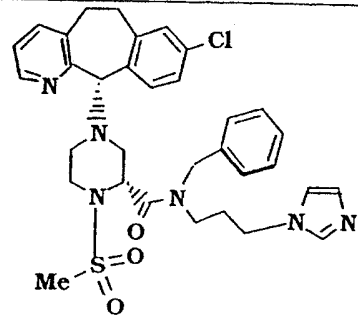
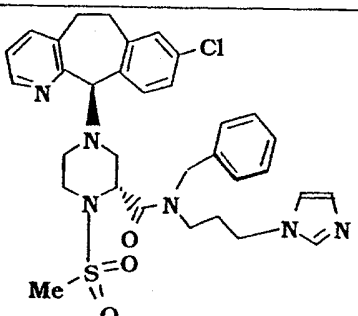
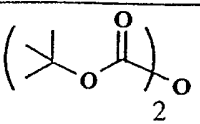
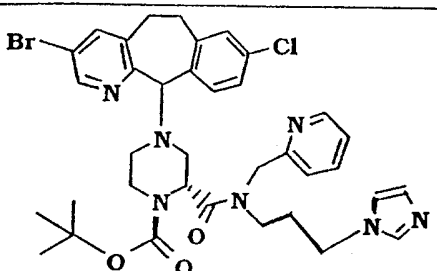
195	 příp. př. 131 Diastereomer A		1. 69 2. 733 3. 96.1-120.3
196	 příp. př. 131, Diastereomer B		1. 77 2. 733 3. 105.1-114.2
197	 příp. př. 131 Diastereomer B		1. 56 2. 775 3. 100.4-108.8
198	 příp. př. 114 Diastereomer B		1. 69 2. 695 3. 82.5
199	 příp. př. 114 Diastereomer A		1. 60 2. 695 3. 83.4

200	 přip. př. 114 Diastereomer A		1. 61 2. 655 3. 83.2
201	 přip. př. 114 Diastereomer B		1. 64 2. 655 3. 81.2
202	 přip. př. 114 Diastereomer A		1. 72 2. 681 3. 98.2
203	 přip. př. 114 Diastereomer B		1. 76 2. 681 3. 94.5
204	 přip. př. 108 Diastereomer A		1. 62 2. 659 3. 97.8

205	 přip. př. 108 Diastereomer B	 1. 83 2. 56.7 3. 659
206	 přip. př. 117 Diastereomer A	 1. 64 2. 734 3. 114.9
207	 přip. př. 117 Diastereomer B	 1. 36 2. 734 3. 124.2
208	 přip. př. 121 Diastereomer A	 1. 45 2. 711 3. 95.1

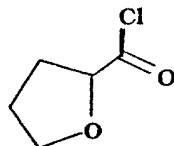
208 A	 přip. př. 121 Diastereomer A		---
209	 přip. př. 121 Diastereomer B		1. 39 2. 711 3. 101.8
209 A	 přip. př. 121 Diastereomer B		---
210	 přip. př. 121 Diastereomer A		1. 49 2. 697 3. 64.3

210 A	 příp. př. 121 Diastereomer A		----
210 B	 příp. př. 121 Diastereomer B		----
211	 příp. př. 124 Diastereomer A		1. 93 2. 709 3. 83.2
212	 příp. př. 124 Diastereomer B		1. 94 2. 709 3. 83.6

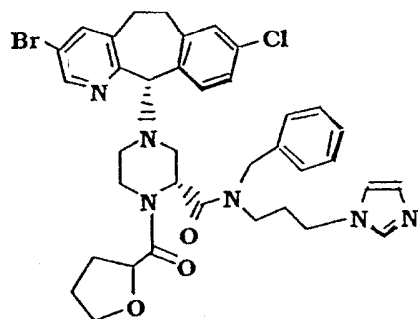
213	 příp. př. 124 Diastereomer A	 1. 68 2. 695 3. 88.2
214	MeSO₂Cl příp. př. 125	 1. 81 2. 598 3. 81
215	MeSO₂Cl příp. př. 111 Diastereomer A	 1. 69 2. 633 3. 69
216	MeSO₂Cl příp. př. 111 Diastereomer B	 1. 71 2. 633 3. 106
217	 příp. př. 130	 1. 73 2. 736

Příklad 218

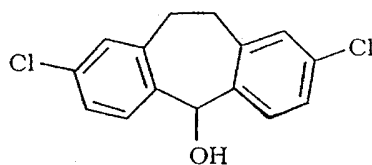
Jestliže je postupováno podle postupu, který je uveden v příkladu 149, může sloučenina uvedená v přípravném příkladu 109 (diastereoisomer A) reagovat s



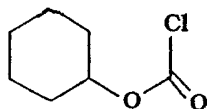
za vzniku sloučeniny



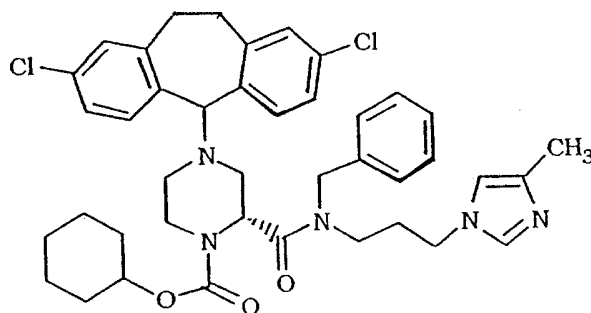
Jestliže je postupováno podle postupu, který je uveden v přípravném příkladu 51, ale s tím rozdílem, že 3-Br-8-Cl-tricyklický alkohol je nahrazen 3,8-dichlor-tricyklickým alkoholem

CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(C1c2ccc(Cl)cc2)c3ccc(Cl)cc3CC1=CN(CCCN(C1)Cc2ccccc2)C(=O)N3CCN(C3c4cc(Cl)ccc5c4CCc6cc(Cl)ccc65)C(=O)OC(C)(C)CCc1ccn(CCCN(Cc2ccccc2)C(=O)N3CCN(C4=CC=C(Cl)C=C4)CC3)c1

Jestliže je postupováno podle postupu uvedeného v příkladu 149 a jsou použity výše uvedená sloučenina a

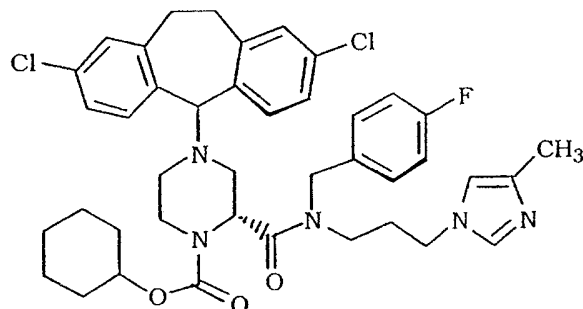


pak může být získána následující sloučenina:

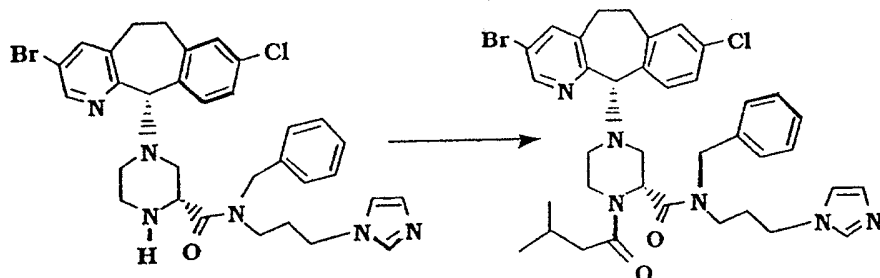


Příklad 220A

Jestliže je postupováno podle postupu z příkladu 220, ale s tím rozdílem, že v procedurálním kroku příkladu 113 je místo sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 95.1 použita sloučenina z přípravného příkladu 90, pak může být získána následující sloučenina:



Příklad 221

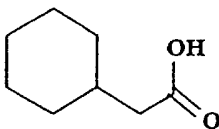
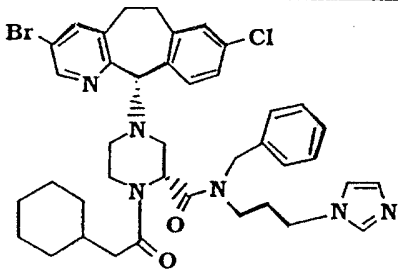
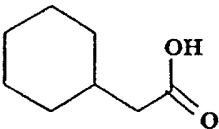
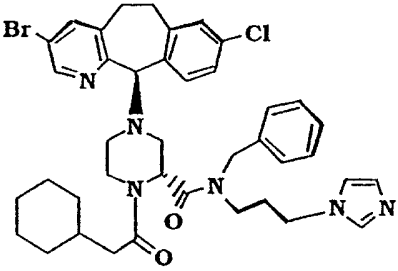


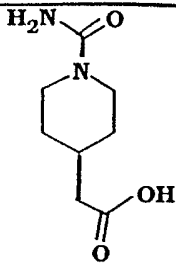
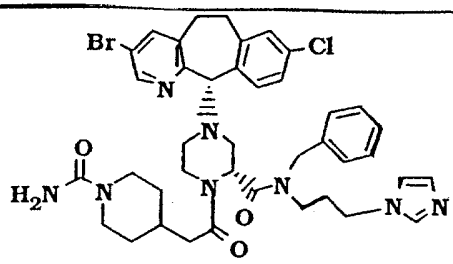
K roztoku sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 109 (11S,2R-diastereoisomer A, 75 mg, 0,12 mmol) rozpuštěné v bezvodém DMF (1 ml) byly přidány HOBt (32 mg, 0,24 mmol), DEC (45,4 mg, 0,24 mmol) a kyselina isovalerová (0,026 ml, 0,24 mmol). Výsledný roztok byl míchán při laboratorní teplotě pod dusíkem přes noc. Roztok byl zahuštěn za vakua, zředěn dichlormethanem, promyt 1 N vodným roztokem NaOH a vysušen přes bezvodý MgSO_4 . Filtrace a zahuštění za vakua poskytly zbytek, který byl přečištěn preparativní tenkovrstvou chromatografií (silikagel) s použitím 5% MeOH-95% CH_2Cl_2 nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byla získána výše uvedená sloučenina ve formě skoro čistě bílé pevné látky (81,5 mg, 96%, $\text{MH}^+=717$).

Příklad 222 až 224

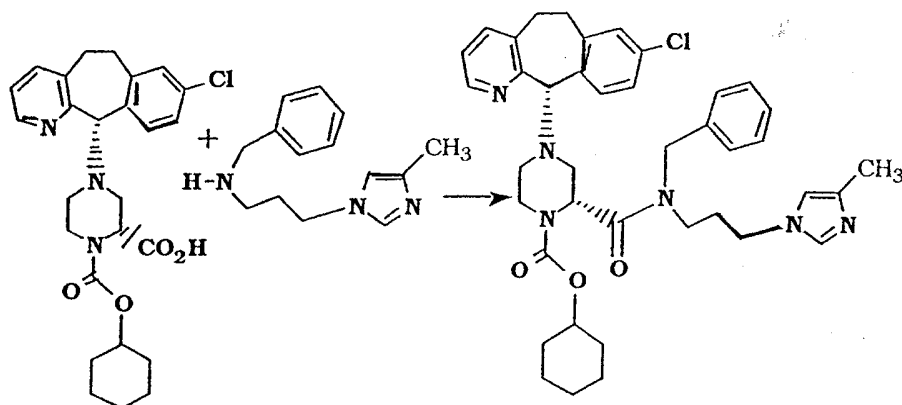
Podle postupu, který je popsán v příkladu 21, byla sloučenina (diastereoisomer A nebo B) z přípravného příkladu 109 ošetřena karboxylovou kyselinou uvedenou v tab. 15 za vzniku N-benzyl-Produktu, který je rovněž uveden v tab. 15.

Tabulka 15

př.	karboxylová kyselina a diastereoisomer z příp. př. 109	produkt	1. Výtěž. 2. MH^+ 3. tt. ($^{\circ}\text{C}$)
222	 Diastereomer A		1. 74 2. 757 3. 94.7
223	 Diastereomer B		1. 85 2. 757 3. 104.2

224	 Diastereomer A		1. 59 2. 801 3. 129.3
-----	---	--	-----------------------------

Příklad 225



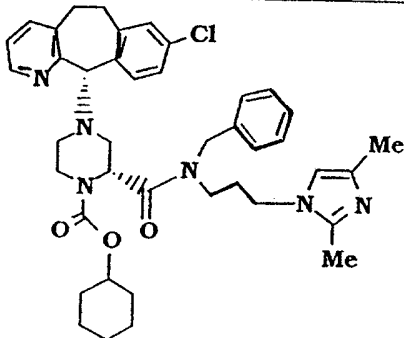
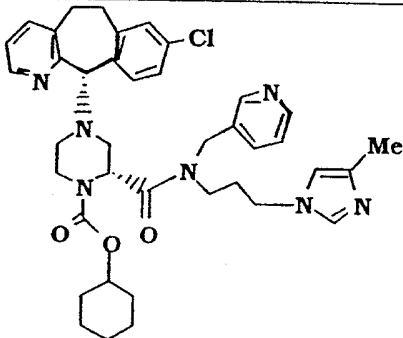
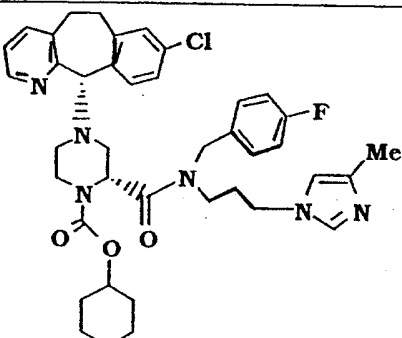
Ke sloučenině z přípravného příkladu 127 krok C (11S,2R-diastereoisomer A) (1,73 g, 3,57 mmol) byly přidány HOBt (0,689 g, 5,1 mmol), DEC (0,98 g, 5,1 mmol), sloučenina uvedená v přípravném příkladu 95.1 (0,9 g, 3,9 mmol), NMM (0,87 ml, 7,9 mmol) a bezvodý DMF (20 ml). Směs byla míchána při laboratorní teplotě pod dusíkem přes noc. Směs byla zahuštěna za vakua, zředěna CH_2Cl_2 a promyta nasazeným vodným roztokem NaHCO_3 . Organická fáze byla vysušena přes bezvodý MgSO_4 , zfiltrována a zahuštěna za vakua. Zbytek byl přečištěn středotlakou kolonovou chromatografií (silikagel) s použitím 2% MeOH-98% CH_2Cl_2 nasazeného vodným hydroxidem amonným. Byla získána výše uvedená sloučenina (1,7 g, 69%, $\text{MH}^+=695$).

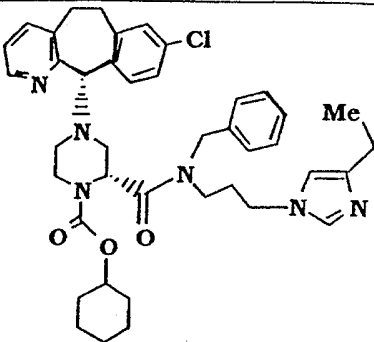
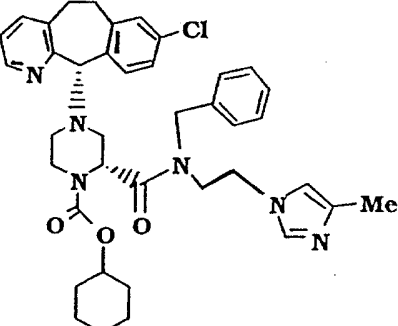
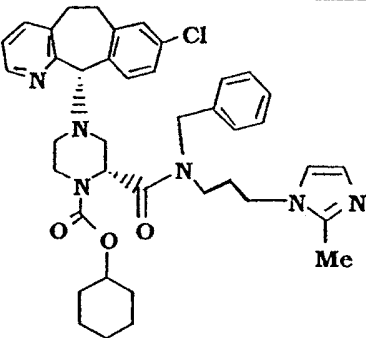
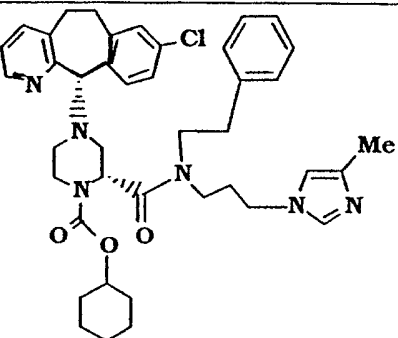
Příklad 226 až 232

Byl-li použit postup, který je popsán v příkladu 225, karboxylová kyselina z přípravného z příkladu 127 krok C (diastereoisomer A) a odpovídající N-substituovaný imidazolylalkylamin

přečištěný preparativní chirální chromatografií (kolona Chiralpack AD, 5 x 50 cm, průtok 80 ml/min, 5 až 13% IPA-hexan + 0,2% diethylamin), pak byly připraveny Produkty uvedené níže v tab. 16.

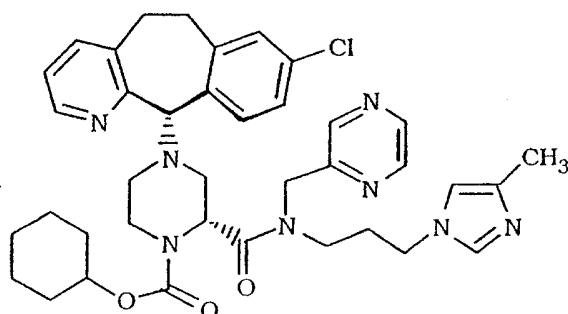
Tabulka 16

Př.	Amin z přip. př. č.	Produkt	1. Výtěž. (%) 2. MH ⁺ 3. t.t. (°C)
226	89		1. 40 2. 709 3. 92.4
227	86		1. 43 2. 696 3. 93.7
228	90		1. 39 2. 713 3. 74.6

229	91		1.44 2.708 3.85.6
230	93		1.29 2.681 3.82.2
231	94		1.71 2.695 3.79.7
232	101		1.62 2.709 3.85.6

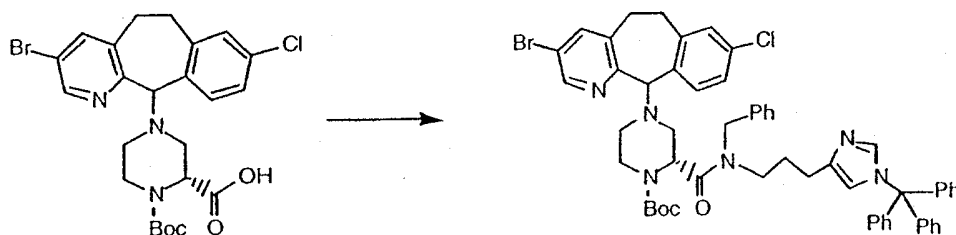
Příklady 234B

Jestliže je postupováno podle příkladu 225, ale je použit amin z přípravného příkladu 101.2, pak by měla být získána následující sloučenina.



Příklad 234B

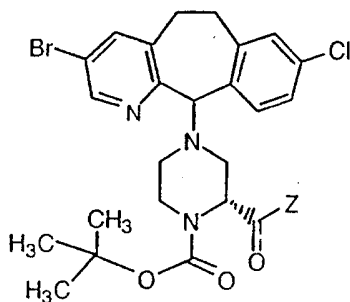
Příklad 235



Sloučenina uvedená v přípravném příkladu 51 (0,184 g, 0,35 mmol) byla přidána k roztoku sloučeniny z přípravného příkladu 132 krok C (0,2 g, 0,437 mmol), DEC (0,168 g, 0,87 mmol), HOBT (0,118 g, 0,87 mmol) a NMM (0,22 g, 2,19 mmol) v DMF (10 ml). Výsledný roztok byl míchán při laboratorní teplotě po dobu 24 h. Reakční směs byla ředěna H₂O a to tak dlouho dokud nebyla precipitace ukončena a kašovitá směs byla odfiltrována. Sraženina byla naředěna CH₂Cl₂, promyta solankou, vysušena přes Na₂SO₄ a zahuštěna. Surový produkt byl přečištěn chromatografií, jako eluent byl použit 5% (10% NH₄OH v MeOH) roztok v CH₂Cl₂. Byla získána výše uvedená sloučenina (0,18 g, 42% výtěžek).

Příklady 236 až 238

Podle postupu, který je téměř stejný jako je postup uvedený v příkladu 235 až na to, že byl použit amin uvedený v tab. 18, byly získány sloučeniny podle obecného vzorce VII.



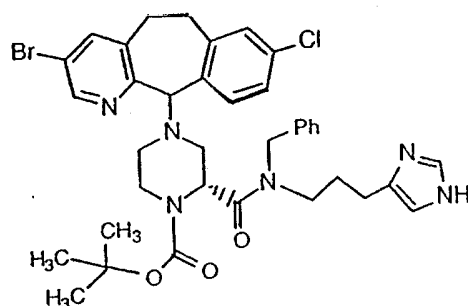
(VII.)

kde Z je definováno v tab. 18.

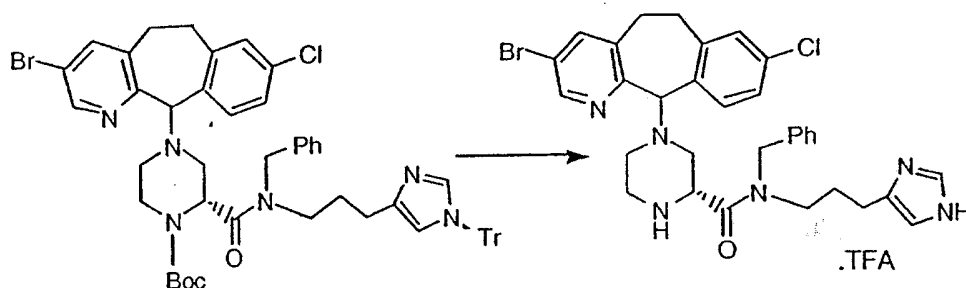
Tabulka 18

Př.	Amin	Z
236		 FAB: $MH^+ = 975$
237		 FAB: $MH^+ = 747$
238		 FAB: $MH^+ = 735$

Příklad 239

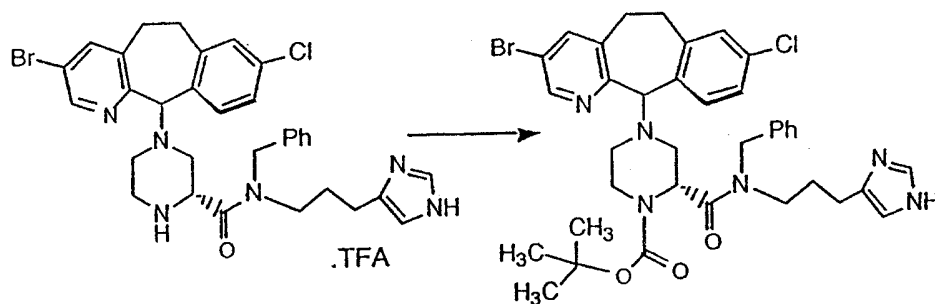
PV 2087-1950
č.j. 60 611

Krok A



Sloučenina uvedená v příkladu 235 (0,5 g, 0,517 mmol) v CH_2Cl_2 (50 ml) byla míchána s TFA (6 ml) při laboratorní teplotě přes noc. Reakční směs byla odpařena za vzniku uvedené sloučeniny ve formě soli TFA (0,743 g), která byla použita pro následující reakce.

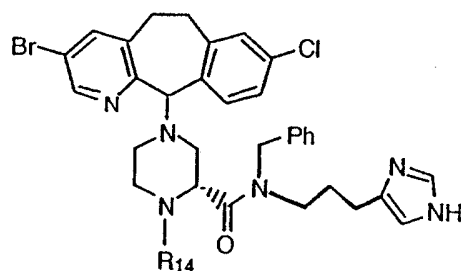
Krok B



Do míchaného roztoku sloučeniny uvedené v kroku A (0,102 g, 0,0936 mmol) a triethylaminu (0,0798 g, 0,798 mmol) v CH_2Cl_2 , byl přidán di-terc.-butylbikarbonát (0,0515 g, 0,236 mmol). Směs byla míchána přes noc. Roztok byl odpařen za vzniku zbytku, který byl míchán v 2 N roztoku amoniaku v methanolu (2 ml) přes noc a poté byl odpařen do sucha. Zbytek byl chromatografován na silikagelu s použitím 5% (10% konc. NH_4OH v methanolu) roztoku za vzniku uvedené sloučeniny (0,043 g).

Příklady 240 až 243

Podle postupu, který je v podstatě stejný jako je postup uvedený v příkladu 239 krok B až na to, že byl použit chlormravenčan uvedený níže v tab. 19, byly získány sloučeniny podle obecného vzorce VIII.

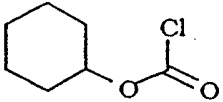
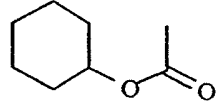


(VIII.)

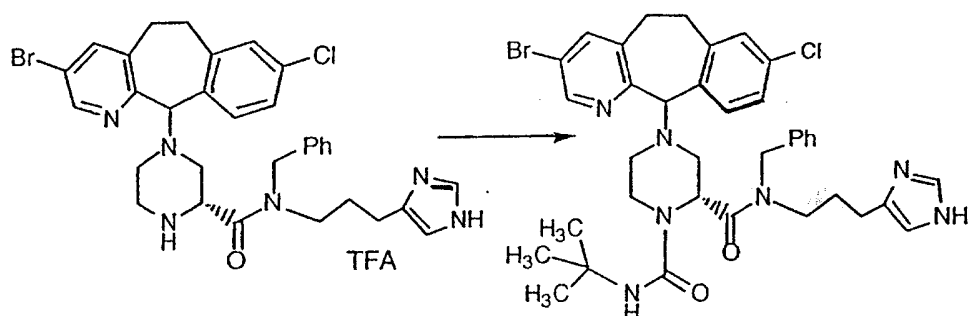
kde R^{14} je definováno v tab. 19.

Tabulka 19

Př.	Chlormravenčan	R^{14}
240		 (R, S) FAB: $MH^+ = 733$
241		 (R, S) FAB: $MH^+ = 719$
242		 (R, S) FAB: $MH^+ = 733$

243		 (R, S) FAB: $MH^+ = 759$
-----	---	---

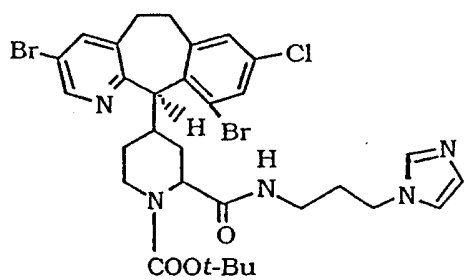
Příklad 244



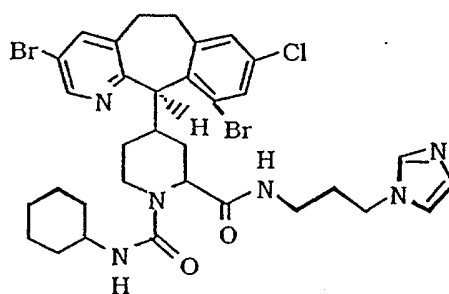
Do roztoku sloučeniny uvedené v kroku A příkladu 239 (0,126 g, 0,126 mmol) a triethylaminu (0,071 g, 0,726 mmol) v CH_2Cl_2 (5 ml), byl přidán terc.-butylisokyanát (0,018 g, 0,189 mmol). Výsledný roztok byl míchán při laboratorní teplotě přes noc. Roztok byl odpařen do sucha a zbytek byl poté míchán ve 2 N roztoku amoniaku v methanolu (3 ml) přes noc. Roztok byl odpařen do sucha a produkt byl chromatografován na silikagelu, jako eluent byl použit 5% roztok (10% konc. NH_4OH v methanolu) v CH_2Cl_2 . Byla získána výše uvedená sloučenina (0,046 g) CIMS: m/z (MH^+) 732.

Příklady 245 až 254

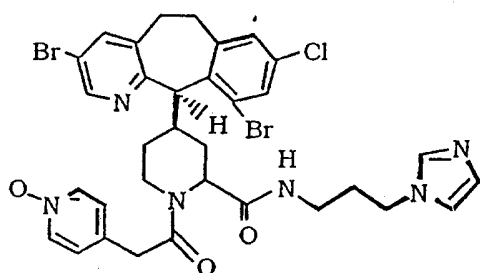
Podle postupů, které jsou uvedeny v příkladech 77 až 79 a 86, ale s tím rozdílem, že byla použita směs diastereoisomerů A a B z přípravného příkladu 135 a příslušný amidoimidazol, byly připraveny následující sloučeniny:



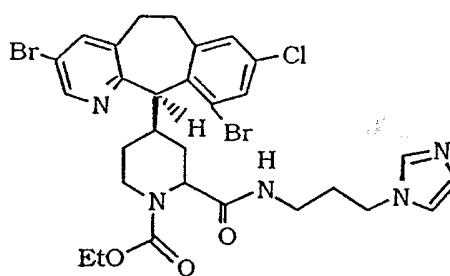
(Příklad 245)



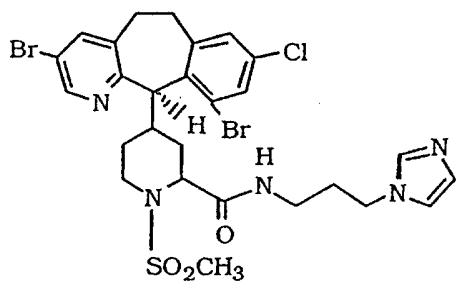
(Příklad 246)



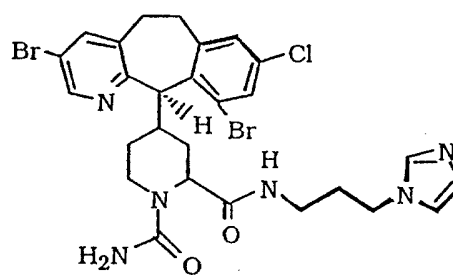
(Příklad 247)



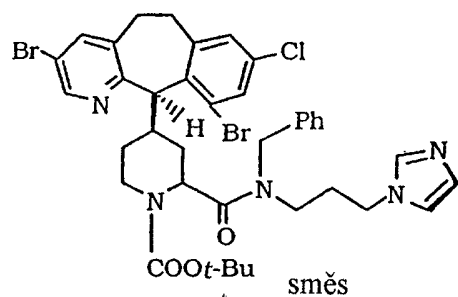
(Příklad 248)



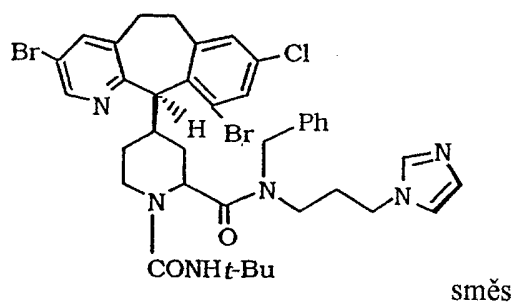
(Příklad 249)



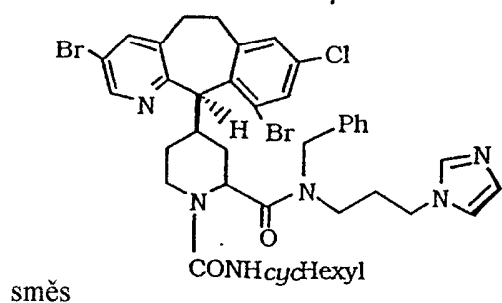
(Příklad 250)



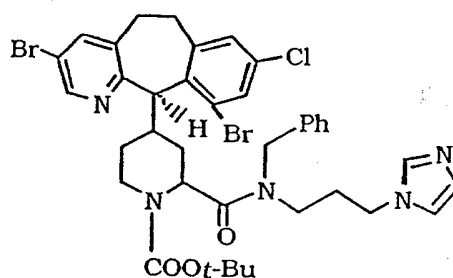
(Příklad 251)



(Příklad 252)



(Příklad 253)

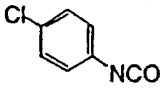
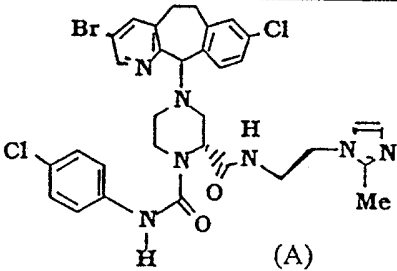
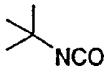
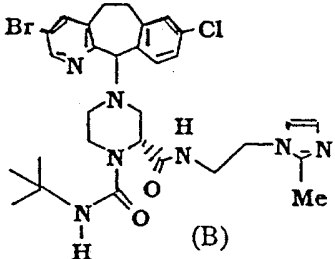
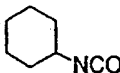
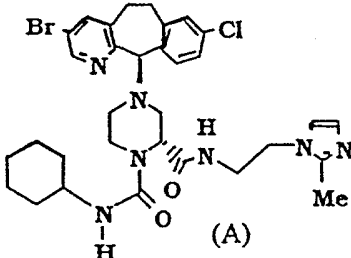


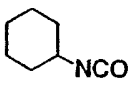
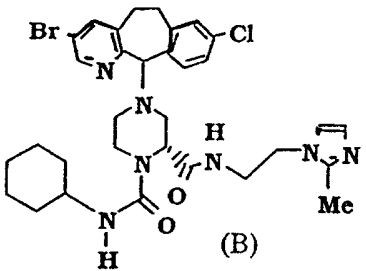
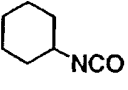
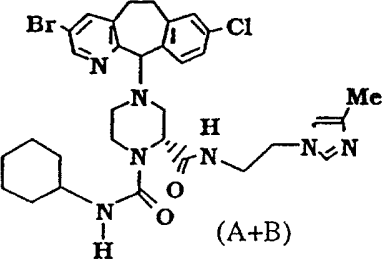
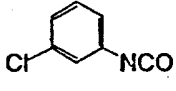
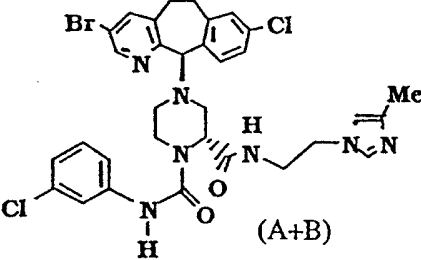
(Příklad 254)

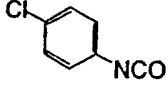
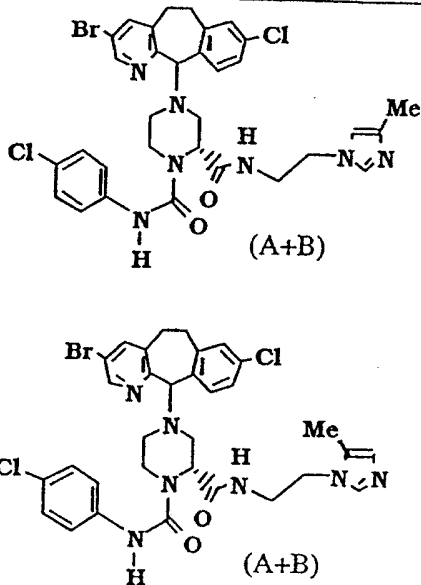
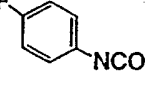
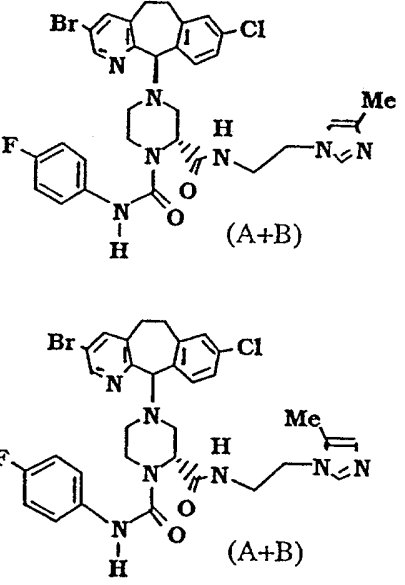
Příklady 255 až 278

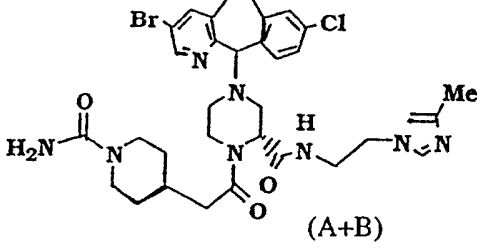
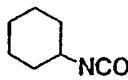
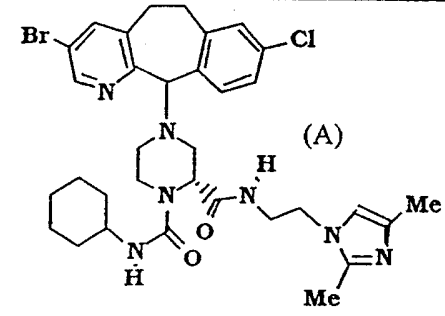
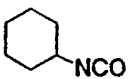
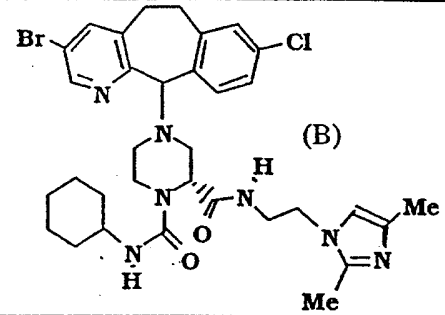
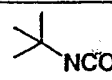
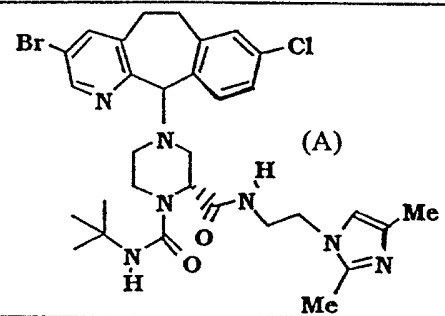
Podle postupů popsaných pro příklad 127 byla sloučenina (diastereoisomer A nebo B nebo A+B) uvedená v přípravném příkladu, který je naznačen níže v tab. 20, ošetřena příslušným isokyanátem. Byly získány močovinnové produkty uvedené v tab. 20.

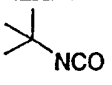
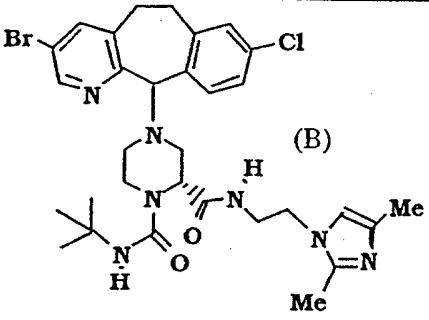
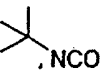
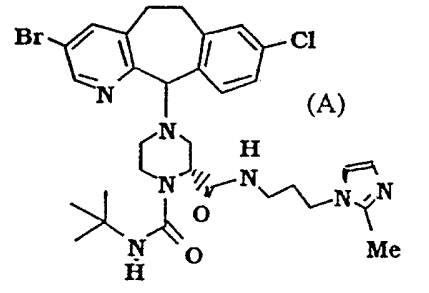
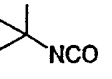
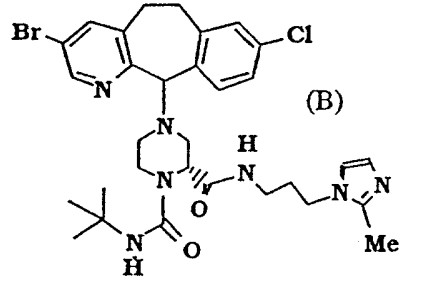
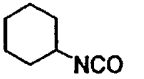
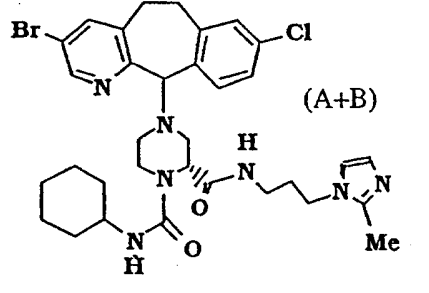
Tabulka 20

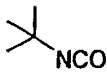
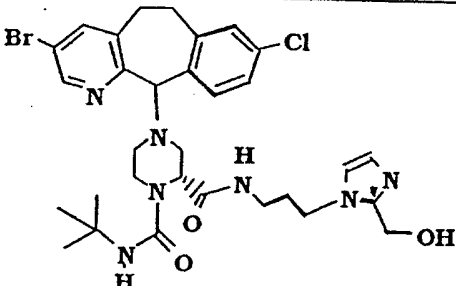
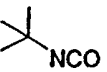
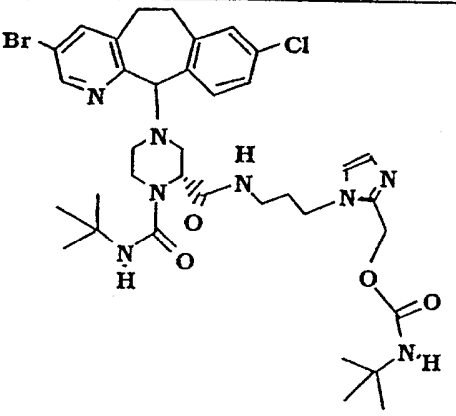
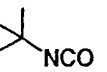
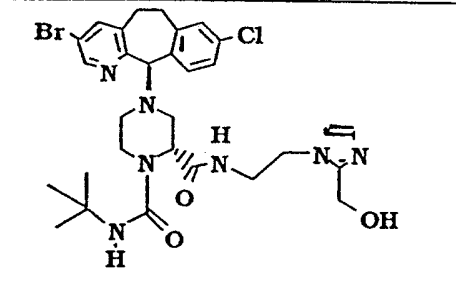
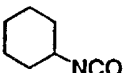
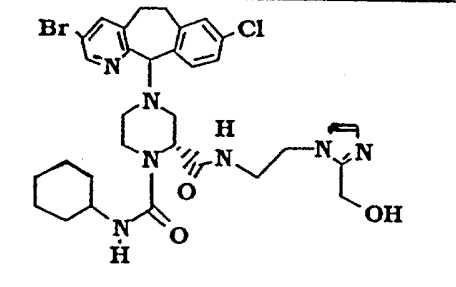
Př.	Isokyanát , a příp. př. Prep. Ex.	Produkt	1. Výtěž. (%) 2. MH ⁺ 3. t.t. (°C)
255	 139 diastereomer A	 (A)	1. 49 2. 695 3. 159.1
256	 139 diastereomer B	 (B)	1. 65 2. 642 3. 141.5
257	 139 diastereomer A	 (A)	1. 82 2. 668 3. 147.5

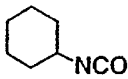
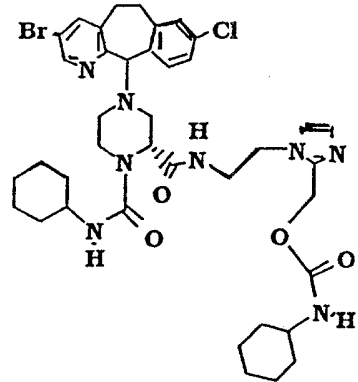
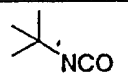
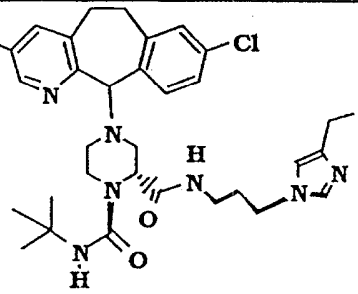
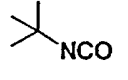
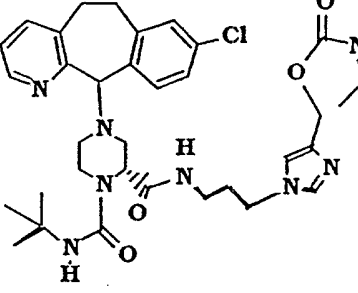
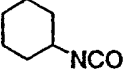
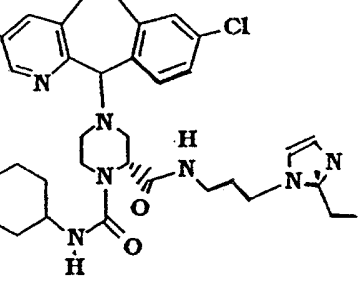
258	 139 diastereomer B	 (B)	1. 90 2. 668 3. 148.2
259	 140 diastereomer A + B	 (A+B)	1. 7 2. 668 3. 141.5 -146.6
260	 140 diastereomer A + B	 (A+B)	1. 17 2. 696 3. 136.1

261	 140 diastereomer A + B	 (A+B)	1. 15 2. 696 3. 140.8
262	 140 diastereomer A + B	 (A+B)	1. 12 2. 680 3. 130.3

263	TMS-NCO 142	 (A+B)	1. 25 2. 711 3. 165.5
264	 NCO 152	 (A)	1. 34 2. 682 3. 131.6
265	 NCO 153	 (B)	1. 71 2. 682 3. 120.6
266	 NCO 152	 (A)	1. 65 2. 656 3. 143.6

267	 153	 (B)	1. 64 2. 656 3. 142.9
268	 154 diastereomer A	 (A)	1. 83 2. 656 3. 142.8
269	 154 diastereomer B	 (B)	1. 89 2. 656 3. 146.8
270	 154 diastereomer A + B	 (A+B)	1. 43 2. 682 3. 144.6

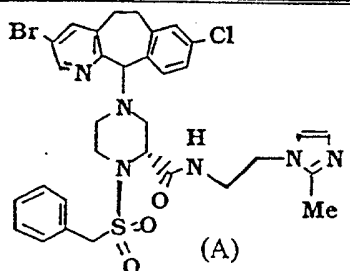
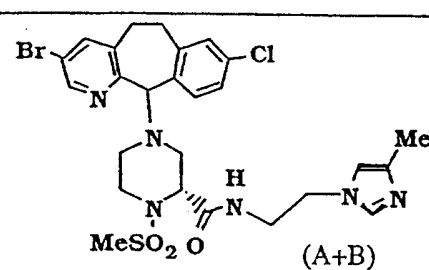
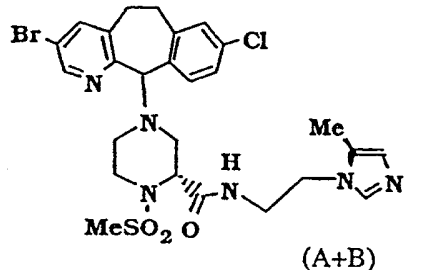
271	 158 diastereomer A + B		1.52 2.672 3.122.5 -143.6
272	 158 diastereomer A + B		1.21 2.769 3.141.0
273	 159 diastereomer A + B		1.61 2.658 3.151.7
274	 159 diastereomer A + B		1.48 2.683 3.133.1

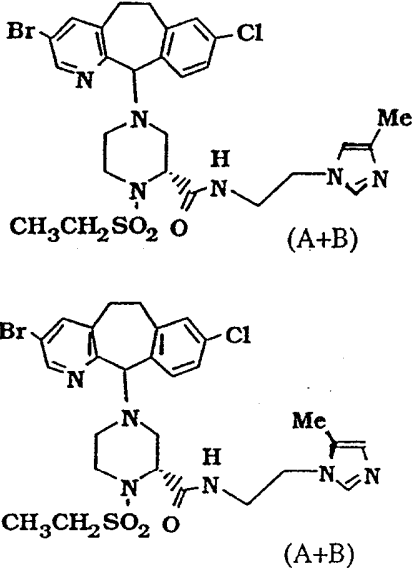
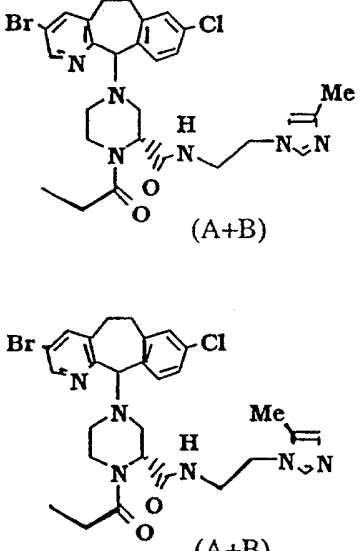
275	 159 diastereomer A + B		1.46 2.809 3.131.2
276	 160 diastereomer A + B		1.52 2.672 3.130.8
277	 160 diastereomer A + B		1.38 2.771 3.144.6
278	 158 diastereomer A + B		1.75 2.698 3.141.2

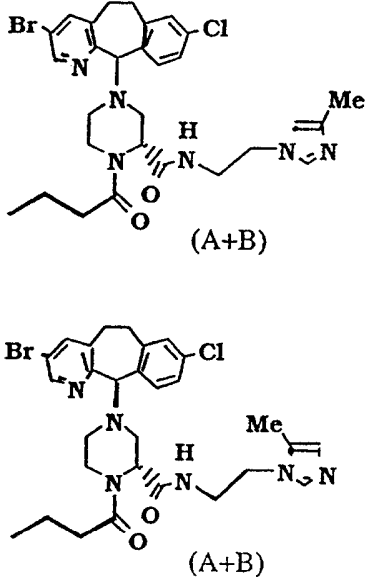
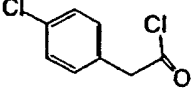
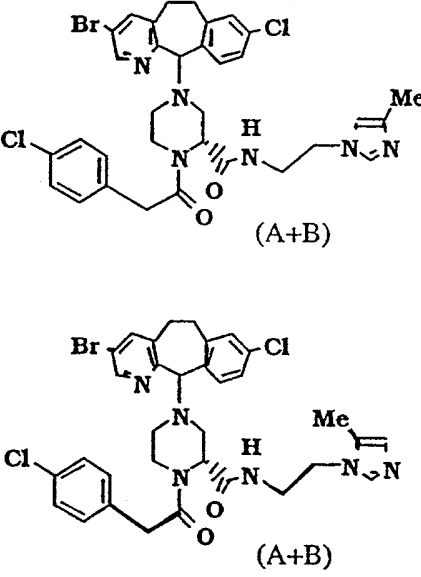
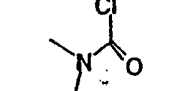
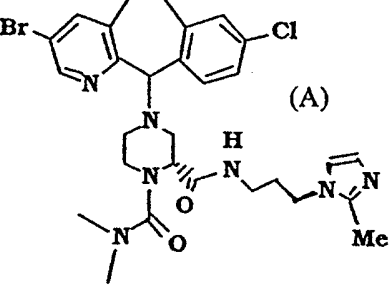
Příklady 279 až 286

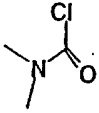
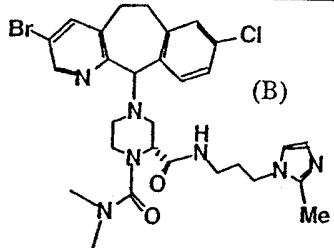
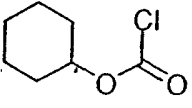
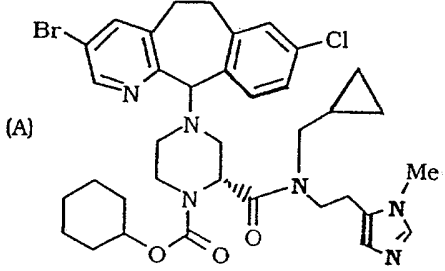
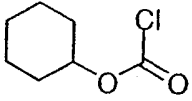
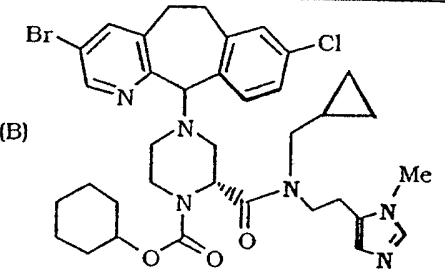
Podle postupu, který je popsán pro příklad 149, byla sloučenina (diastereoisomer A nebo B nebo A+B) z přípravného příkladu, který je naznačen níže v tab. 21 ošetřena příslušným kyselým chloridem, chlormravenčanem, karbamylchloridem, uhličitanem, anhydridem nebo sulfonylchloridem. Byly získány produkty, které jsou uvedeny v tab. 21.

Tabulka 21

Př.	Elektrofil a příp. př.	Produkt	1. Výtěž. (%) 2. MH ⁺ 3. t.t. (°C)
279	PhCH ₂ SO ₂ Cl 139 diastereomer A	 (A)	1. 66 2. 697 3. 148.5
280	CH ₃ SO ₂ Cl 140 diastereomer A + B	 (A+B)  (A+B)	1. 10 2. 621 3. 134.8

281	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ 140 diastereomer A + B	 (A+B)	1. 11 2. 635 3. 124.8
282	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCl}$ 140 diastereomer A + B	 (A+B)	1. 17 2. 599 3. 93.2

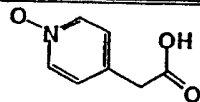
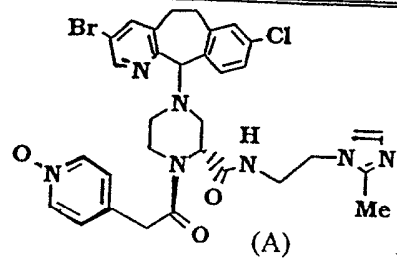
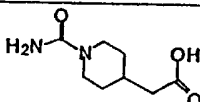
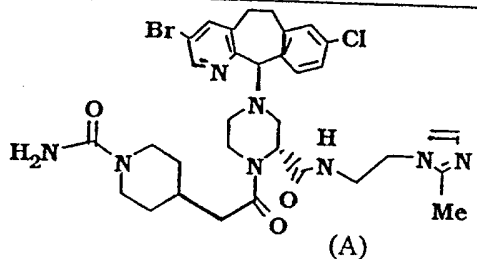
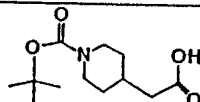
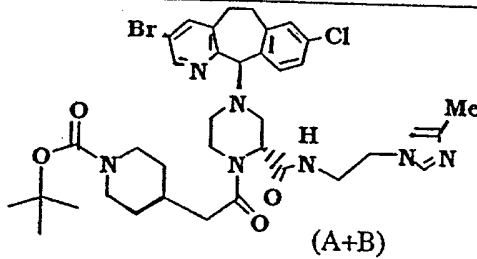
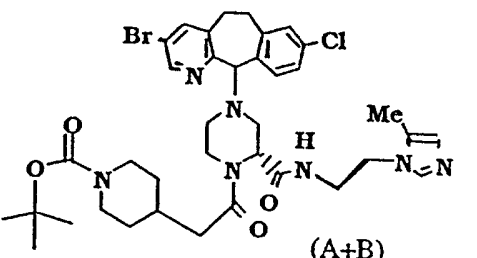
283	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$ 140 diastereomer A + B	 (A+B)	1. 17 2. 613 3. 85.7
284	 140 diastereomer A + B	 (A+B)	1. 11 2. 695 3. 128.4
285	 154 diastereomer A	 (A)	1. 55 2. 628 3. 108.9

286	 154 diastereomer B	 (B)	1. 23 2. 628 3. 109.3
286 A	 166	 (A)	1. 70 2. 725 3. 88-96
286 B	 167	 (B)	1. 60 2. 725 3. 89-96

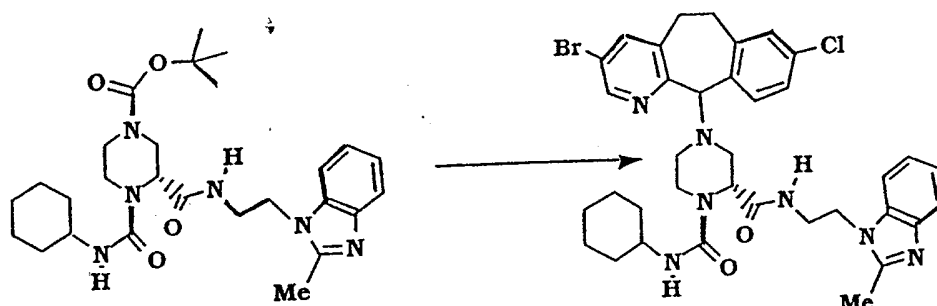
Příklady 287 až 289

Podle postupu, který je popsán pro příklad 221, byla sloučenina (diastereoisomer A nebo B nebo A+B) z přípravného příkladu, který je naznačen níže v tab. 22 ošetřena příslušnou karboxylovou kyselinou. Byly získány produkty, které jsou uvedeny v tab. 22.

Tabulka 22

Př.	Karboxylová kyselina a příp. př.	Produkt	1. Výtěž. (%) 2. MH ⁺ 3. t.t. (°C)
287	 139 diastereomer A	 (A)	1. 71 2. 678 3. 139.5
288	 139 diastereomer A	 (A)	1. 39 2. 711 3. 136.1
289	 140 diastereomer A+B	 (A+B)  (A+B)	1. 21 2. 768 3. 115.5

Příklad 290

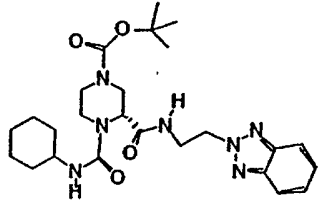
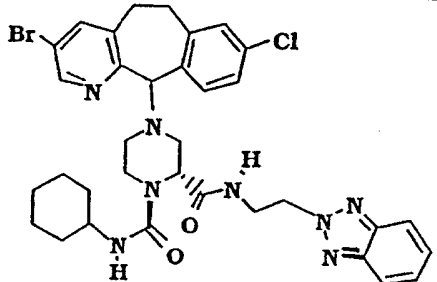
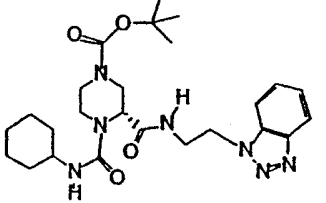
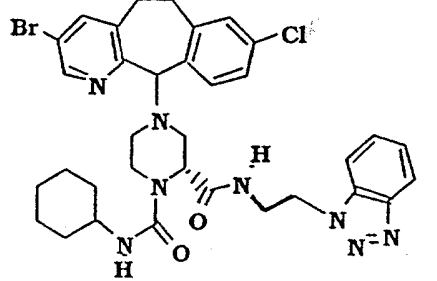
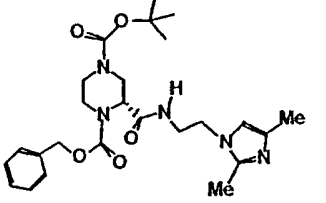
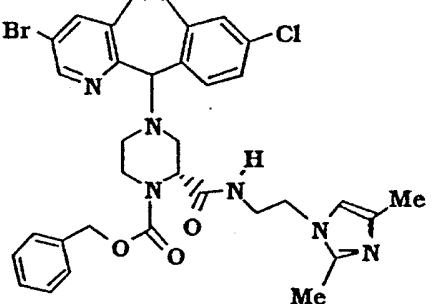


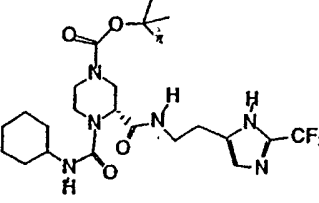
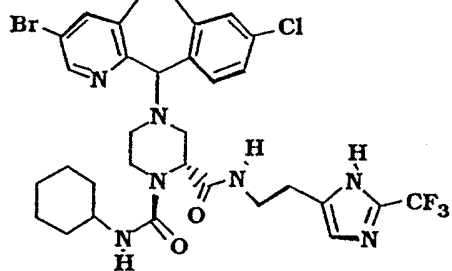
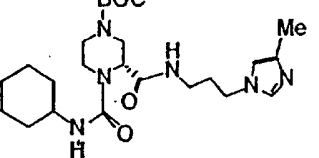
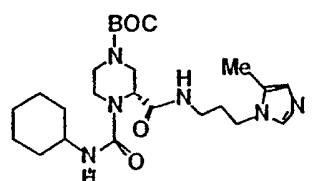
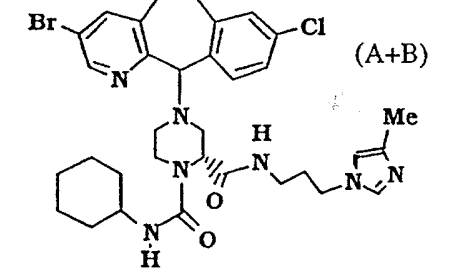
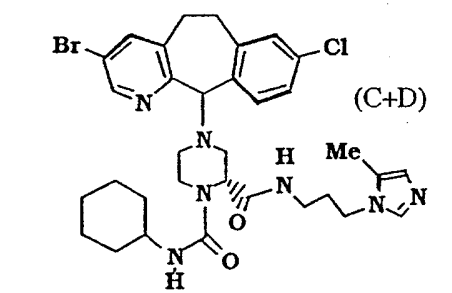
Roztok sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 143 (0,59 g, 1,15 mmol) rozpuštěné v bezvodém dichlormethanu (10 ml) a kyseliny trifluoroctové (2 ml) byl míchán při laboratorní teplotě po dobu 3 h. Výsledný roztok byl zahuštěn za vakua, poté byl zbytek smíchán s bezvodým dichlormethanem (10 ml), tricyklickým chloridem (sloučenina č. 42.0) (0,474 g, 1,38 mmol) a triethylaminem (1,61 ml, 11,5 mmol) a byl míchán se při teplotě 25 až 40 °C po dobu 12 h. Reakční směs byla zahuštěna za vakua a přečištěna středotlakou kolonovou a preparativní tenkovrstvou chromatografií (silikagel) s použitím 1 až 4% roztoku MeOH v CH_2Cl_2 nasyceného vodným hydroxidem amonným. Cílem bylo získat výše uvedené sloučeniny (457 mg, 55%, $\text{MH}^+=718$).

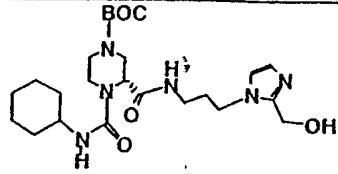
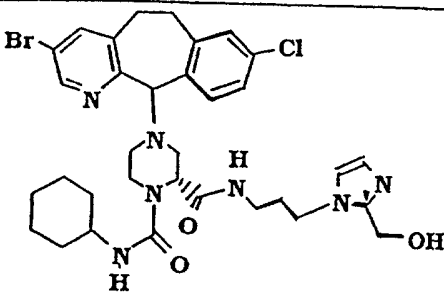
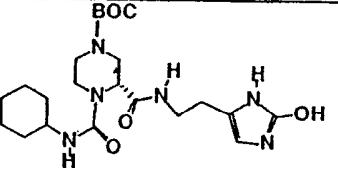
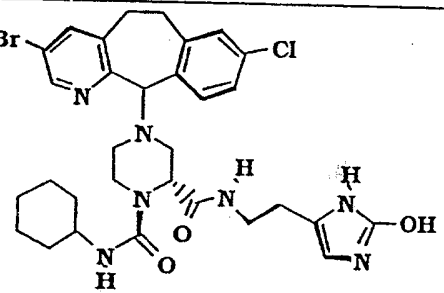
Příklady 291 až 297

Podle postupu popsaného pro přípravný příklad 290 a s použitím piperazinů chráněných BOC skupinou, které jsou uvedeny níže v tab. 23, byly připraveny tricyklické sloučeniny z tab. 23 a to ve formě směsi diastereoisomerů. Diastereoisomery byl separovány preparativní chirální chromatografií (kolona Chiralpack AD, 5 cm x 50 cm, průtok 80 ml/min., 7 až 12% IPA-hexan + 0,2 % diethylamin). Byly získány diastereoisomer A a diastereoisomer B.

Tabulka 23

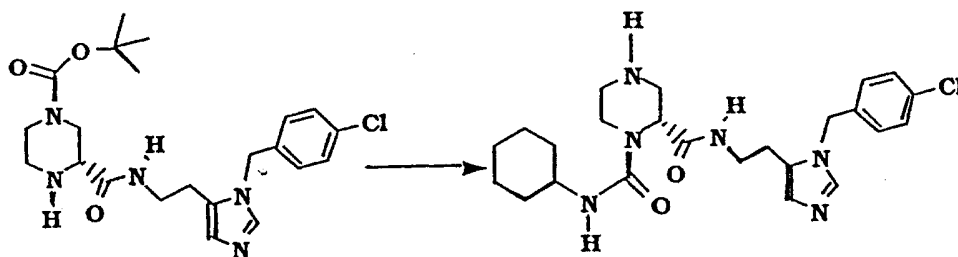
Pr.	BOC-Piperazin	Produkt
291		 1. výtěž.: 44% 2. MH^+ = 705 3. t.t. = 132-135°C
292		 1. výtěž.: 14% 2. MH^+ = 705 3. t.t. = 127-132°C
293		 pro (A): 1. výtěž.: 38% 2. MH^+ = 691 3. t.t. = 107.5°C pro (B): 1. výtěž.: 36% 2. MH^+ = 691 3. t.t. = 82.2°C

294		 1. výtěž.: 36% 2. $MH^+ = 722$ 3. t.t. = 173.8°C
295	 	 (A+B)  (C+D) pro (A): pro (B): 1. výtěž.: 30% 1. výtěž.: 25% 2. $MH^+ = 682$ 2. $MH^+ = 682$ pro (C): pro (D): 1. výtěž.: 10% 1. výtěž.: 13% 2. $MH^+ = 682$ 2. $MH^+ = 682$

296		 1. výtěž.: 75% 2. $MH^+ = 698$ 3. t.t. = 141.2°C
297		 1. výtěž.: 13% 2. $MH^+ = 670$ 3. t.t. = 182.1-219.4°C

Příklad 299

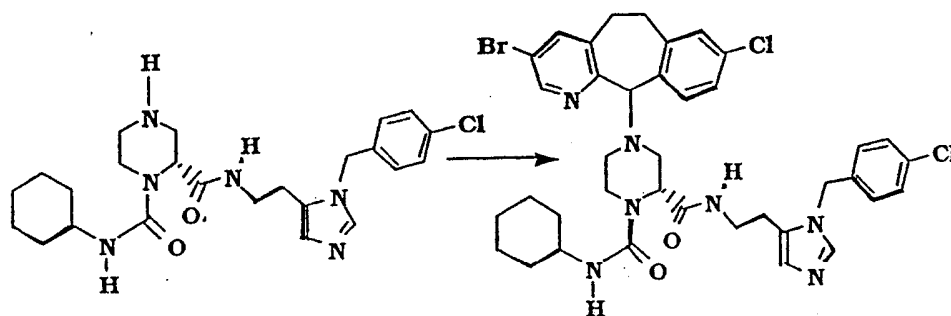
Krok A



Do roztoku sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 155 krok F (0,30 g, 0,67 mmol) rozpuštěné v bezvodém dichlormethanu (3 ml) byl přidán cyklohexylisokyanát (0,09 ml, 0,7 mmol). Výsledný roztok byl míchán při laboratorní teplotě po dobu 30 min. a poté byl zahuštěn za vakua. Vzniklý zbytek byl naředěn dichlormethanem (3 ml) a kyselinou

trifluorooctovou (3 ml). Roztok byl míchán při laboratorní teplotě přes noc, poté byl zahuštěn za vakua, naředěn dichlormethanem a promyt 1 N roztokem NaOH (vodný). Organická fáze byla vysušena přes bezvodý MgSO_4 , zfiltrována a zahuštěna za vakua za vzniku žluté pěny (0,319 g, 100%, $\text{MH}^+=473$).

Krok B

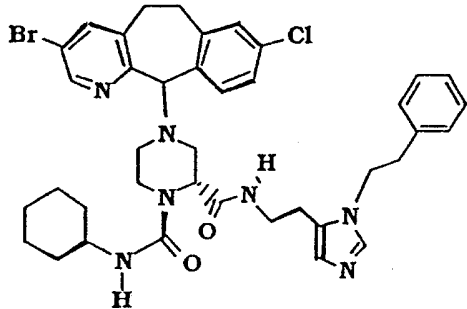


Do roztoku sloučeniny uvedené výše v kroku A (0,212 g, 0,45 mmol) rozpuštěné v bezvodém dichlormethanu (10 ml) byl přidán tricyklický chlorid (sloučenina č. 42.0) (0,154 g, 0,45 mmol) a triethylamin (0,32 ml, 2,25 mmol). Roztok byl míchán při teplotě 25 °C po dobu 48 h. Reakční směs byla zahuštěna za vakua a přečištěna preparativní tenkovrstvou chromatografií (silikagel), jako eluent byl použit 5% roztok MeOH v CH_2Cl_2 nasycený vodným hydroxidem amonným. Byla získána výše uvedená sloučenina (125 mg, 35%, t.t.= 114,8 °C, $\text{MH}^+=778$).

Příklad 300

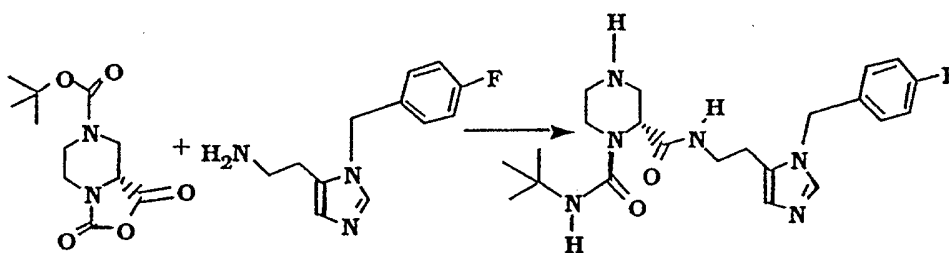
Podle postupu, který je popsán pro příklad 299 kroky A-B a s použitím příslušného piperazinu z naznačeného přípravného příkladu, byl připraven produkt uvedený níže v tab. 24.

Tabulka 24

Př.	Příp. př.	Produkt	1. výtěž.: (%) 2. MH ⁺ 3. t.t. = (°C)
300	156		1. 38 2. 758 3. 117.3

Příklad 302

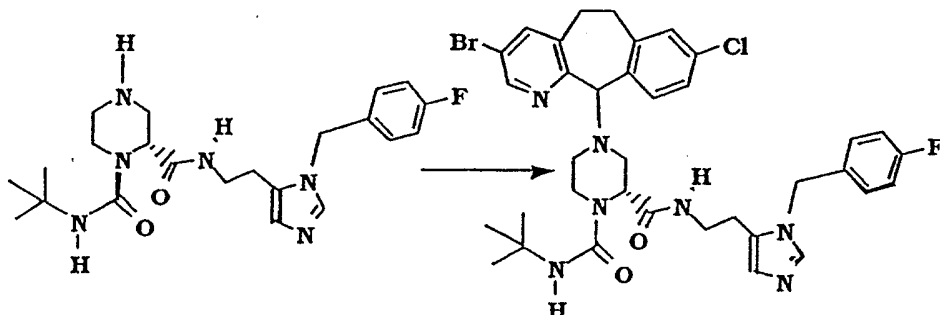
Krok A



Směs sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 162 (400 mg, 1,86 mmol), anhydridu z přípravného příkladu 44 (561 mg, 2,19 mmol) a bezvodého CH₂Cl₂ (10 ml) byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 3 h. Poté byl přidán terc.-butylisokyanát (0,26 ml, 2,19 mmol). Po 12 h byla směs zahuštěna za vakua, naředěna CH₂Cl₂ a promyta vodou. Organická fáze byla vysušena přes bezvodý Na₂SO₄, zfiltrována a zahuštěna. Výsledná pěna byla zředěna bezvodým CH₂Cl₂ (10 ml) a kyselinou trifluoroctovou (10 ml) a byla míchána 3 h. Zahuštění za vakua, opětovné naředění CH₂Cl₂ a promytí 1 N roztokem NaOH (0,5 M, vod.) poskytly organický roztok, který

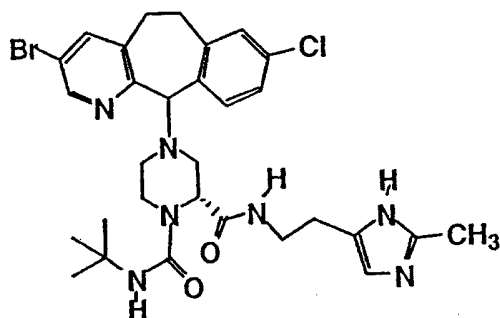
byl vysušen přes bezvodý Na_2SO_4 , zfiltrován, zahuštěn a použit bez dalšího přečištění (181 mg, 27%, $\text{MH}^+ = 431,5$).

Krok B

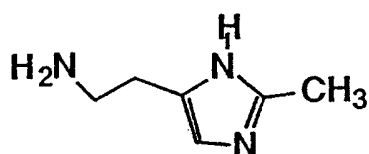


Do roztoku sloučeniny z výše uvedeného kroku A (170 mg, 0,39 mmol) rozpuštěné v bezvodém dichlormethanu (10 ml) byl přidán tricyklický chlorid (sloučenina č. 42.0) (175 mg, 0,51 mmol) a triethylamin (71 μl , 0,51 mmol). Roztok byl míchán při teplotě 25 °C po dobu 48 h. Reakční směs byla zahuštěna za vakua a přečištěna tenkovrstvou chromatografií (silikagel) s použitím 5% roztoku MeOH v CH_2Cl_2 nasyceného vodným hydroxidem amonným. Byly získány výše uvedené sloučeniny (olej, 24 mg, 8%, $\text{MH}^+ = 736$).

Příklad 303

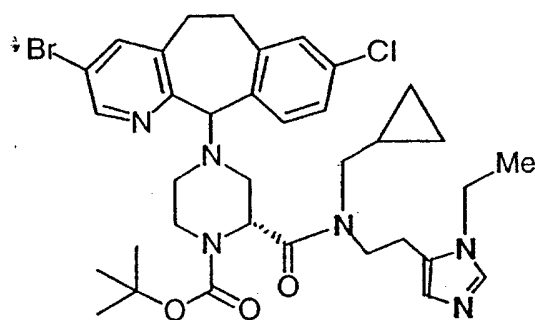


Jestliže je postupováno podle postupu, který je uveden pro příklad 302 a je-li v kroku A místo sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 162 použita sloučenina



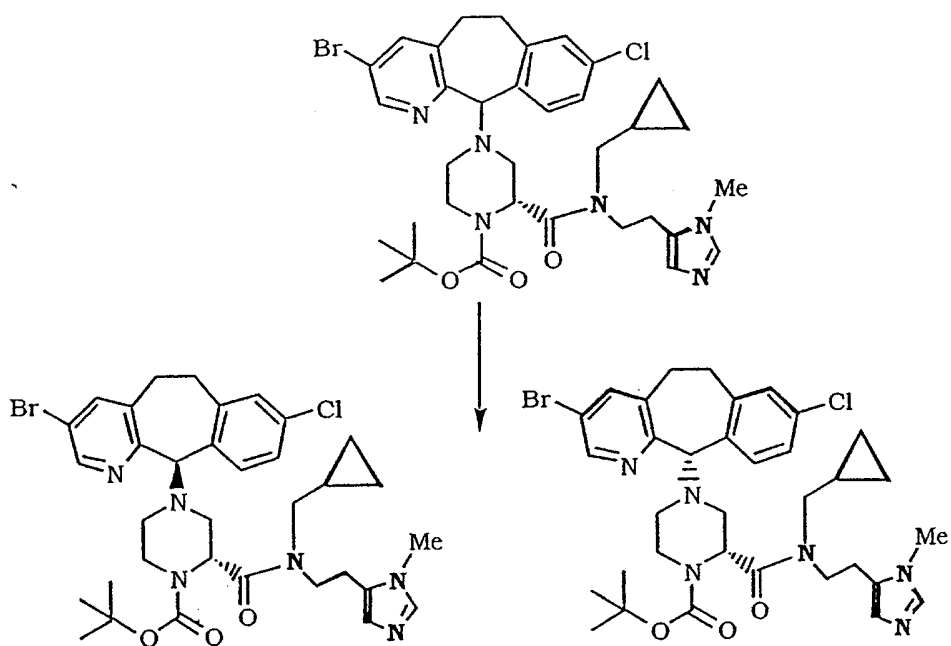
pak by měla být získána výše uvedená sloučenina.

Příklad 304



Podle postupu, který je popsán pro příklad 58, ale s tím rozdílem, že místo sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 25, byla použita sloučenina z přípravného příkladu 165, byla připravena výše uvedená sloučenina (51%, $MH^+ = 711$, t.t. = 103,7 až 107,5).

Příklad 305

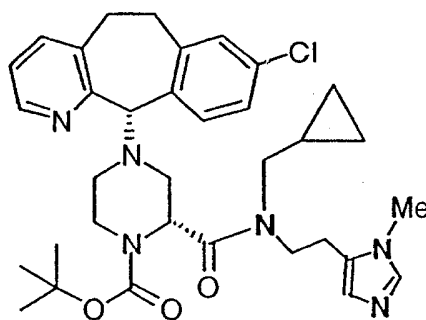


Sloučenina uvedená v příkladu 58 byla rozdělena na své 2 diastereoismery pomocí HPLC (kolona Chiracel AD) s použitím systému 10% isopropanol-90% hexan-0,2% diethylamin. Byly získány 11(R), 2(R)- a 11(S), 2(R)-isomery.

Diastereoisomer A: $MH^+ = 697$; t.t. = 103 až 108 °C.

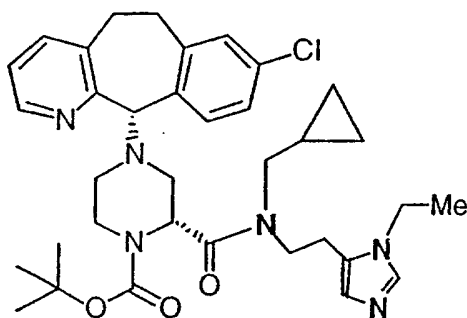
Diastereoisomer B: $MH^+ = 697$; t.t. = 101 až 107 °C.

Příklad 306



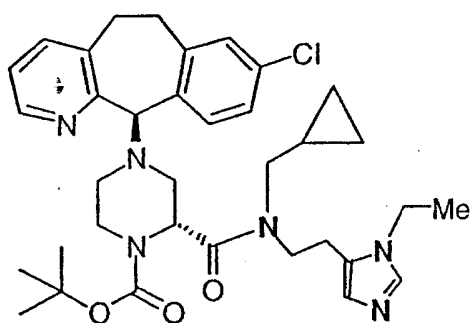
Podle postupu, který je popsán pro příklad 58, ale s tím rozdílem, že místo sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 51 byl použit 11(S), 2(R)-diastereoisomer z přípravného příkladu 164, byla připravena výše uvedená sloučenina (59%, $MH^+ = 619$, t.t. = 100 až 114 °C).

Příklad 307



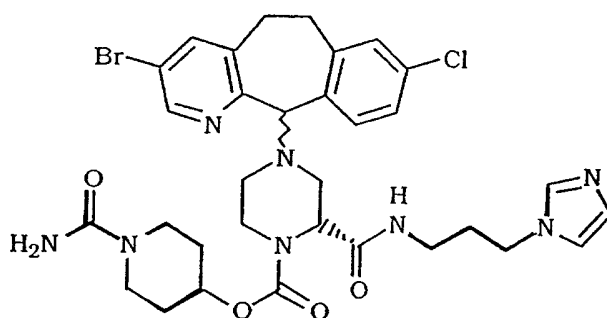
Podle postupu, který je popsán pro příklad 306, ale s tím rozdílem, že místo sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 25 byla použita sloučenina uvedená v přípravném příkladu 165, byla připravena uvedená sloučenina (73%, $MH^+ = 633$, t.t. = 89,1 až 96,5 °C).

Příklad 308



Podle postupu, který je popsán pro příklad 58, ale s tím rozdílem, že místo sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 51 byl použit 11(S), 2(R)-diastereoisomer z přípravného příkladu 164 krok C a místo sloučeniny uvedené v přípravném příkladu 25 byla použita sloučenina uvedená v přípravném příkladu 165, byla připravena výše uvedená sloučenina (65%, $MH^+ = 633$, t.t. = 89,1 až 96,5 °C).

Příklad 309



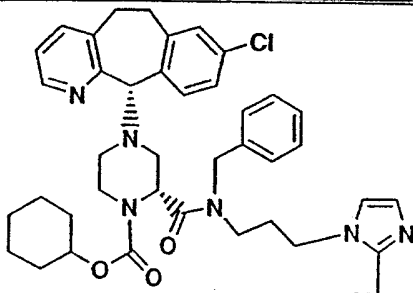
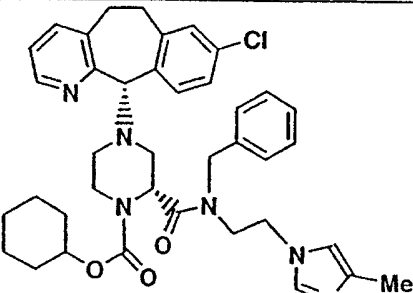
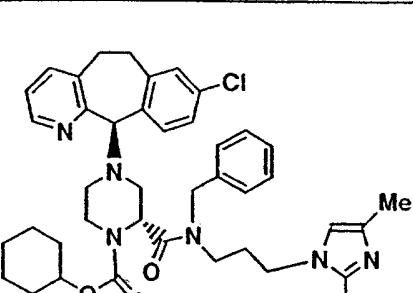
Racemický produkt z přípravného příkladu 141 (0,2 g, 0,368 mmol), 4-(4-nitrofenyloxykarbonyl)piperidin-1-karboxamid (0,1706 g, 0,552 mmol) (přípravný příklad 36 krok B) a isopropanol (10 ml) byly zahřívány pod refluxem a pod argonem na teplotu 87 °C po dobu 24 h. Roztok byl odpařen do sucha a zbytek byl převeden do dichlormethanu a promyt nasyceným vodným roztokem $NaHCO_3$, vodou, byl vysušen ($MgSO_4$), zfiltrován a odpařen do sucha. Zbytek byl chromatografován na silikagelové koloně, jako eluent byl použit 3% a 6% a 10% (10% konc. NH_4OH v methanolu) roztok v dichlormethanu. Byla získána výše uvedená sloučenina (0,057 g, 22%): FABMS; m/z 712.9 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$) CH_2 : 30.3, 30.5, 30.6, 30.6, 31.1, 36.7, 41.3, 41.3, 42.2, 44.5, 50.7/51.1, 52.3; CH : 55.4, 71.0, 78.8, ~118.9, 126.3, 129.4, 130.5, 132.5, 137.0, 141.4, 147.1; C : 120.2, 134.3, 135.0, 137.0, 141.3, 155.2, 155.2, 158.0, 170.2; δ_H ($CDCl_3$) 4.31/4.32 (1H, s, H_{11}), 4.56 (2H, široký s, $NCONH_2$), 6.93 (1H, široký s, Im-

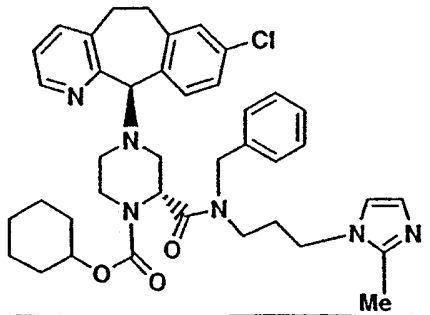
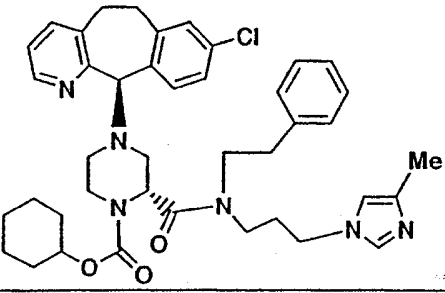
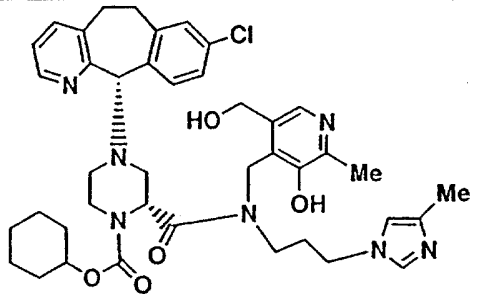
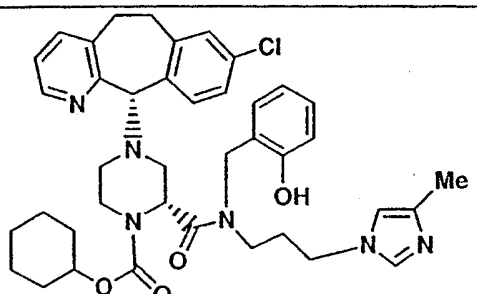
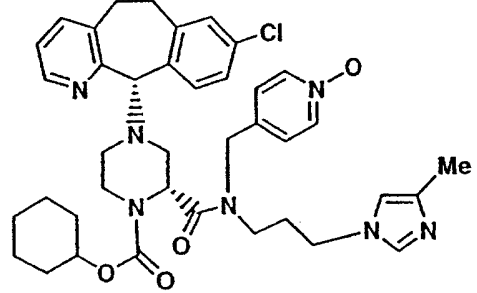
-H₅), 7.07 (1H, široký s, Im-H₄), 7.10 až 7.16 (3H, m, Ar-H), 7.48 (1H, m, Ar-H), 7.60 (1H, široký s, Im-H₂) a 8,30 ppm (1H, s, Ar-H₂).

Příklady 310 až 342

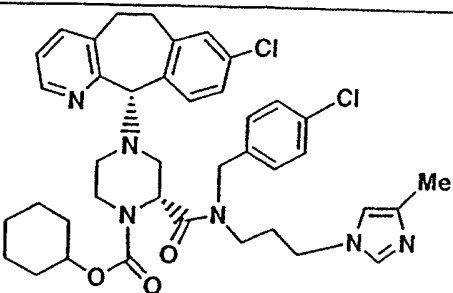
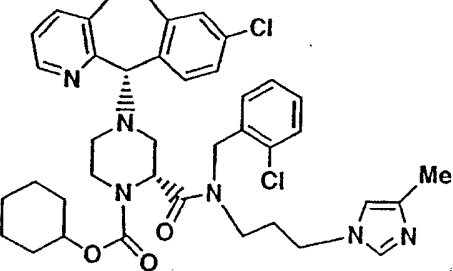
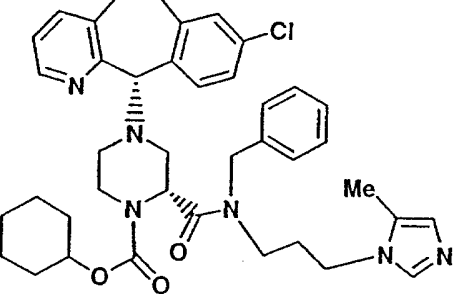
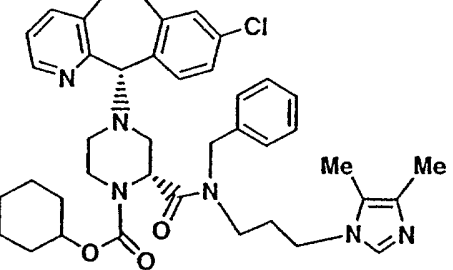
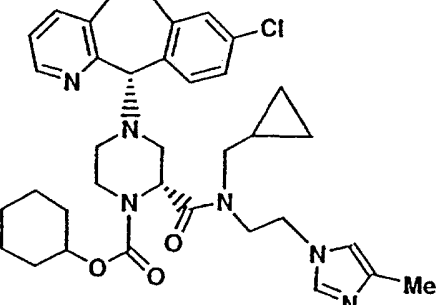
Podle postupu, který je popsán pro příklad 225 a s použitím karboxylové kyseliny (diastereoisomer A nebo B) z přípravného příkladu 127 krok C a příslušného N-substituovaného imidazolylalkylaminu byly připraveny Produkty uvedené v tab. 25.

Tabulka 25

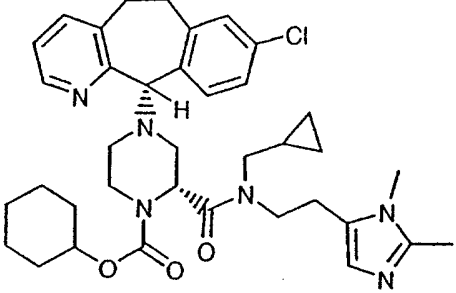
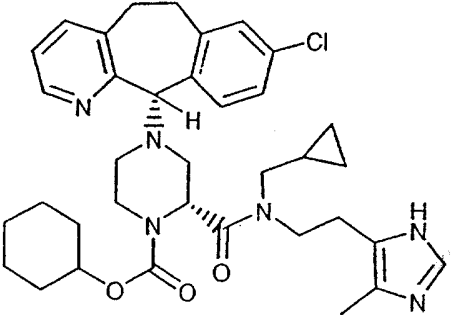
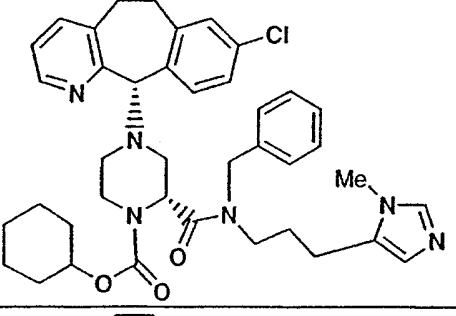
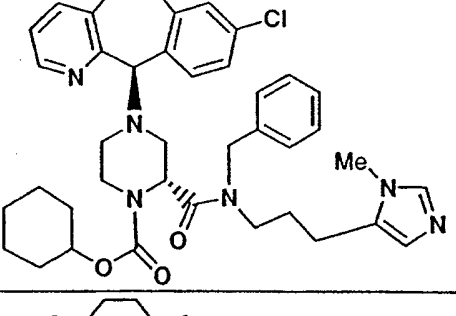
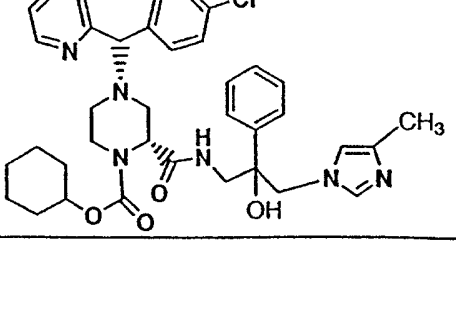
Př.	Amin z příp. př. č. Karboxylová kyselina diastereois. A nebo B	Produkt	1. Výtěž. (%) 2. MH ⁺ 3. t.t. (°C)
310	94 diastereomer A		1. 71 2. 695 3. 79.7
311	93 diastereomer A		1. 29 2. 681 3. 82.2
312	89 diastereomer B		1. 43 2. 709 3. 88.4

313	94 diastereomer B		1.47 2.695 3.86.3
314	101 diastereomer B		1.52 2.709 3.89.1
315	179 diastereomer A		1.14 2.756 3. semi-solid
316	172 diastereomer A		1.65 2.711 3. 122.2
317	173 diastereomer A		1.27 2.712 3. 62.9-88.2

318	174 diastereomer A		1. 19 2. 679 3. 78.3
319	199 Step B diastereomer A		1. 20 2. 712 3. 135.7
320	91 diastereomer B		1. 32 2. 709 3. 94.6
321	95.1 diastereomer A		1. 4 2. 695 3. 76.7
322	176 diastereomer A		1. 37 2. 729 3. 78-83

323	177 diastereomer A		1.50 2.729 3.96-101
324	178 diastereomer A		1.45 2.729 3.87-92
325	85 (B) diastereomer A		1.55 2.695 3.88-93
326	180 diastereomer A		1.53 2.709 3.87.7
327	183 diastereomer A		1.63 2.645 3.103.6

328	181 diastereomer A		1. 40 2. 723 3. 86.5-95.2
329	184 diastereomer A		1. 16 2. 697 3. 95-100
330	182 diastereomer A		1. 7 2. 712 3. polo-tuhá
331	165 Diastereomer A		1. 52 2. 660 3. 90.7-101.7
332	165 Diastereomer B		1. 69 2. 660 3. 91.6-102.8

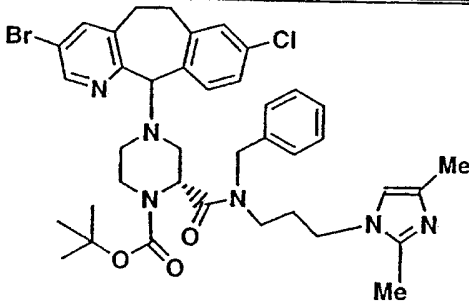
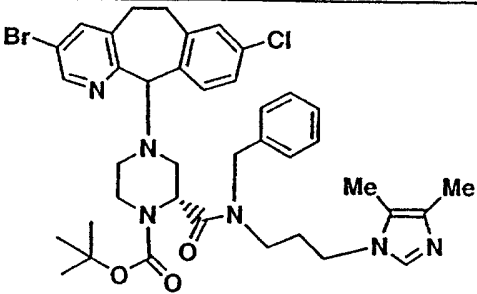
333	185 Diastereomer A		1.29 2.660 3.75.9- 82.8
334	186 Diastereomer A		1.90 2.646 3.83- 89.7
335	133 diastereomer A		1.63. 2.696
336	133 diastereomer B		1.59 2.696
337	171 diastereomer A		1.15 2.698

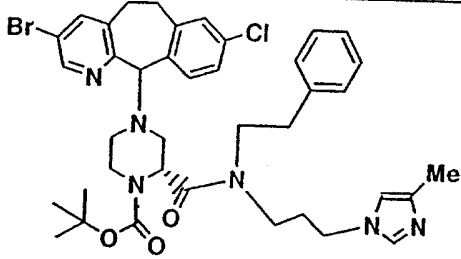
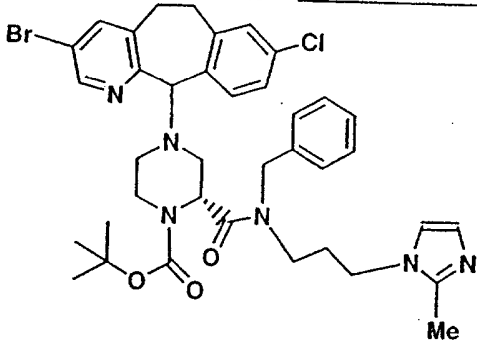
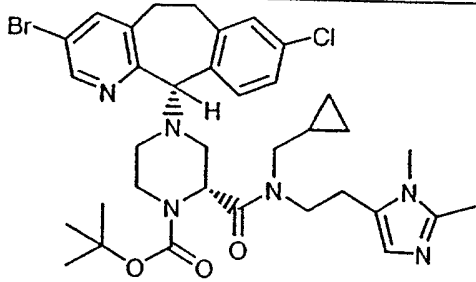
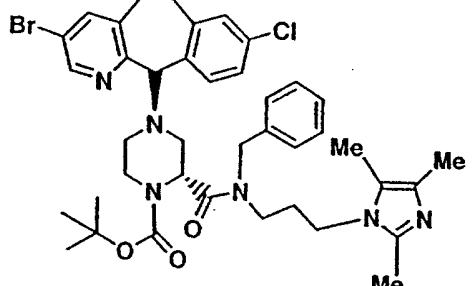
338	171 diastereomer B		1.36 2.698
339	171 diastereomer A		1.26 2.698
340	171 diastereomer A		1.42 2.698
341	171 diastereomer B		1.57 2.698
342	171 diastereomer B		1.21 2.698

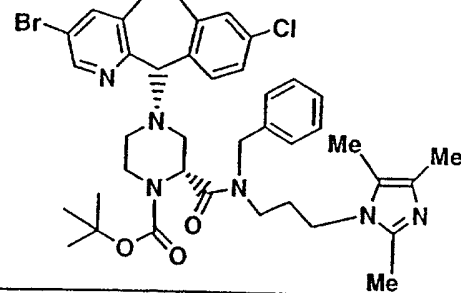
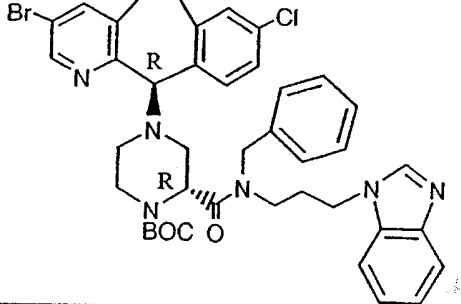
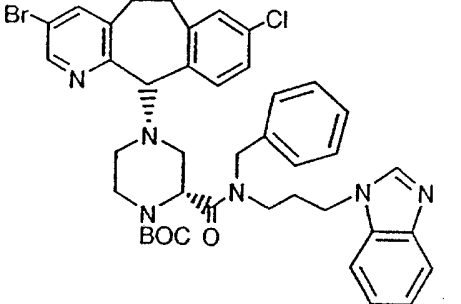
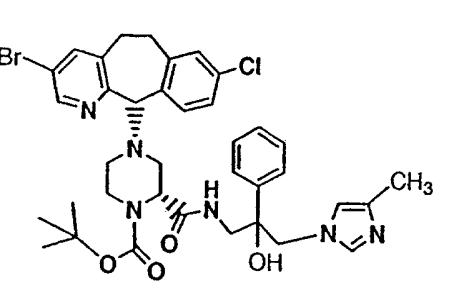
Příklad 343 až 361

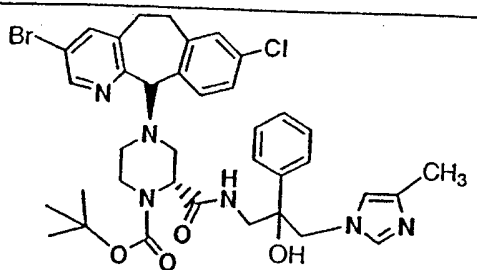
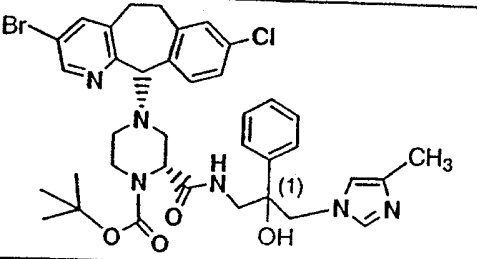
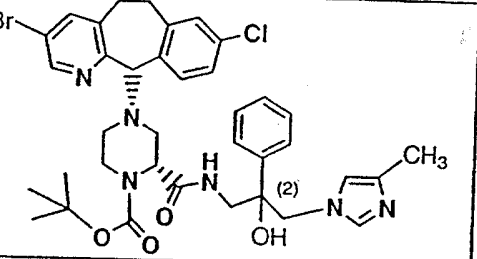
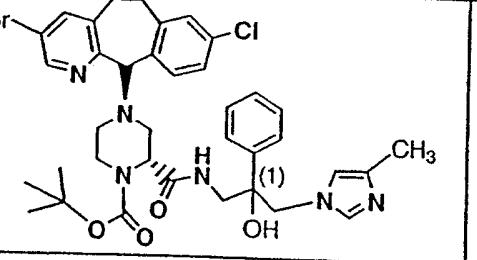
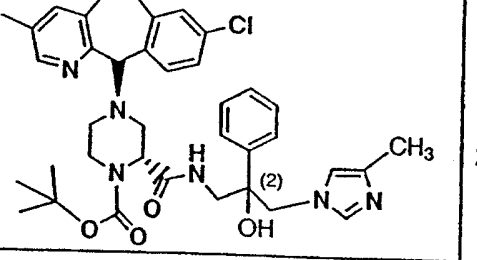
Produkty uvedené v tab. 26 byly připraveny podle postupu, který je popsán pro příklad 40, s použitím buď směsi isomerů nebo čistých isomerů karboxylových kyselin (diastereoisomer A a/nebo B) z přípravného příkladu 51 a s použitím N-substituovaného imidazolylalkylaminu místo aminu z přípravného příkladu 13. Výsledné produkty byly separovány HPLC (kolona Chiracel AD, 85/15 hexan/IPA).

Tabulka 26

Př.	Amín z příp. př. č. .	Produkt	1. Výtěž. 2. MH ⁺ 3. t.t. (°C)
343 and 344	89	 Isomer A (Př. 343) A Isomer B (Př. 344)	pro (A): 1. 27 2. 761 3. 99.3 pro (B): 1. 30 2. 761 3. 92.3
345 and 346	177	 Isomer A (Př. 345) A Isomer B (Př. 346)	pro (A): 1. 16 2. 761 3. 92.4 pro (B): 1. 17 2. 761 3. 96.5

347 a 348j	101	 Isomer A (Př. 347) A. Isomer B (př. 348)	pro (A): 1. 25 2. 761 pro (B): 1. 30 2. 761
349 a 350	94	 Isomer A (Př. 349) A Isomer B (Př. 350)	pro (A): 1. 24 2. 747 pro (B): 1. 26 2. 747
351	185 diastereomer A		1. 55 2. 713 3. — 102.9- 107.5
352	187 diastereomer B		1. 67 2. 724 3. —

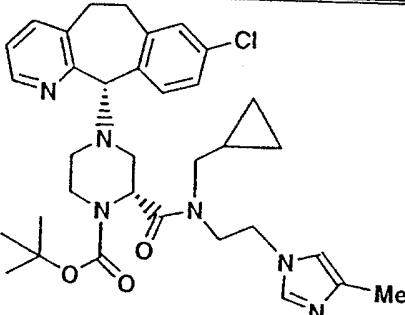
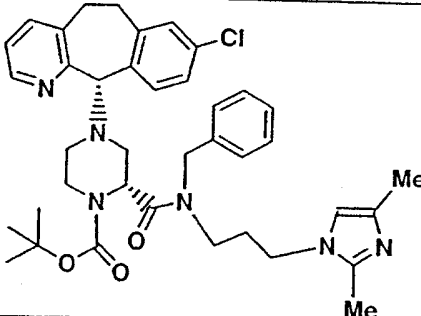
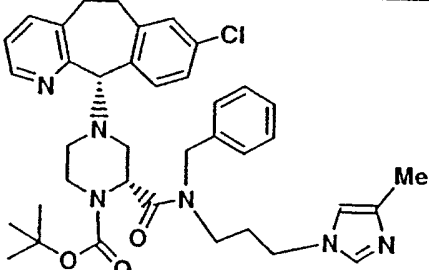
353	187 diastereomer A		1.66 2.724 3.---
354	188 diastereomer 'B		1.18 2.783 3.98-108
355	188 diastereomer A		1.28 2.783 3.98-105
356	171 diastereomer A		1.54 2.751

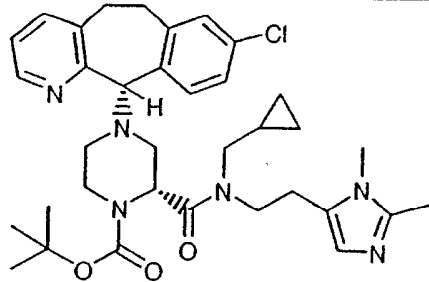
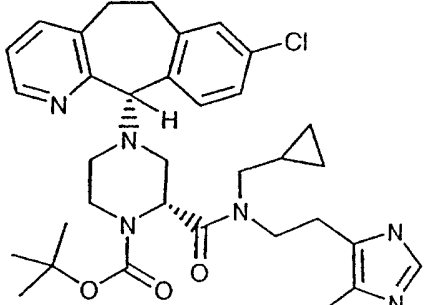
357	171 diastereomer B		1.55 2.751
358	171 diastereomer A		1.17 2.751
359	171 diastereomer A		1.12 2.751
360	171 diastereomer B		1.62 2.751
361	171 diastereomer B		1.25 2.751

Příklady 362 až 366

Produkt uvedený v tab. 27 byl připraven podle postupu, který je popsán pro příklad 225, ale s tím rozdílem, že místo sloučeniny z přípravného příkladu 127 krok C byla použita 11S, 2R(+)-karboxylová kyselina z přípravného příkladu 164 a místo sloučeniny z přípravného příkladu 95.1 byl použit substituovaný amin z přípravného příkladu naznačeného v tab. 27.

Tabulka 27

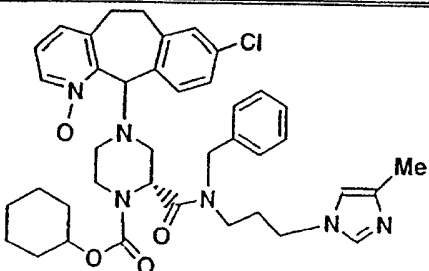
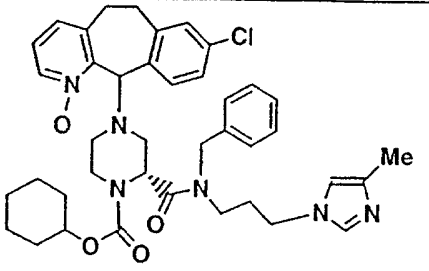
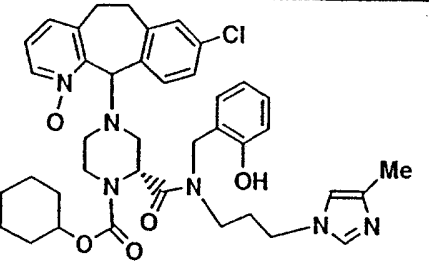
Př.	Amin z příp. př. č.	Produkt	1. Výtěž. (%) 2. MH ⁺ 3. t.t. (°C)
362	183		1. 69 2. 619 3. 98.8
363	89		1. 44 2. 683 3. 91.7
364	95.1		1. 42 2. 609 3. 83.5

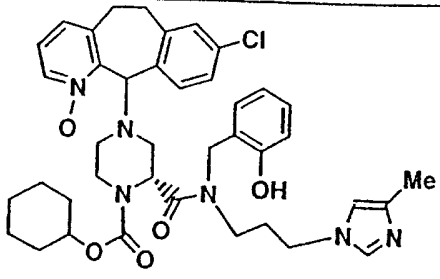
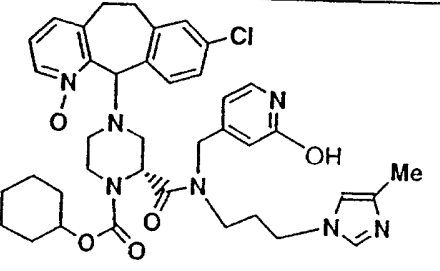
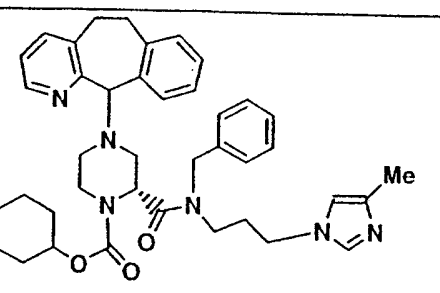
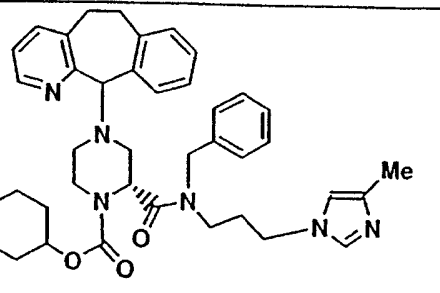
365	185		1. 57 2. 634 3. 92.1-102.7
366	186		1. 71 2 620 3. 130.2-140.2

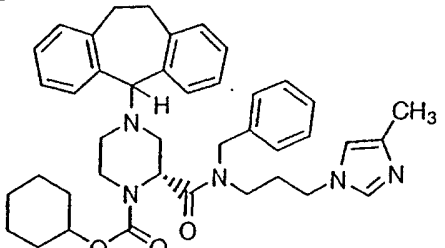
Příklady 367 až 374

Podle postupů, které jsou popsány pro příklad 225, s použitím karboxylové kyseliny (diastereoisomer A nebo B) z přípravného příkladu uvedeného níže v tab. 28 místo karboxylové kyseliny z přípravného příkladu 127 krok C a s použitím příslušného imidazolylalkylaminu (Amin), byly připraveny Produkty uvedené níže v tab. 28.

Tabulka 28

Př.	1. Příp. př. č. karbox. kys. 2. Příp. př. č. aminu	Produkt	1. Výtěž. (%) 2. MH ⁺ 3. t.t. (°C)
367	1. 200 diastereomer A 2. 95.1	 Isomer A	1. 46 2. 711 3. 90-95
368	1. 200 diastereomer B 2. 95.1	 Isomer B	1. 30 2. 711 3. 65-70
369	1. 200 diastereomer A 2. 172	 Isomer A	1. 61 2. 727 3. 128.5

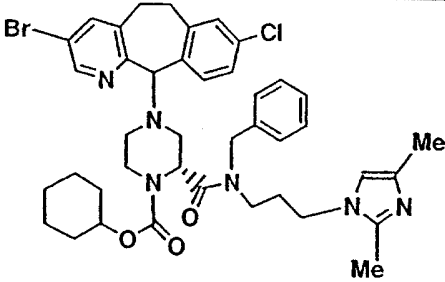
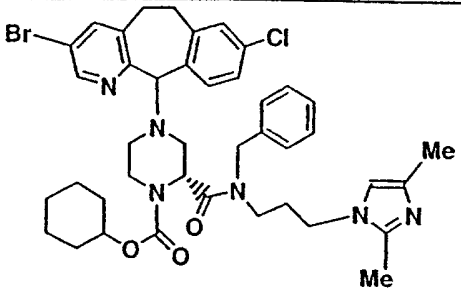
370	1. 200 diastereomer B 2. 169	 Isomer B	1. 66 2. 727 3. 133.9
371	1. 200 diastereomer B 2. 199 Step B	 Isomer B	1. 16 2. 728 3. 135.7
372	1. 201 Step B diastereomer A 2. 95.1	 Isomer A	1. 35 2. 661 3. olej
373	1. 201 Step B diastereomer B 2. 95.1	 Isomer B	1. 49 2. 661 3. olej

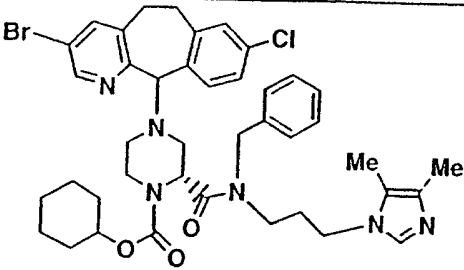
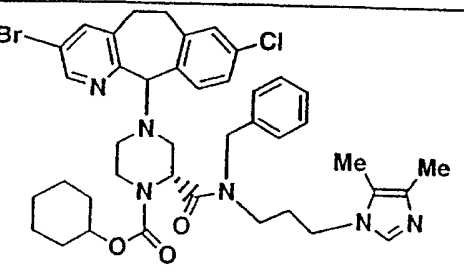
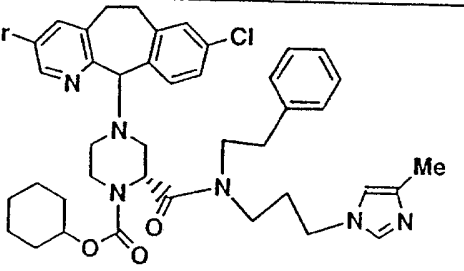
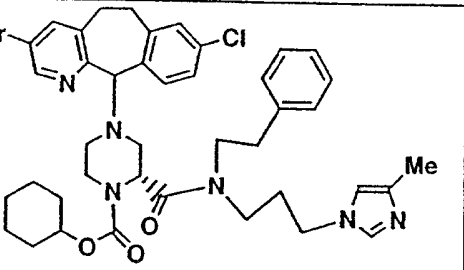
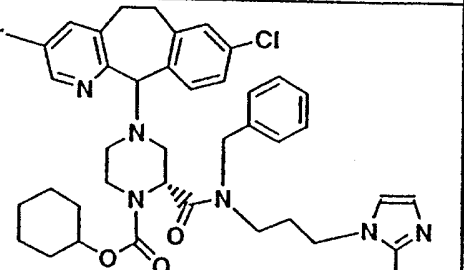
374	1. 202 2. 95.1		1. 41 2. 660 3. 80.1-88.5
-----	-------------------	--	---------------------------------

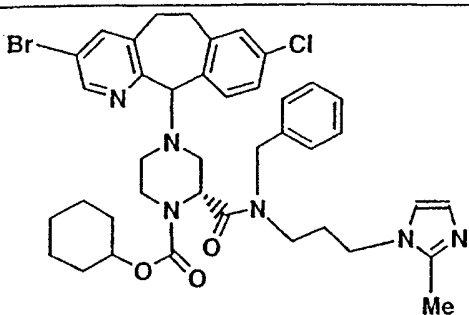
Příklady 375 až 382

Podobně byla podle postupu, který je popsán pro příklad 149, podrobena sloučenina (diastereoisomer A nebo B) z přípravného příkladu, který je uveden v tab. 29, reakci s cyklohexylchlormravenčanem za vzniku produktů, které jsou uvedeny níže v tab. 29.

Tabulka 29

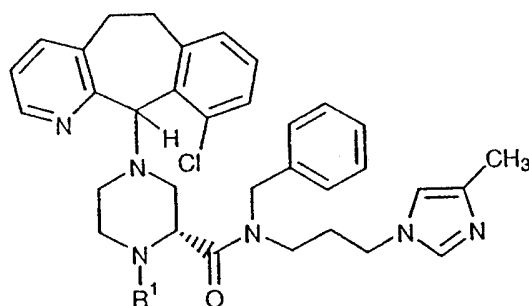
Př.	Příp. př. č.	Produkt	1. Výtěž. (%) 2. MH ⁺ 3. t.t. (°C)
375	190	 Isomer A	1. 76 2. 787 3. 94.7
376	191	 Isomer B	1. 67 2. 787 3. 92.3

377	192	 Isomer A	1. 87 2. 787 3. 90.8
378	193	 Isomer B	1. 85 2. 787 3. 84.2
379	194	 Isomer A	1. 72 2. 787 3. 89.7
380	195	 Isomer B	1. 62 2. 787 3. 89.7
381	196	 Isomer A	1. 74 2. 773 3. 83.9

382	197	 Isomer B	1. 73 2. 773 3. 89.8
-----	-----	--	----------------------------

Příklady 383 až 392

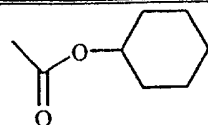
Podle téměř stejného postupu jako je popsán pro příklad 149 byla podrobena sloučenina (diastereoisomer A nebo B) uvedená v přípravném příkladu 170 reakci s příslušným acylačním činidlem (např. cyklohexylchlormravenčan nebo Boc-bikarbonát nebo cyklohexylisokyanát nebo terc.-butylisokyanát nebo isobutylchlormravenčan). Byly získány produkty podle obecného vzorce IX.:



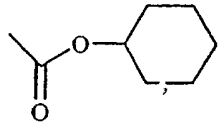
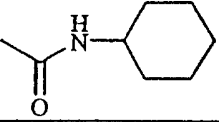
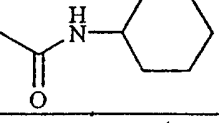
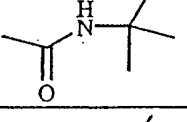
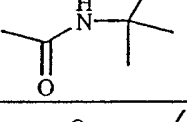
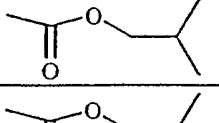
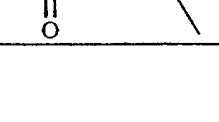
(IX.)

kde R^1 je definováno v tab. 30 ve sloupci 2.

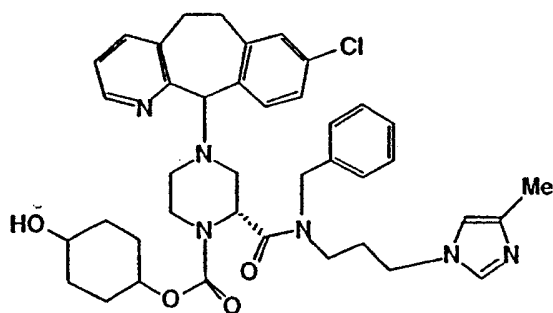
Tabulka 30

Př.	R_1	Isomer	Hmotn. HRMS (FABS, MH)	$[\alpha]_D^{20}$
383		A	695.3473	-29.2° c = 0.107

Příklad

384		B	695.3473	+19.5° c = 0.1295
385	-COOC(CH ₃) ₃	A	669.3366	-42.5° c = 0.89
386	-COOC(CH ₃) ₃	B	669.3322	----
387		A	694.3629	-51.0° c = 0.2575
388		B	694.3642	----
389		A	668.3480	-41.0° c = 0.19
390		B	668.3488	----
391		A	669.3322	-56.3° c = 0.3005
392		B	669.3330	----

Příklad 393

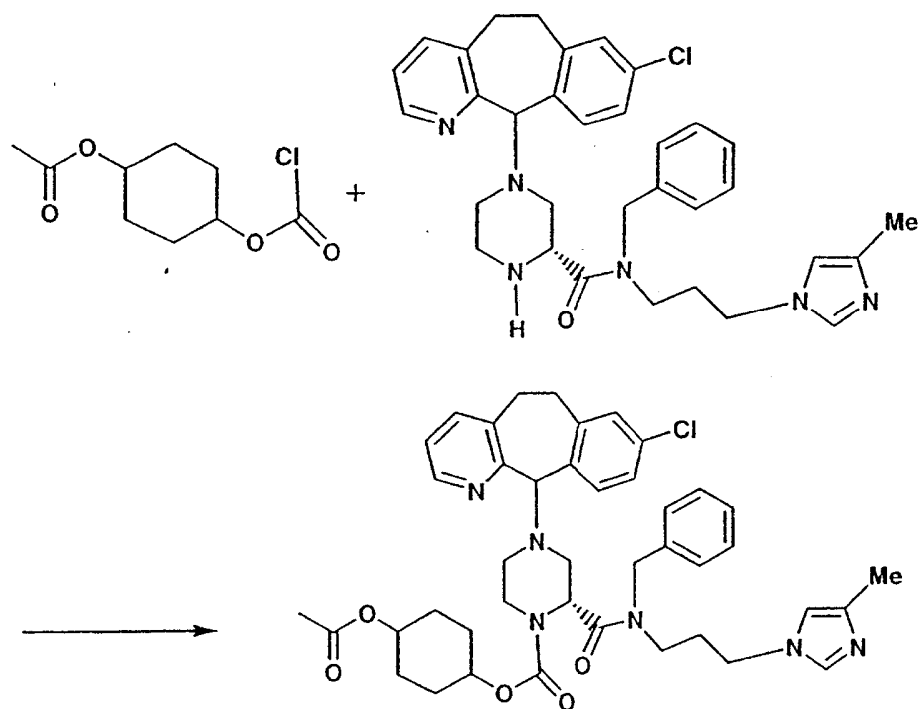


Krok A



Jestliže bude komerčně dostupný acetoxycyklohexanol podroben reakci s fosgenem, měl by být získán chlormravenčan.

Krok B

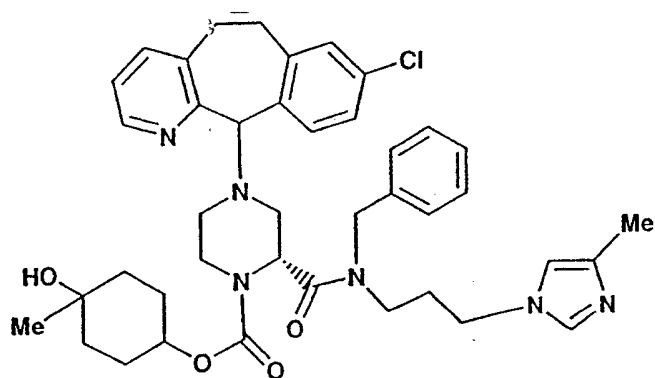


Jestliže bude chlormravenčan z kroku A spojen podle postupu popsaného pro příklad 149 s piperazinaminem, který je uveden výše, pak by měl být získán acetát.

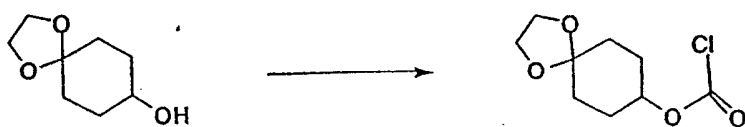
Krok C

Jestliže bude produkt z kroku B podroben reakci s uhličitanem draselným v MeOH, pak by měla být získána uvedená sloučenina.

Příklad 394

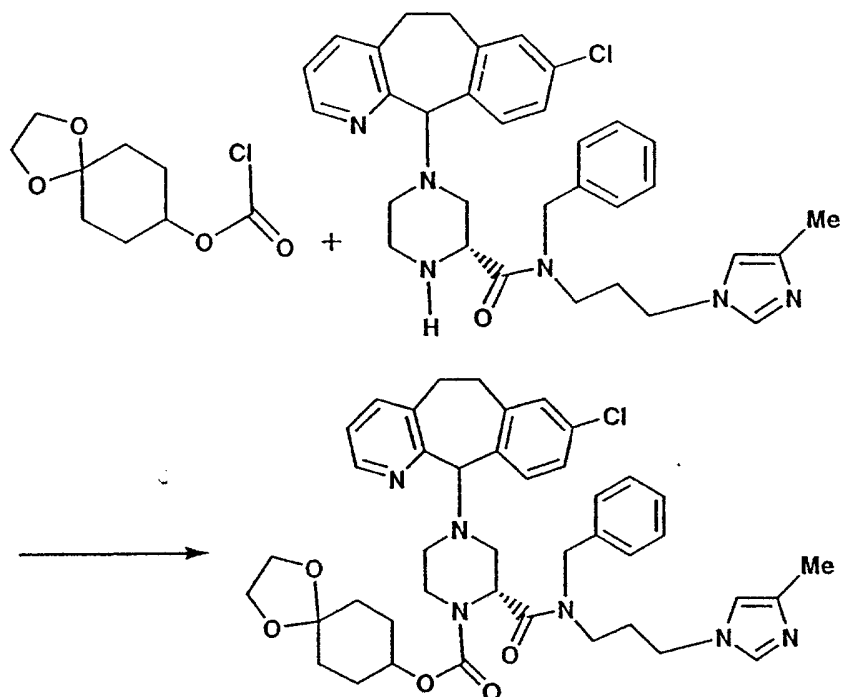


Krok A



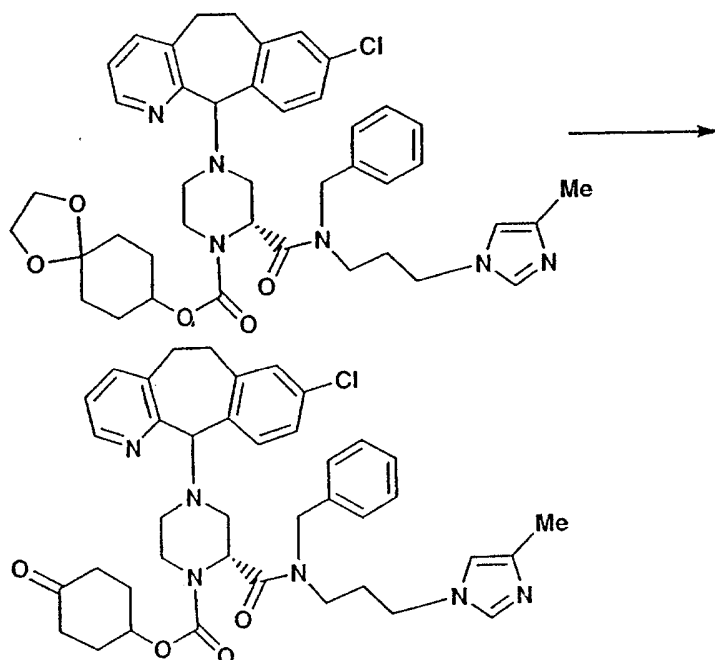
Jestliže bude komerčně dostupný cyklohexanol podroben reakci s fosgenem, měl by být získán chlormravenčan.

Krok B



Jestliže bude chlormravenčan z kroku A spojen podle postupu popsaného pro příklad 149 s piperazinaminem, který je uveden výše, pak by měl být získán ketal.

Krok C

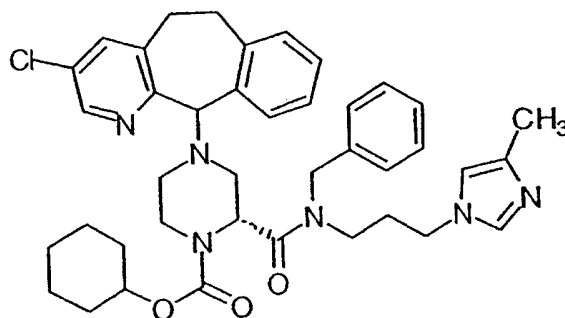


Jestliže bude produkt z kroku B podroben reakci s vodnou kyselinou, pak by měl být získán keton.

Krok D

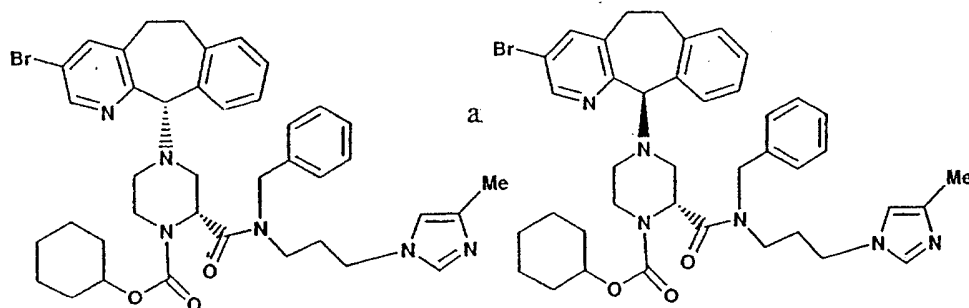
Jestliže bude produkt z kroku C podroben reakci s MeMgBr nebo MeLi, pak by měl být získán uvedený produkt.

Příklad 395



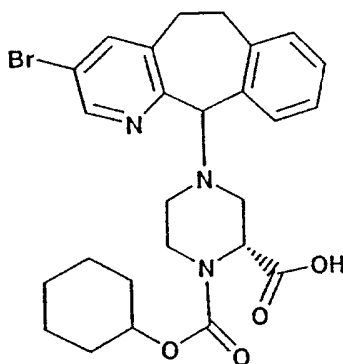
V podstatě stejným postupem jako je uveden v příkladu 225 (spojování) pouze s tím rozdílem, že kyselina z přípravného příkladu 127 krok C byla nahrazena sloučeninou uvedenou v přípravném příkladu 212, byla získána výše uvedená sloučenina. t.t.= 91 až 107 °C, LCMS MH^+ =695.

Příklad 397



Krok A

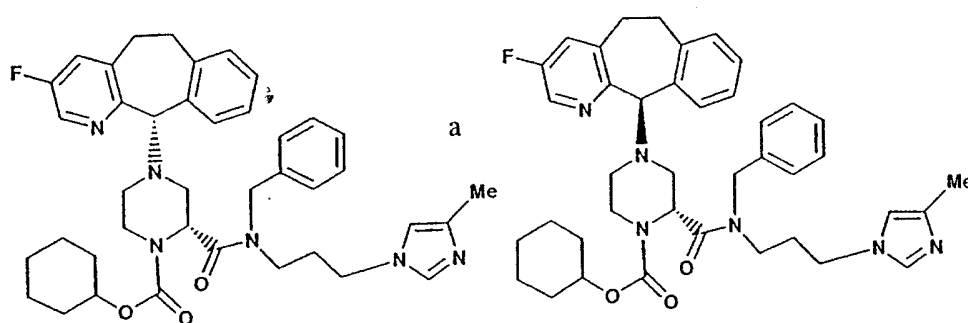
Jestliže je místo chloridu v přípravném příkladu 127 krok C použit 3-brom-tricyklický chlorid z přípravného příkladu 209, pak by měla být získána karboxylová kyselina:



Krok B

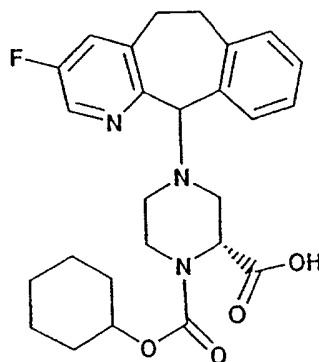
Jestliže byla karboxylová kyselina z kroku A použita podstatně stejným způsobem jako v příkladu 225, pak by měla být připravena výše uvedená sloučenina. Separace isomerů by mohla být provedena chirální HPLC (kolona AD) s použitím eluentu IPA-hexan.

Příklad 398



Krok A

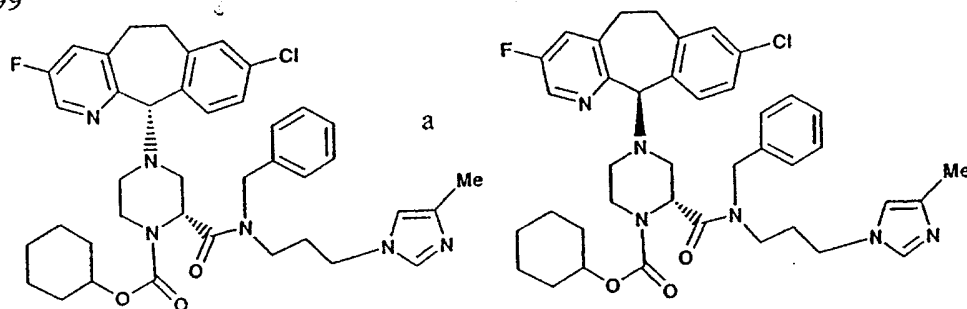
Jestliže byl místo chloridu v přípravném příkladu 127 krok C použit 3-fluor-tricycklický chlorid z přípravného příkladu 211, pak by měla být získána karboxylová kyselina



Krok B

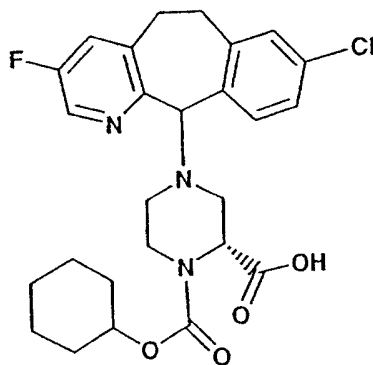
Jestliže byla použita karboxylová kyselina z kroku A podstatně stejným způsobem jako v příkladu 22, pak by měla být připravena výše uvedená sloučenina. Separace isomerů by mohla být provedena chirální HPLC (kolona AD) s použitím eluentu IPA-hexan.

Příklad 399



Krok A

Jestliže je místo chloridu v přípravném příkladu 127 krok C použit 3-fluor-8-chlor-tricyklický chlorid z přípravného příkladu 204, pak by měla být získána karboxylová kyselina:



Krok B

Jestliže byla použita karboxylová kyselina z kroku A podstatně stejným způsobem jako v příkladu 225, pak by měla být připravena uvedená sloučenina. Separace isomerů by mohla být provedena chirální HPLC (kolona AD) s použitím eluentu IPA-hexan.

Stanovení

IC₅₀ pro FPT (inhibice farnesylproteintransferasy, enzymové stanovení *in vitro*) a IC₅₀ pro COS buňky (stanovení na bázi buněk) byly stanoveny pomocí postupů, které jsou popsány ve WO 95/10 516, publikovaném 20.4.1995. IC₅₀ pro GGPT (inhibice geranylgeranylproteintransferasy, enzymové stanovení *in vitro*), stanovení buněčného povlaku („Cell Mat“) a protinádorová aktivita (protinádorové studie *in vivo*) mohou být stanoveny pomocí postupů, které jsou popsány ve WO 95/10 516. Odhalení ve WO 95/10 516 je zde zahrnuto jako odkaz.

Další stanovení mohou být provedena podle podstatně stejného postupu jako je uveden výše, ale s tím rozdílem, že T24-BAG buňky budou nahrazeny alternativními indikačními liniemi nádorových buněk. Stanovení mohou být řízena buď DLD-1-BAG buňkami lidského karcinomu tlustého střeva exprimujícími aktivovaný K-ras gen nebo buňkami SW620-BAG lidského karcinomu tlustého střeva exprimujícími aktivovaný K-ras gen. Použitím jiných linií nádorových buněk, které jsou v dané oblasti techniky známe, může být demonstrována aktivita sloučenin podle vynálezu vůči jiným typům nádorových buněk.

Stanovení na měkkém agaru

Růst nezávislý na kotyčce je charakteristikou tumorogenních buněčných linií. Lidské nádorové buňky mohou být suspendovány v růstovém médiu obsahujícím 0,3% agarosu a naznačenou koncentraci inhibitoru farnesyltransferasy. Roztok může být přelit na růstové médium, které je ztuženo pomocí 0,6% agarosu a které obsahuje stejnou koncentraci inhibitoru farnesyltransferasy jako horní vrstva. Po ztuhnutí horní vrstvy mohou být misky inkubovány 10 až 16 dní při teplotě 37 °C pod atmosferou 5% CO₂ s cílem umožnit růst kolonií. Po inkubaci mohou být kolonie fixovány převrstvením agaru roztokem MTT (3-[4,5-dimethyl-thiazol-2-yl]-2,5-difenyltetrazoliumbromidu, Thiazolylová modř) (1 mg/ml v PBS). Kolonie mohou být spočítány a může být určena hodnota IC₅₀.

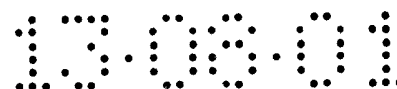
Sloučeniny z příkladů 1 až 19, 21 až 25, 67 až 71, 72 krok B, 72 krok C, 73 až 77, 78 krok B (Isomer C), 78 krok B (Isomer D), 79 krok B (Isomer A, B a C), 80 Isomery A a B, 81 až 86, 86A, 87, 88, 93 až 104, 106, 108, 110 až 113, 115 až 211, 214 až 217, 221 až 228, 236 až 238, 241 až 244, 255 až 286, 286A, 286B, 287 až 297, 299 krok B, 300, 302 krok B, 305 a 309 měly hodnoty FPT IC₅₀ v rozsahu <0,05 nM až 20%@170nM.

Sloučeniny z příkladů 1, 2, 6 až 13, 15 až 17, 19, 78 krok B (Isomer D), 80 (Isomer A), 67 až 71, 72 krok B, 72 krok C, 73, 76, 81 až 86, 87, 88, 93, 95 až 101, 103, 106, 108, 110, 111, 113, 115 až 118, 121, 122, 124, 125 (Isomer A), 127 až 134, 137, 142, 144 až 146, 148, 151 až 153, 155 až 157, 161 až 162, 164, 166, 168, 173 až 175, 177, 180 až 187, 189 až 192, 195 až 196, 198 až 208, 210 až 211, 216 až 217, 221, 222, 225, 237, 238, 242 až 245, 247 až 263, 265, 268 až 286, 286A, 286B, 288 až 289, 292, 295 až 296, 299 krok B, 300, 302 krok B, 305, 309, 310 až 342, 343 až 373 a 375 až 382 měly hodnotu FPT IC₅₀ v rozsahu <0,04 nM až 6,7 nM.

Sloučeniny z příkladů 11, 16, 78 krok B (Isomery C a D), 79 krok B (Isomer A), 80 (Isomer A), 88 (Isomer A), 93 (Isomer D), 99, 100, 225, 243, 367 a 368 měly hodnoty FPT IC₅₀ v rozsahu <0,04 nM až 2,7 nM. Sloučenina z příkladu 225 měla hodnotu FPT IC₅₀ 0,36 nM.

Sloučeniny z příkladů 1, 2, 8, 25, 86, 100 měly hodnoty IC₅₀ COS buněk v rozsahu <10 až 920 nM. Sloučeniny z příkladů 98, 101, 103, 104, 106, 108, 258, 259, 261 a 262 měly hodnoty IC₅₀ COS buněk v rozmezí <5 nM až >500 nM. Sloučeniny z příkladů 245 až 250 měly hodnoty IC₅₀ COS buněk v rozmezí 100%@0,01 až 0,087 μM. Sloučeniny z příkladů 100, 101, 103 a 259 měly hodnoty IC₅₀ COS buněk v rozsahu <5 nM až 35 nM.

Sloučeniny z příkladů 1, 2, 3, 7, 8, 10 až 16, 21, 25, 67 až 69, 70, 81, 82, 86 (11R,2R Isomer), 88 až 95, 97, 110, 111 až 113, 115 až 119, 121 až 176, 178 až 184, 186 až 200, 202 až 204, 206 až 211, 214 až 217, 221 až 225, 256, 258, 259, 261, 262, 268 až 271, 273 až 274, 276,



278, 280 až 286, 289, 292, 295 až 296, 299 krok B, 305, 309 až 346, 351 až 373 a 375 až 382 měly hodnoty IC_{50} pro měkký agar v rozsahu <5 nM až >500 nM.

Sloučeniny z příkladů 116, 117, 160, 170, 184, 186 až 188, 196 až 200, 202 až 204, 206 až 208, 217, 225, 305 (11S,2R-isomer), 316, 321, 322, 324, 325, 335, 339, 365, 364, 372, 373, 375 a 382 měly hodnoty IC_{50} pro měkký agar v rozmezí 2 až 10 nM.

Sloučeniny z příkladů 11, 16, 79 krok B (Isomer A), 80 (Isomer A), 88 (Isomer A), 93 (Isomer D) a 225 měly hodnoty IC_{50} pro měkký agar v rozmezí 2 až 300 nM. Sloučenina z příkladu 225 měla IC_{50} pro měkký agar 2 nM.

Pro přípravu farmaceutických prostředků ze sloučenin, které jsou popsány tímto vynálezem, mohou být inertní, farmaceuticky přijatelné nosiče buď pevné nebo kapalné. Mezi pevné formy preparátů patří prášky, tablety, dispersibilní granule, kapsle, sáčky a čípky. Prášky a tablety mohou obsahovat od asi 5 do asi 95 procent účinné složky. Vhodné pevné nosiče jsou v dané oblasti techniky známy a jsou to např. uhličitan hořečnatý, stearat hořečnatý, talek, cukr nebo laktosa. Tablety, prášky, sáčky a kapsle mohou být použity jako pevné dávkovací formy, které jsou vhodné pro orální podávání. Příklady farmaceuticky přijatelných nosičů a způsoby výroby pro různé prostředky je možno nalézt v A. Gennaro, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. vydání, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pensylvánie.

Mezi kapalné formy preparátů patří roztoky, suspence a emulze. Jako příklad mohou být uvedeny voda nebo roztoky voda-propylenglykol pro parenterální injekci nebo přídavek sladidel a kalících látek pro orální roztoky, suspence a emulze. Kapalné formy preparátů mohou také zahrnovat roztoky pro intranasální podávání.

Sprejové preparáty, které jsou vhodné pro inhalace, mohou zahrnovat roztoky a pevné látky ve formě pudru, které mohou být kombinovány s farmaceuticky přijatelným nosičem jako je inertní stlačený plyn např. dusík.

Rovněž jsou zahrnuty pevné formy preparátů, u kterých se předpokládá, že budou krátce před použitím převedeny na kapalnou formu preparátů, určených buď pro orální nebo parenterální podávání. Mezi tyto kapalné formy patří roztoky, suspence a emulze.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu mohou být také aplikovány transdermálně. Transdermální prostředky mohou zahrnovat krémy, mléka, spreje, a/nebo emulze a mohou být součástí transdermální náplasti nebo rezervního typu, které jsou v dané oblasti pro dané účely běžné.

Farmaceutický prostředek je výhodně v jednotkové dávkovací formě. V této formě je preparát rozdělen do vhodně velkých jednotkových dávek obsahujících odpovídající množství účinné složky např. množství účinné pro dosažení žádoucího účelu.

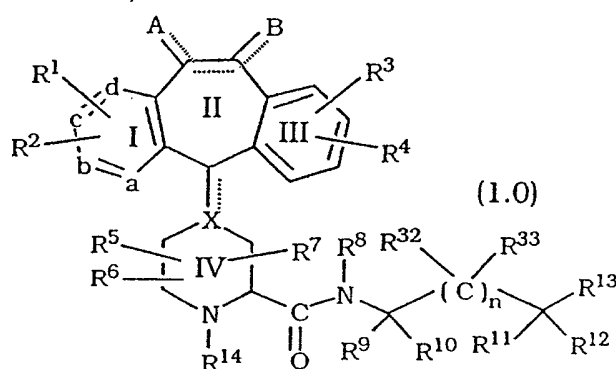
Množství účinné sloučeniny v jednotce dávky preparátu se může podle konkrétní aplikace lišit nebo může být upraveno od asi 0,01 mg do asi 1000 mg, výhodněji od asi 0,01 mg do asi 750 mg, ještě výhodněji, od asi 0,01 mg do asi 500 mg a nejvýhodněji od asi 0,01 mg do asi 250 mg.

Aktuální použitá dávka se může lišit v závislosti na požadavcích pacienta a na závažnosti stavu, který je léčen. Určení vlastního dávkovacího režimu v konkrétní situaci je součástí odbornosti v dané oblasti. Pro usnadnění může být celková denní dávka rozdělena a podávána podle požadavků po částech v průběhu dne.

Množství a frekvence podávání sloučenin podle předmětného vynálezu a/nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí může být regulováno podle posouzení ošetřujících lékařů, kdy jsou brány v úvahu faktory jako je věk, stav a velikost pacienta stejně tak jako závažnost symptomů, které mají být léčeny. Typický doporučený dávkovací režim pro orální podávání se může pohybovat od asi 0,04 mg/den do asi 4 000 mg/den, ve dvou až čtyřech rozdělených dávkách.

Zatímco předmětný vynález byl popsán v souvislosti se specifickými provedeními, která jsou uvedena výše, odborníkům v dané oblasti techniky bude jasná řada jeho alternativ, modifikací a variant. Všechny tyto alternativy, modifikace a varianty musí být takové, aby splňovaly smysl a rozsah předmětného vynálezu.

1. Sloučenina podle obecného vzorce 1.0:



(1.0)

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát, kde:

jedno z a, b, c a d představuje N nebo N^+O^- , a zbývající skupiny a, b, c, a d představují CR^1 nebo CR^2 ; nebo

každé z a, b, c a d je nezávisle vybráno z CR^1 nebo CR^2 ;

X představuje N nebo CH, když není přítomna nepovinná vazba, představováno tečkovanou čarou, a představuje C, když je přítomna nepovinná vazba;

tečkovaná čára mezi atomy uhlíku 5 a 6 představuje takovou nepovinnou vazbu, že je-li přítomna dvojná vazba, pak A a B nezávisle představují $-R^{15}$, halogen, $-OR^{16}$, $-OCO_2R^{16}$ nebo $-OC(O)R^{15}$; a když dvojná vazba mezi atomy uhlíku 5 a 6 přítomna není, pak A a B každé nezávisle představuje H_2 , $-(OR^{16})_2$, H a halogen, dihalogen, alkyl a H, (alkyl) $_2$, $-H$ a $-OC(O)R^{15}$, H a $-OR^{15}$, $=O$, aryl a H, $=NOR^{15}$ nebo $-O-(CH_2)_p-O-$, kde p je 2, 3 nebo 4.

každé R^1 a každé R^2 je nezávisle zvoleno z H, halogen, $-CF_3$, $-OR^{15}$, $-COR^{15}$, $-SR^{15}$, $-S(O)_tR^{16}$, kde t je 0, 1 nebo 2, $-N(R^{15})_2$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{15}$, $-CO_2R^{15}$, $-OCO_2R^{16}$, $-CN$, $-NR^{15}COOR^{16}$, $-SR^{16}C(O)OR^{16}$, $-SR^{16}N(R^{17})_2$, za předpokladu, že R^{16} v $-SR^{16}N(R^{17})_2$ není $-CH_2-$ kde každé R^{17} je nezávisle vybráno z H nebo $-C(O)OR^{16}$, benzotriazol-1-yloxy, tetrazol-5-ylthio, nebo substituované tetrazol-5-ylthio, alkynylové, alkenylové nebo alkylové skupiny, přičemž zmíněné alkylové nebo alkenylové skupiny jsou nepovinně substituovány halogenem, $-OR^{15}$ nebo $-CO_2R^{15}$;

R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a každé nezávisle představuje H, jakýkoliv ze substituentů R^1 a R^2 , nebo R^3 a R^4 brány dohromady představují nasycený nebo nenasyčený C_5-C_7 fúzovaný kruh s benzenovým kruhem, Kruh III;

R^5 , R^6 a R^7 každé nezávisle představuje H, $-\text{CF}_3$, $-\text{COR}^{15}$, alkylovou nebo arylovou skupinu, přičemž zmíněná alkylová nebo arylová skupina je nepovinně substituována $-\text{OR}^{15}$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{COOR}^{16}$, $-\text{N(R}^{15})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{15}$, $-\text{OCOR}^{15}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{16}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$, $\text{OPO}_3\text{R}^{15}$, nebo R^5 je kombinováno s R^6 s cílem reprezentovat $=\text{O}$ nebo $=\text{S}$;

R^8 je vybráno z: H, C_3 až C_4 alkylové, arylové, arylalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové, cykloalkylové, cykloalkylalkylové, substituované alkylové, substituované arylové, substituované arylalkylové, substituované heteroarylové, substituované heteroarylalkylové, substituované cykloalkylové, substituované cykloalkylalkylové skupiny;

substituenty pro skupiny substituované R^8 jsou vybrány z: alkylové, arylové, arylalkylové, cykloalkylové, $-\text{N(R}^{18})_2$, $-\text{OR}^{18}$, cykloalkylalkylové, halogen, CN, $-\text{C(O)N(R}^{18})_2$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^{18})_2$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ skupiny; za předpokladu, že substituenty $-\text{OR}^{18}$ a $-\text{N(R}^{18})_2$ nejsou vázány na uhlík, který je vázán na N ze skupiny $-\text{C(O)NR}^8$;

každé R^{18} je nezávisle zvoleno z: H, alkylové, arylové, arylalkylové, heteroarylové nebo cykloalkylové skupiny;

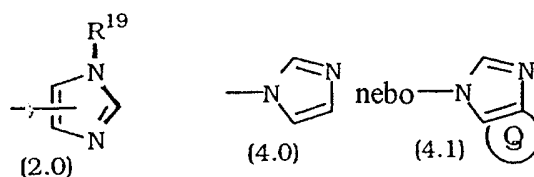
R^9 a R^{10} jsou nezávisle zvoleny z: H, alkylové, arylové, arylalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové, cykloalkylové nebo $-\text{CON(R}^{18})_2$ skupiny, kde R^{18} je stejné jako je definováno výše; a substituovatelné skupiny R^9 a R^{10} mohou být substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z: alkylové, cykloalkylové, arylalkylové, nebo heteroarylalkylové skupiny; nebo

R^9 a R^{10} spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří C_3 až C_6 cykloalkylový kruh;

R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vybrány z: H, alkylové, arylové, arylalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové, cykloalkylové, $-\text{CON(R}^{18})_2$ nebo $-\text{OR}^{18}$ nebo $-\text{N(R}^{18})_2$ skupiny; kde R^{18} je stejné jako je definováno výše; za předpokladu, že skupiny $-\text{OR}^{18}$ a $-\text{N(R}^{18})_2$ nejsou vázány na atom uhlíku, který sousedí s atomem dusíku; a kde zmíněné substituovatelné skupiny R^{11} a R^{12} mohou být substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z: alkylové, cykloalkylové, arylalkylové, nebo heteroarylalkylové skupiny; nebo

R^{11} a R^{12} spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří C_3 až C_6 cykloalkylový kruh;

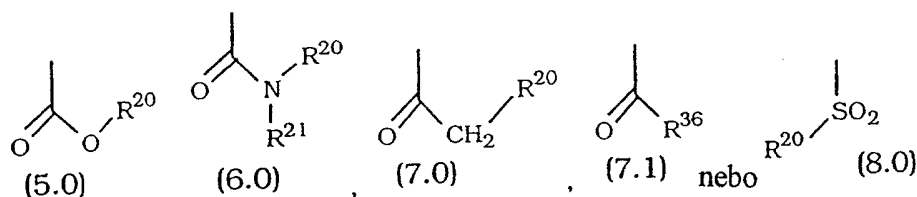
R^{13} je imidazolylový kruh vybraný z:



kde R^{19} je vybráno z: 1) H, 2) alkylové, 3) alkylové, 4) arylové, 5) arylalkylové, 6) substituované arylalkylové skupiny, kde substituenty jsou vybrány z halogen nebo CN, 7) $-\text{C}(\text{aryl})_3$ nebo 8) cykloalkylové skupiny;

zmíněný imidazolylový kruh 2.0 může být substituován jedním nebo dvěma substituenty a zmíněný imidazolový kruh 4.0 může být substituován 1 až 3 substituenty a zmíněný imidazolový kruh 4.1 může být substituován jedním substituentem, přičemž zmíněné nepovinné substituenty pro kruhy 2.0, 4.0 a 4.1 jsou nezávisle vybrány z: $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{R}^{34})_2\text{OR}^{35}$, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{18}$, F, Cl, Br, alkylové, arylové, arylalkylové, cykloalkylové nebo $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$ skupiny, kde každé R^{18} je nezávisle vybráno; kde R^{18} je stejné jako bylo definováno výše; kde každé R^{34} je nezávisle vybráno z H nebo alkylové skupiny; kde R^{35} je vybráno z H, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, nebo $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$, a R^{20} je stejné jako je definováno níže; Q představuje arylový kruh, cykloalkylový kruh nebo heteroarylový kruh, přičemž Q může být substituováno 1 až 4 substituenty nezávisle vybranými z halogenu, alkylové, arylové, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, kde každé R^{18} je nezávisle vybráno, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, nebo $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, kde každé R^{18} je nezávisle vybráno, skupiny, a kde R^{18} je stejné jako je definováno výše;

R^{14} je vybráno z:



R^{15} je vybráno z: H, alkylové, arylové nebo arylalkylové skupiny;

R^{16} je vybráno z: alkylové nebo arylové skupiny;

R^{20} je vybráno z: H, alkylové, alkoxylové, arylové, arylalkylové, cykloalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové nebo heterocykloalkylové skupiny, za předpokladu, že R^{20} není H, když R^{14} je skupina 5.0 nebo 8.0;

je-li R^{20} jiné než H, pak zmíněná skupina R^{20} může být substituována jedním nebo více substituenty vybranými z: halogenu, alkylové, arylové, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{OR}^{18}$ nebo

$-N(R^{18})_2$ skupiny, kde každá skupina R^{18} je stejná nebo různá a kde R^{18} je stejné jako je definováno výše a za předpokladu, že zmíněný nepovinný substituent není vázán na atom uhlíku, který sousedí s atomem kyslíku nebo dusíku;

R^{21} je vybráno z: H, alkylové, arylové, arylalkylové, cykloalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové nebo heterocykloalkylové skupiny;

je-li R^{21} jiné než H, pak může být zmíněná skupina R^{21} nepovinně substituována jedním nebo více substituenty vybranými z: halogenu, alkylové, arylové, $-OR^{18}$ nebo $-N(R^{18})_2$ skupiny, kde každá skupina R^{18} je stejná nebo různá a kde R^{18} je stejné jako je definováno výše a za předpokladu, že zmíněný nepovinný substituent není vázán na atom uhlíku, který sousedí s atomem kyslíku nebo dusíku;

n je 0 až 5;

každé R^{32} a R^{33} pro každé n je nezávisle vybráno z: H, alkylové, arylové, arylalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové, cykloalkylové, $-CON(R^{18})_2$, $-OR^{18}$ nebo $-N(R^{18})_2$ skupiny; kde R^{18} je stejné jako je definováno výše; a kde zmíněné substituovatelné skupiny R^{32} a R^{33} mohou být substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z: alkylové, cykloalkylové, arylalkylové nebo heteroarylalkylové skupiny; nebo

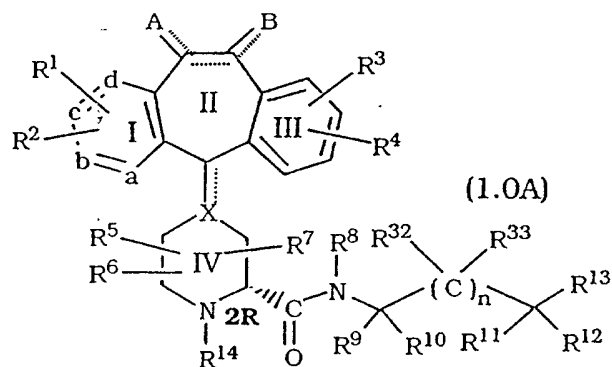
R^{32} a R^{33} spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří C_3 až C_6 cykloalkylový kruh; a

R^{36} je vybráno z větvené alkylové, nevětvené alkylové, cykloalkylové, heterocykloalkylové nebo arylové skupiny; a

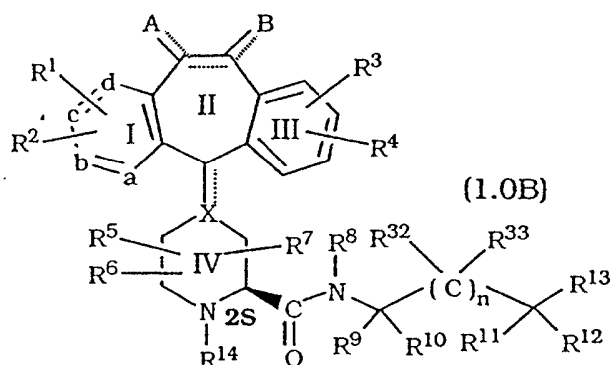
za předpokladu, že:

- 1) je-li R^{14} vybráno ze: skupiny 6.0, 7.0, 7.1 nebo 8.0 a X je N, pak R^8 je vybráno z: C_3 až C_{10} alkylové, substituované C_3 až C_{10} alkylové, arylalkylové, substituované arylalkylové, heteroarylalkylové, substituované heteroarylalkylové, cykloalkylalkylové nebo substituované cykloalkylalkylové skupiny; a
- 2) je-li R^{14} vybráno ze: skupiny 6.0, 7.0, 7.1 nebo 8.0 a X je N a R^8 je H, pak alkylový řetězec mezi R^{13} a amidovou skupinou je substituován.

2. Sloučenina podle nároku 1, která má strukturu:



nebo



3. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 až R^4 jsou nezávisle vybrány z: H, Br nebo Cl; R^5 až R^7 jsou H; a je N a zbývající substituenty b, c a d jsou uhlík, nebo a, b, c a d jsou uhlík; A a B jsou H_2 ; n je 0 nebo 1; a R^{13} je skupina 2.0 nebo 4.0.
4. Sloučenina podle nároku 1, kde:
 - a) R^8 je vybráno z: arylalkylové, substituované arylalkylové, cykloalkylalkylové, substituované cykloalkylalkylové, heteroarylalkylové nebo substituované heteroarylalkylové skupiny;
 - b) R^9 a R^{10} jsou nezávisle vybrány z: H, alkylové $-C(O)N(R^{18})_2$ nebo arylalkylové skupiny;
 - c) R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vybrány z: H, alkylové, substituované aryllové, $-OR^{18}$, nebo R^{11} a R^{12} brány dohromady s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří cykloalkylový kruh;
 - d) R^{32} a R^{33} jsou nezávisle vybrány z: H, $-OR^{18}$, arylalkylové nebo aryllové skupiny;
 - e) R^{19} je vybráno z: $-C(O)N(R^{18})_2$, alkylové, arylalkylové nebo $-C(aryl)_3$ skupiny; a

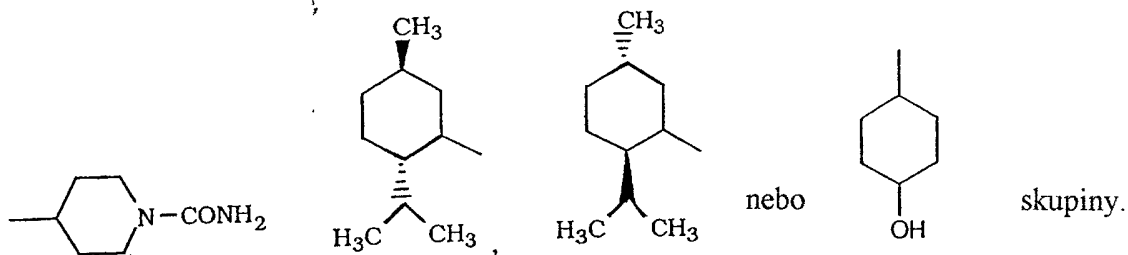
- f) zmíněné nepovinné substituenty R^{13} jsou vybrány z: $-N(R^{18})_2$, $-NHC(O)R^{18}$, $-C(R^{34})_2OR^{35}$, alkylové, nebo cykloalkylalkylové skupiny substituované skupinou $-OH$ a to za předpokladu, že substituent $-OH$ není vázán na uhlík, který sousedí s atomem kyslíku.
5. Sloučenina podle nároku 1, kde R^{14} je:
- 5.0 a R^{20} je vybráno z: alkylové, arylalkylové, heterocykloalkylové, arylové, arylové substituované halogenem, cykloalkylové nebo cykloalkylové skupiny substituované alkylovou skupinou;
 - 6.0 kde R^{20} a R^{21} jsou nezávisle vybrány z: H, cykloalkylové, alkylové, arylové nebo arylalkylové skupiny;
 - 7.0 kde R^{20} je vybráno z: heteroarylové, cykloalkylové, heterocykloalkylové, alkoxylové, heterocykloalkylové substituované skupinou $-C(O)N(R^{18})_2$ skupiny
 - 7.1 kde R^{36} je vybráno z: cyklolalkylové nebo heterocykloalkylové skupiny; nebo
 - 8.0 kde R^{20} je vybráno z: alkylové nebo cykloalkylové skupiny.
6. Sloučenina podle nároku 1, kde:
- R^1 až R^4 jsou nezávisle vybrány z H, Br nebo Cl;
 - R^5 až R^7 je H;
 - a je N a zbývající substituenty b, c a d jsou uhlíky;
 - A a B jsou H_2 ;
 - n je 0 nebo 1;
 - R^{13} je skupina 2.0 nebo 4.0 a zmíněné nepovinné substituenty R^{13} jsou vybrány z: $-N(R^{18})_2$, $-NHC(O)R^{18}$, $-C(R^{34})_2OR^{35}$ nebo alkylové skupiny;
 - R^8 je vybráno z: arylalkylové, substituované arylalkylové, cykloalkylalkylové, substituované cykloalkylalkylové, heteroarylalkylové nebo substituované heterorylalkylové skupiny; (a) R^9 a R^{10} jsou nezávisle vybrány z: H, alkylové, $-C(O)N(R^{18})_2$ nebo arylalkylové skupiny;
 - R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vybrány z: H, alkylové, substituované arylové, $-OR^{18}$ skupiny, nebo R^{11} a R^{12} , jsou-li brány dohromady s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří cykloalkylový kruh;

- i) R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vybrány z: H, alkylové, substituované arylové, $-OR^{18}$ skupiny, nebo, jsou-li R^{11} a R^{12} brány dohromady s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří cykloalkylový kruh;
- j) X je CH nebo N;
- k) R^{19} je vybráno z: $-C(O)N(R^{18})_2$, alkylové, arylalkylové nebo $-C(aryl)_3$ skupiny;
- l) R^{20} pro 5.0 je vybráno z: 1) alkylové, 2) arylalkylové, 3) heterocykloalkylové, 4) arylové, 5) arylové substituované halogenem, 6) cykloalkylové, 7) cykloalkylové substituované alkylovou skupinou nebo 8) cykloalkylové skupiny substituované $-OC(O)R^{18}$ nebo skupinou $-OH$ za předpokladu, že substituent $-OH$ není vázán na atom uhlíku, který sousedí s atomem kyslíku;
- m) R^{20} a R^{21} pro 6.0 jsou nezávisle vybrány z: H, cykloalkylové, alkylové, arylové nebo arylalkylové skupiny;
- n) R^{20} pro 7.0 je vybráno z: heteroarylové, cykloalkylové, alkoxylové skupiny, heterocykloalkylové substituované skupinou $-C(O)N(R^{18})_2$ skupiny;
- o) R^{36} pro 7.1 je vybráno z heterocykloalkylové nebo cykloalkylové skupiny;
- p) R^{20} pro 8.0 je vybráno z alkylové nebo cykloalkylové skupiny; a
- q) R^{32} a R^{33} jsou nezávisle vybrány z: H, $-OR^{18}$, arylalkylové nebo arylové skupiny.

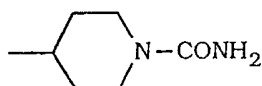
7. Sloučenina podle nároku 6, kde:

- a) R^8 je vybráno z arylalkylové, cykloalkylalkylové nebo heteroarylalkylové skupiny;
- b) R^9 a R^{10} jsou nezávisle vybrány z: H nebo benzylové skupiny;
- c) R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vybrány z: H, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, benzylové, ethylové, p-chlorfenylové, $-OH$ skupiny nebo R^{11} a R^{12} , jsou-li brány dohromady s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří cyklopropylový kruh;
- d) R^{32} a R^{33} jsou nezávisle vybrány z: H, fenylové, $-OH$ nebo benzylové skupiny;
- e) R^{19} je vybráno z: $-C(O)NH$ -cyklohexylové, $-C(fenyl)_3$, H, methylové nebo ethylové skupiny;
- f) zmíněné nepovinné substituenty R^{13} jsou vybrány z: $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(O)O$ -cyklohexylové, $-CH_2OC(O)O$ -cyklopentylové, ethylové, isopropylové, NH_2 nebo $-NHC(O)CF_3$ skupiny;

- g) R^{20} pro skupinu 5.0 je vybráno z: t-butylové, ethylové, benzylové, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, n-butylové, n-hexylové, n-oktylové, p-chlorfenylové, cyklohexylové, cyklopentylové skupiny

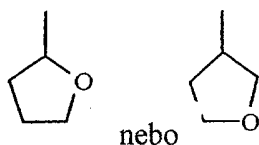


- h) R^{20} a R^{21} pro 6.0 jsou nezávisle vybrány z: cyklohexylové, t-butylové, H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, ethylové, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, fenylové, benzylové, $-(\text{CH}_2)_2$ fenylové nebo $-\text{CH}_3$ skupiny;
- i) R^{20} pro 7.0 je vybráno z: 4-pyridylNO, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, t-butylové, H, propylové, cyklohexylové nebo



skupiny;

- j) R^{36} pro 7.1 je vybráno z: cyklohexylové, cyklopentylové, cyklobutylové, cyklopropylové,

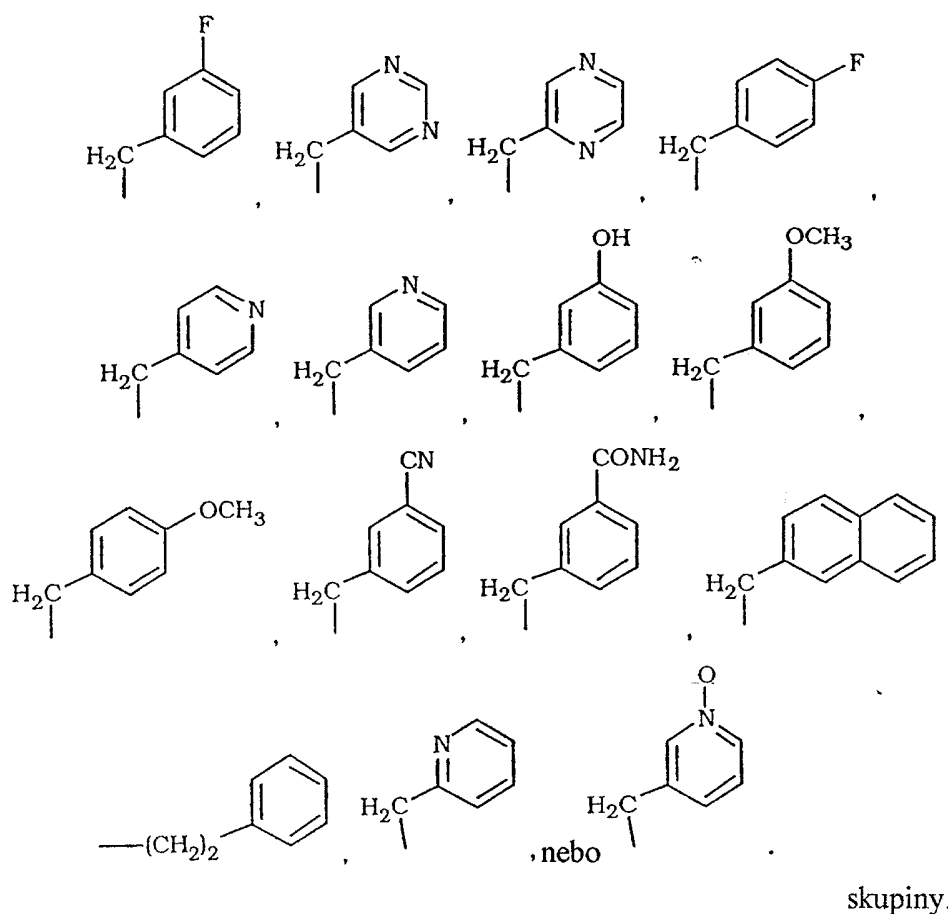


skupiny; a

- k) R^{20} pro 8.0 je vybráno z: methylové, i-propylové nebo cyklohexylmethylové skupiny.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde R^8 je vybráno z:

benzylové, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2$ -cyklohexylové, $-\text{CH}_2$ -cyklopropylové, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$,

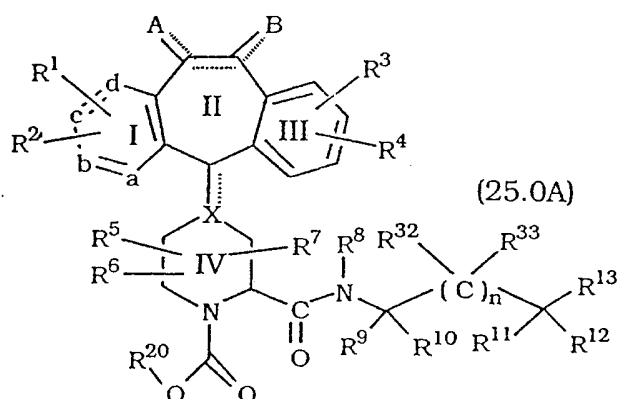


9. Sloučenina podle nároku 8, kde:

- a) R^8 je vybráno z: benzylové nebo $-\text{CH}_2$ -cyklopropylové skupiny;
- b) R^{20} pro 5.0 je cyklohexylová skupina;
- c) R^{20} pro 6.0 je vybráno z: t-butylové, i-propylové nebo cyklohexylové skupiny; a R^{21} je vybráno z: H , $-\text{CH}_3$ nebo i-propylové skupiny;
- d) R^{20} pro 7.0 je vybráno z: cyklohexylové, cyklopentylové nebo i-propylové skupiny;
- e) R^{36} pro 7.1 je vybráno z: cyklopropylové, cyklobutylové, cyklopentylové nebo cyklohexylové skupiny; a
- f) R^{20} pro 8.0 je methylová skupina.

10. Sloučenina podle nároku 9, kde zmíněná sloučenina je 2R-isomer.

11. Sloučenina podle nároku 1, kde R^8 je H a alkylový řetězec mezi amidovým substituentem $-C(O)NR^8$ a R^{13} je substituován.
12. Sloučenina podle nároku 1, kde je-li R^{14} skupina 5.0 a X je N a R^8 je H, pak a) alkylový řetězec mezi R^{13} a amidovou skupinou je substituován a/nebo b) R^9 a R^{10} , a/nebo R^{11} a R^{12} jsou brány dohromady za vzniku cykloalkylového kruhu.
13. Sloučenina podle obecného vzorce 25.0A



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát, kde:

jedno z a, b, c a d představuje N nebo N^+O^- , a zbývající skupiny b, c, a d představují CR^1 nebo CR^2 ; nebo

každé z a, b, c a d je nezávisle vybráno z CR^1 nebo CR^2 ;

X představuje N nebo CH, když není přítomna nepovinná vazba, představováno tečkovanou čarou, a představuje C, když je přítomna nepovinná vazba;

tečkovaná čára mezi atomy uhlíku 5 a 6 představuje takovou nepovinnou vazbu, že je-li přítomna dvojná vazba, pak A a B nezávisle představují $-R^{15}$, halogen, $-OR^{16}$, $-OCO_2R^{16}$ nebo $-OC(O)R^{15}$; a když dvojná vazba mezi atomy uhlíku 5 a 6 přítomna není, pak A a B každé nezávisle představuje H_2 , $-(OR^{16})_2$, H a halogen, dihalogen, alkyl a H, $(alkyl)_2$, $-H$ a $-OC(O)R^{15}$, H a $-OR^{15}$, $=O$, aryl a H, $=NOR^{15}$ nebo $-O-(CH_2)_p-O-$, kde p je 2, 3 nebo 4.

každé R^1 a každé R^2 je nezávisle zvoleno z H, halogen, $-CF_3$, $-OR^{15}$, $-COR^{15}$, $-SR^{15}$, $-S(O)_tR^{16}$, kde t je 0, 1 nebo 2, $-N(R^{15})_2$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{15}$, $-CO_2R^{15}$, $-OCO_2R^{16}$, $-CN$, $-NR^{15}COOR^{16}$, $-SR^{16}C(O)OR^{16}$, $-SR^{16}N(R^{17})_2$, za předpokladu, že R^{16} v $-SR^{16}N(R^{17})_2$ není $-CH_2$ -kde každé R^{17} je nezávisle vybráno z H nebo $-C(O)OR^{16}$, benzotriazol-1-yloxy, tetrazol-5-ylthio, nebo substituované tetrazol-5-ylthio, alkynylové,

alkenylové nebo alkylové skupiny, přičemž zmíněné alkylové nebo alkenylové skupiny jsou nepovinně substituovány halogenem, $-\text{OR}^{15}$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$;

R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a každé nezávisle představuje H, jakýkoliv ze substituentů R^1 a R^2 , nebo R^3 a R^4 brány dohromady představují nasycený nebo nenasyčený C_5 - C_7 fúzovaný kruh s benzenovým kruhem, Kruh III;

R^5 , R^6 a R^7 každé nezávisle představuje H, $-\text{CF}_3$, $-\text{COR}^{15}$, alkylovou nebo arylovou skupinu, přičemž zmíněná alkylová nebo arylová skupina je nepovinně substituována $-\text{OR}^{15}$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{COOR}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{15}$, $-\text{OCOR}^{15}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{16}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$, $\text{OPO}_3\text{R}^{15}$, nebo R^5 je kombinováno s R^6 s cílem reprezentovat $=\text{O}$ nebo $=\text{S}$;

R^8 je vybráno z: H, C_3 až C_4 alkylové, arylové, arylalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové, cykloalkylové, cykloalkylalkylové, substituované alkylové, substituované arylové, substituované arylalkylové, substituované heteroarylové, substituované heteroarylalkylové, substituované cykloalkylové, substituované cykloalkylalkylové skupiny;

substituenty pro skupiny substituované R^8 jsou vybrány z: alkylové, arylové, arylalkylové, cykloalkylové, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{OR}^{18}$, cykloalkylalkylové, halogen, CN, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{18})_2$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ skupiny; za předpokladu, že substituenty $-\text{OR}^{18}$ a $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$ nejsou vázány na uhlík, který je vázán na N ze skupiny $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8$;

každé R^{18} je nezávisle zvoleno z: H, alkylové, arylové, arylalkylové, heteroarylové nebo cykloalkylové skupiny;

R^9 a R^{10} jsou nezávisle zvoleny z: H, alkylové, arylové, arylalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové, cykloalkylové nebo $-\text{CON}(\text{R}^{18})_2$ skupiny, kde R^{18} je stejné jako je definováno výše; a kde substituovatelné skupiny R^9 a R^{10} mohou být substituovány jedním nebo více substituenty vybranými z: alkylové, cykloalkylové, arylalkylové, nebo heteroarylalkylové skupiny; nebo

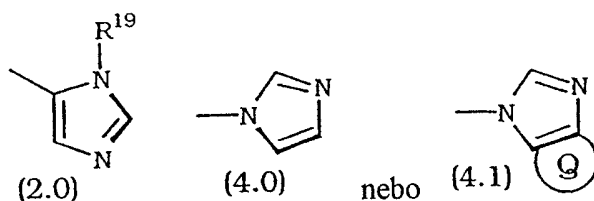
R^9 a R^{10} spolu s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří C_3 až C_6 cykloalkylový kruh;

R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vybrány z: H, alkylové, arylové, arylalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové, cykloalkylové, $-\text{CON}(\text{R}^{18})_2$ - OR^{18} nebo $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$ skupiny; kde R^{18} je stejné jako je definováno výše; za předpokladu, že skupiny $-\text{OR}^{18}$ a $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$ nejsou vázány na atom uhlíku, který sousedí s atomem dusíku; a kde zmíněné substituovatelné skupiny R^{11} a R^{12} mohou být substituovány jedním nebo více

substituenty vybranými z: alkylové, cykloalkylové, arylalkylové, nebo heteroarylalkylové skupiny; nebo

R^{11} a R^{12} spolu, s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří C_3 až C_6 cykloalkylový kruh;

R^{13} je imidazolylový kruh vybraný z:



kde R^{19} je vybráno z: 1) H, 2) alkylové, 3) alkylové, 4) arylové, 5) arylalkylové, 6) substituované arylalkylové skupiny, kde substituenty jsou vybrány z halogenu nebo CN, 7) $-C(aryl)_3$ nebo 8) cykloalkylové skupiny;

zmíněný imidazolylový kruh 2.0 může být substituován jedním nebo dvěma substituenty a zmíněný imidazolový kruh 4.0 může být substituován 1 až 3 substituenty a zmíněný imidazolový kruh 4.1 může být substituován jedním substituentem, přičemž zmíněné nepovinné substituenty pro kruhy 2.0, 4.0 a 4.1 jsou nezávisle vybrány z: $-NHC(O)R^{18}$, $-C(R^{34})_2OR^{35}$, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, F, Cl, Br, alkylové, arylové, arylalkylové, cykloalkylové nebo $-N(R^{18})_2$ skupiny; kde R^{18} je stejné jako bylo definováno výše; kde každé R^{34} je nezávisle vybráno z H nebo alkylové skupiny; kde R^{35} je vybráno z H, $-C(O)OR^{20}$, nebo $-C(O)NHR^{20}$, a R^{20} je stejné jako je definováno níže; Q představuje arylový kruh, cykloalkylový kruh nebo heteroarylový kruh, přičemž Q může být substituováno 1 až 4 substituenty nezávisle vybranými z halogenu, alkylové, arylové, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$ (kde každé R^{18} je nezávisle vybráno), $-OC(O)R^{18}$, nebo $-C(O)N(R^{18})_2$, kde každé R^{18} je nezávisle vybráno, skupiny, a kde R^{18} je stejné jako je definováno výše;

R^{15} je vybráno z: H, alkylové, arylové nebo arylalkylové skupiny;

R^{16} je vybráno z: alkylové nebo arylové skupiny;

R^{20} je vybráno z: alkylové, alkoxylové, arylové, arylalkylové, cykloalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové nebo heterocykloalkylové skupiny;

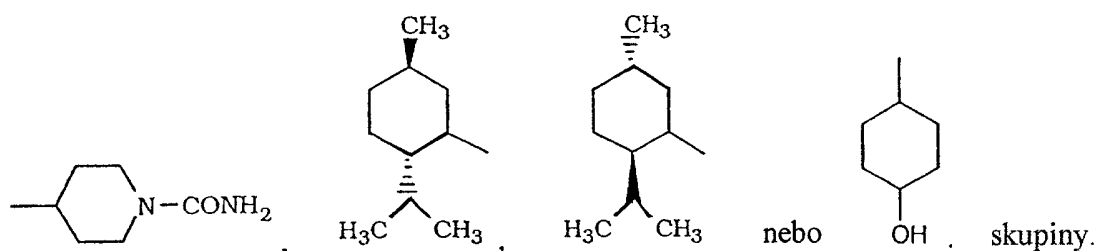
zmíněná skupina R^{20} může být substituována jedním nebo více substituenty vybranými z: halogenu, alkylové, arylové, $-OC(O)R^{18}$, $-OR^{18}$ nebo $-N(R^{18})_2$ skupiny, kde každá skupina R^{18} je stejná nebo různá a kde R^{18} je stejné jako je definováno výše a za předpokladu, že zmíněný nepovinný substituent není vázán na atom uhlíku, který sousedí s atomem kyslíku nebo dusíku;

15. Sloučenina 25.0B podle nároku 14, kde R^8 je H a alkylový řetězec mezi amidovým substituentem $-C(O)NR^8$ a R^{13} je substituován.
16. Sloučenina 25.0B podle nároku 14, kde:
- R^1 až R^4 jsou nezávisle vybrány z H, Br nebo Cl;
 - R^5 až R^7 je H;
 - a, b, c a d jsou uhlíky a R^{20} je vybráno z: alkylové, alkoxylové, aryllové, arylalkylové, cykloalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové nebo heterocykloalkylové skupiny; zmíněná skupina R^{20} může být substituována jedním nebo více substituenty vybranými z: halogenu, alkylové, aryllové, $-OC(O)R^{18}$, $-OR^{18}$ nebo $-N(R^{18})_2$ skupiny, kde každá skupina R^{18} je stejná nebo různá a kde R^{18} je stejné jako je definováno výše, za předpokladu, že zmíněný nepovinný substituent není vázn na atom uhlíku, který sousedí s atomem kyslíku nebo dusíku; nebo
 - a je N a zbývající substituenty b, c a d jsou uhlík, a R^{20} je vybráno z: alkylové, arylalkylové, heterocykloalkylové, aryllové, aryllové substituované halogenem, cykloalkylové, cykloalkylové substituované alkylovou skupinou, nebo cykloalkylové skupiny substituované skupinou $-OH$ za předpokladu, že zmíněný substituent $-OH$ není vázn na uhlík sousedící s atomem kyslíku;
 - A a B jsou H_2 ;
 - n je 0 nebo 1;
 - R^{13} je skupina 2.0 nebo 4.0;
 - R^8 je vybráno z: arylalkylové, substituované arylalkylové, cykloalkylalkylové, substituované cykloalkylalkylové, heteroarylalkylové nebo substituované heterorylalkylové skupiny; a
 - X je CH nebo N;
 - R^9 a R^{10} jsou nezávisle vybrány z: H, alkylové, $-C(O)N(R^{18})_2$ nebo arylalkylové skupiny;
 - R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vybrány z: H, alkylové, substituované aryllové, $-OR^{18}$ skupiny, nebo R^{11} a R^{12} , jsou-li brány dohromady s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří cykloalkylový kruh;
 - R^{32} a R^{33} jsou nezávisle vybrány z: H, $-OR^{18}$, arylalkylové nebo aryllové skupiny;
 - R^{19} je vybráno z: $-C(O)N(R^{18})_2$, alkylové, arylalkylové nebo $-C(aryl)_3$ skupiny; a

- m) zmíněné nepovinné substituenty R^{13} jsou vybrány z: $-N(R^{18})_2$, $-NHC(O)R^{18}$, $-C(R^{34})_2OR^{35}$ nebo alkylové skupiny.

17. Sloučenina podle nároku 16, kde a je N a zbývající substituenty b, c a d jsou uhlík a:

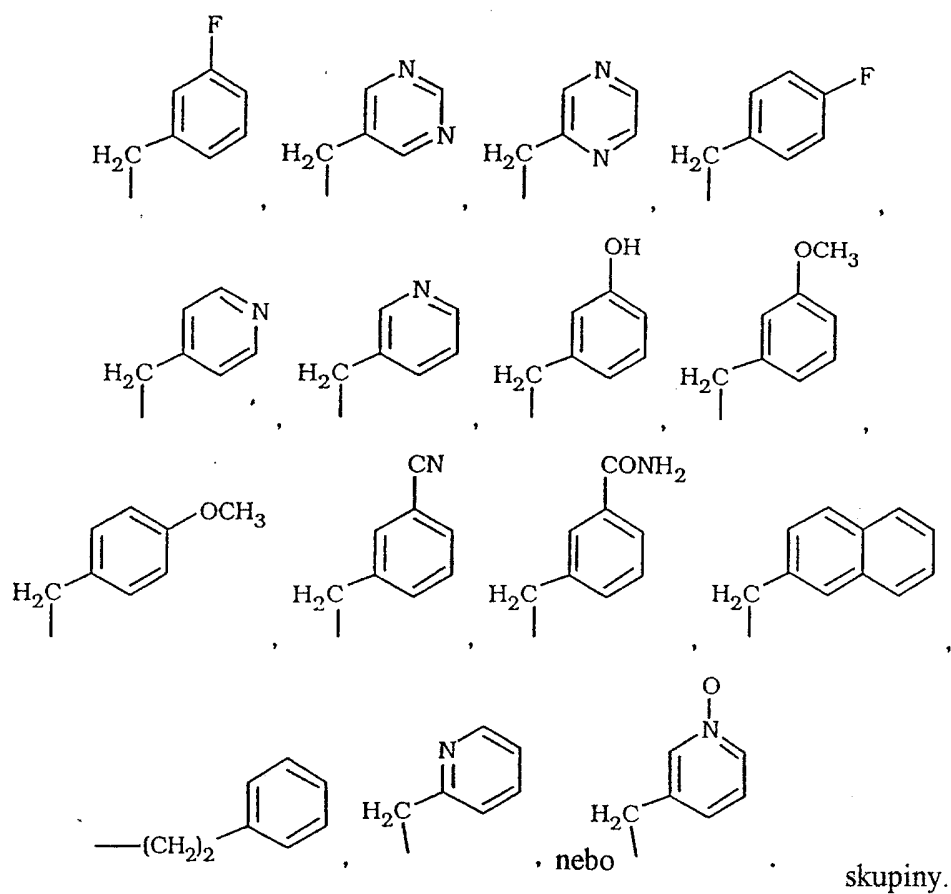
- a) R^8 je vybráno z arylalkylové, cykloalkylalkylové nebo heteroarylalkylové skupiny;
- b) R^9 a R^{10} jsou nezávisle vybrány z: H nebo benzylové skupiny;
- c) R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vybrány z: H, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, benzylové, ethylové, p-chlorfenylové, $-OH$ skupiny nebo R^{11} a R^{12} , jsou-li brány dohromady, s atomem uhlíku, na který jsou vázány, tvoří cyklopropylový kruh;
- d) R^{32} a R^{33} jsou nezávisle vybrány z: H, fenylové, $-OH$ nebo benzylové skupiny;
- e) R^{19} je vybráno z: $-C(O)NH$ -cyklohexylové, $-C(fenyl)_3$, H, methylové nebo ethylové skupiny;
- f) zmíněné nepovinné substituenty R^{13} jsou vybrány z: $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(O)O$ -cyklohexylové, $-CH_2OC(O)O$ -cyklopentylové, ethylové, isopropylové, NH_2 nebo $-NHC(O)CF_3$ skupiny; a
- g) R^{20} je vybráno z: t-butylové, ethylové, benzylové, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CH_3$, n-butylové, n-hexylové, n-oktylové, p-chlorfenylové, cyklohexylové, cyklopentylové



18. Sloučenina podle nároku 17, kde R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{32} , a R^{33} jsou H.

19. Sloučenina podle nároku 17, kde R^8 je vybráno z:

benzylové, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2$ -cyklohexylové, $-CH_2$ -cyklopropylové, $-(CH_2)_2CH_3$,

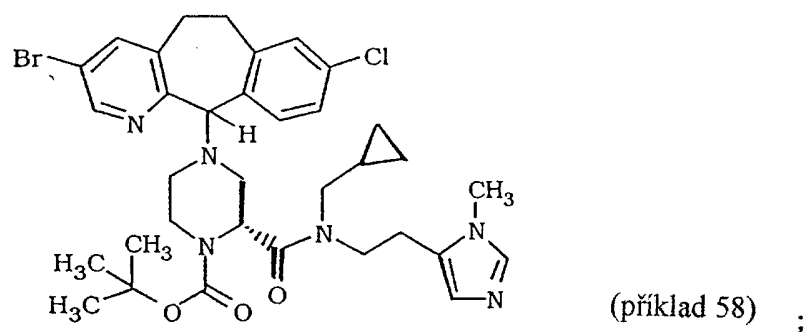
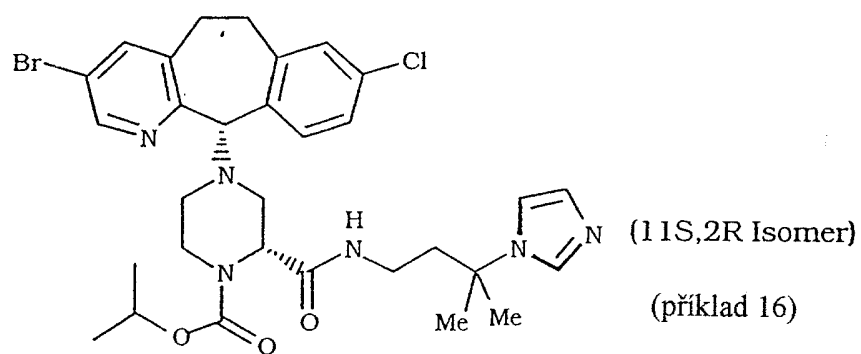
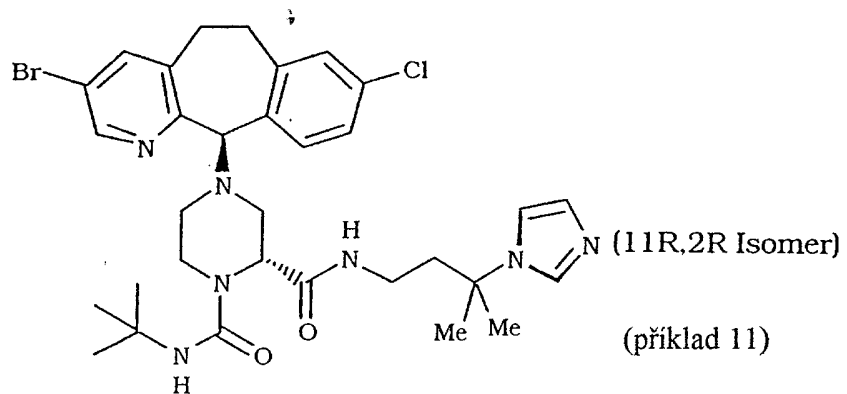


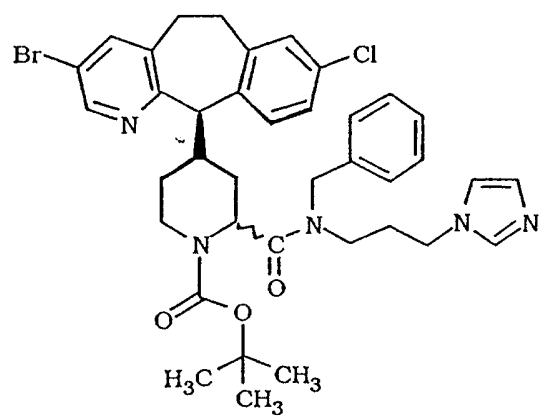
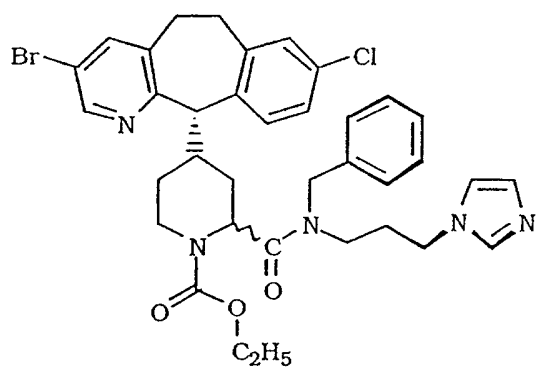
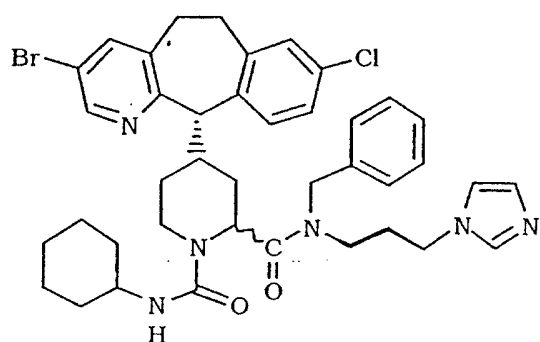
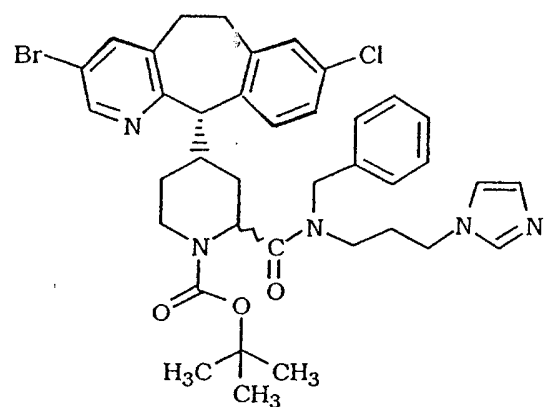
20. Sloučenina podle nároku 19, kde:

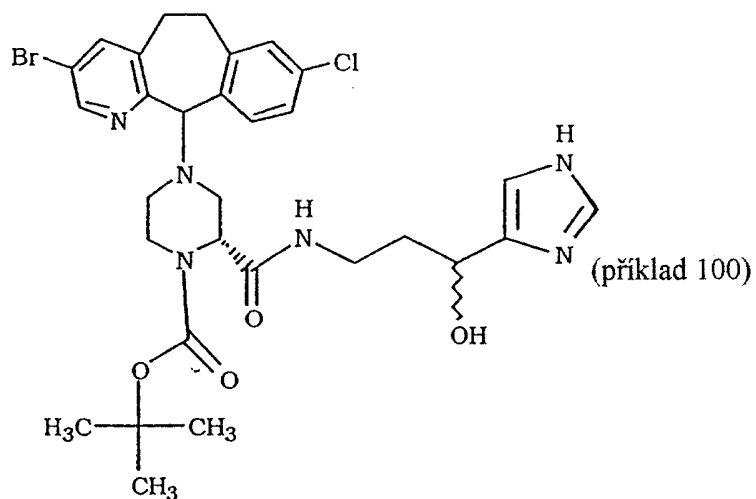
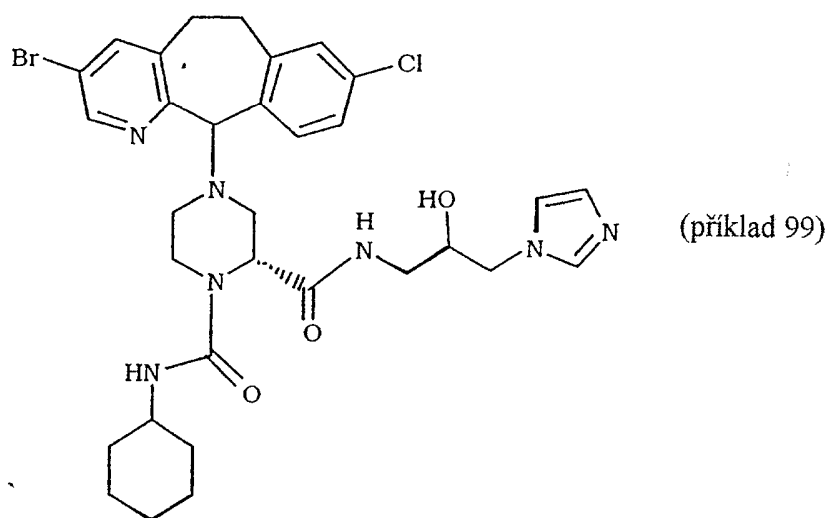
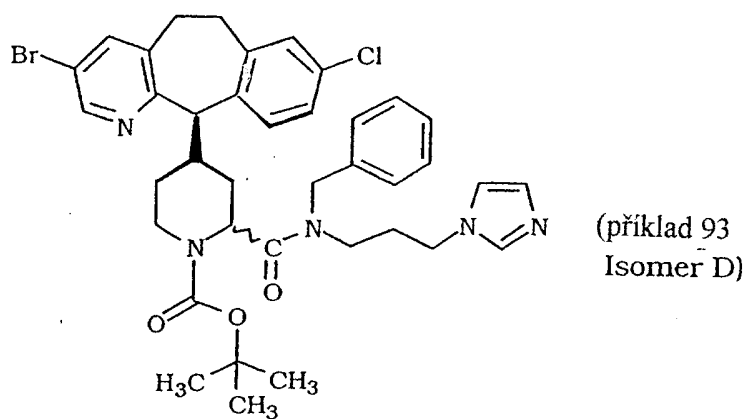
- a) R^8 je vybráno z: benzylové nebo $-\text{CH}_2$ -cyklopropylové skupiny; a
 b) R^{20} je cyklohexylová skupina.

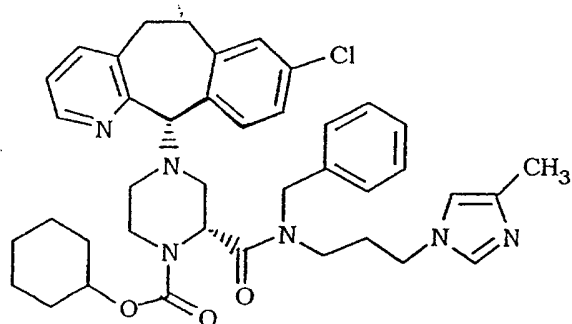
21. Sloučenina podle nároku 20, která je 1) 3-Br-8-Cl-sloučenina, 8-Cl-sloučenina nebo 10-Cl-sloučenina; nebo 2) 3-Br-8-Cl-sloučenina, 8-Cl-sloučenina nebo 10-Cl-sloučenina, kde R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{32} , a R^{33} jsou H.

22. Sloučenina podle nároku 1, která je vybrána z:



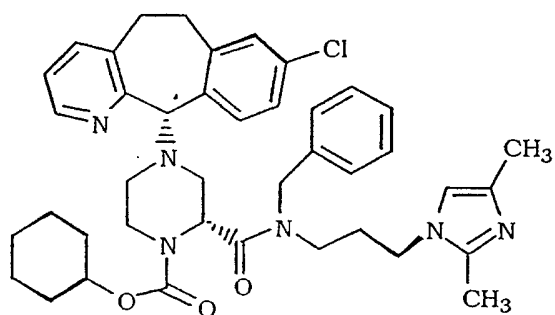






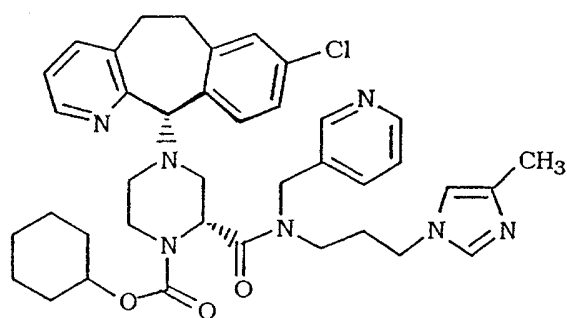
(příklad 225)

;



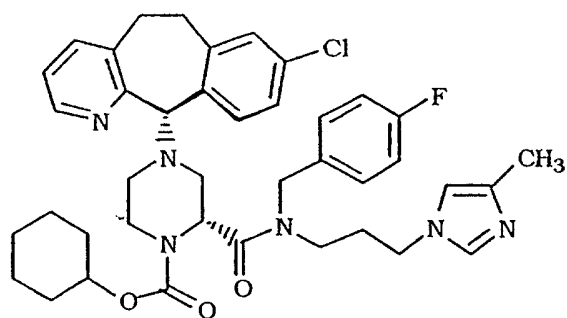
(příklad 226)

;



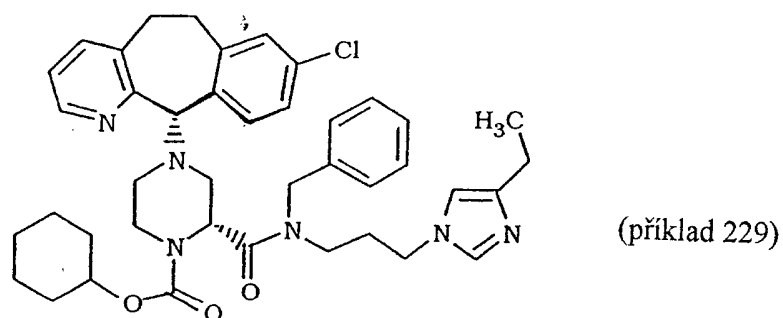
(příklad 227)

;

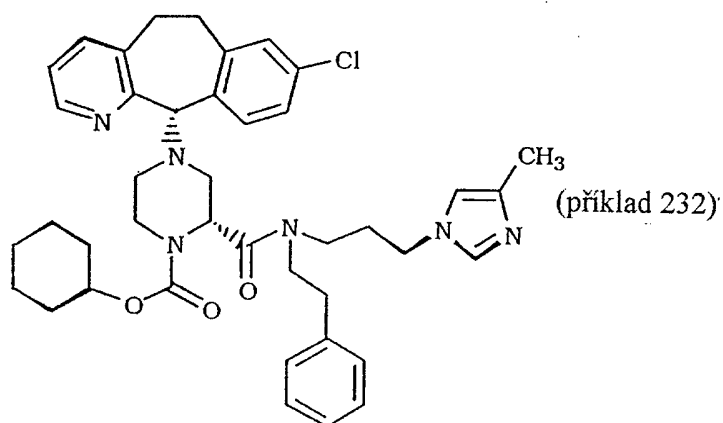


(příklad 228)

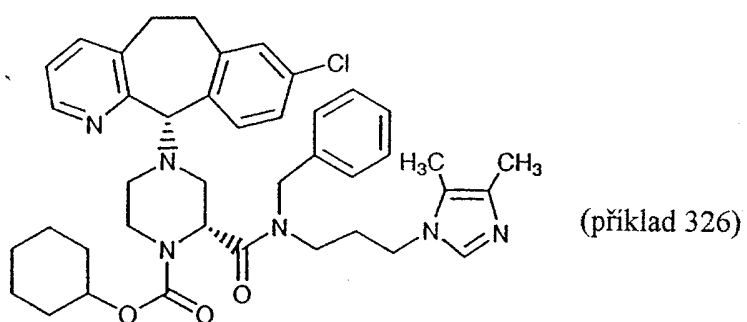
;



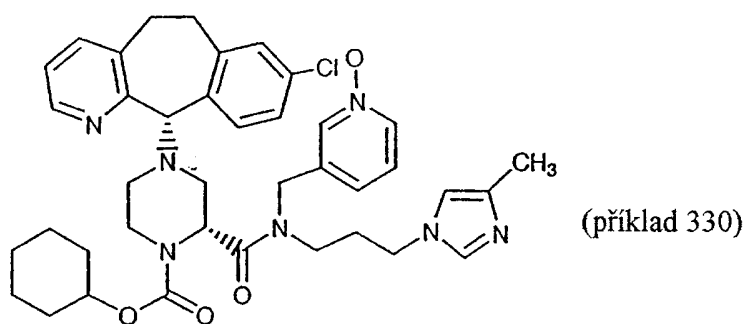
;



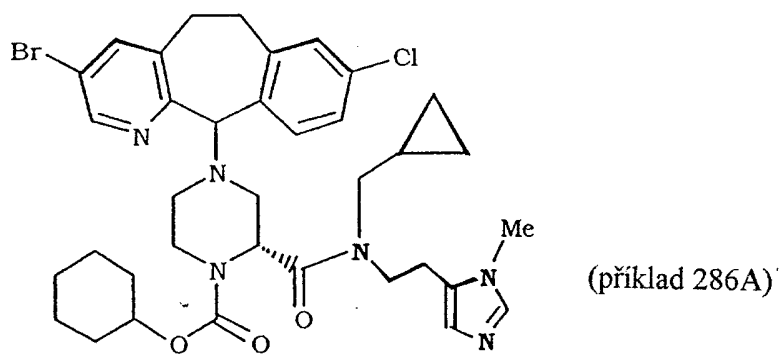
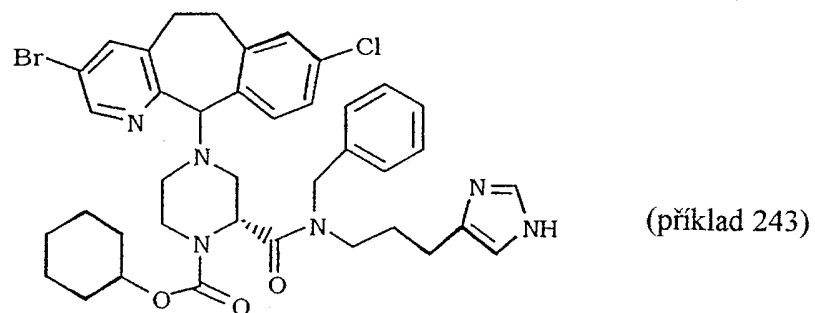
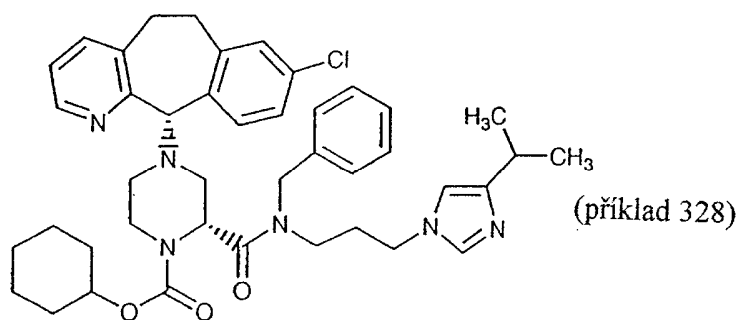
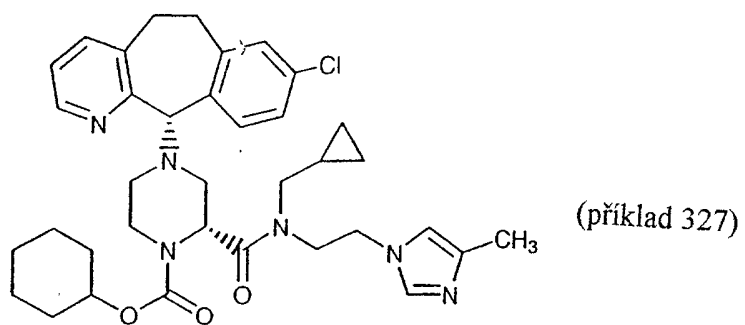
;

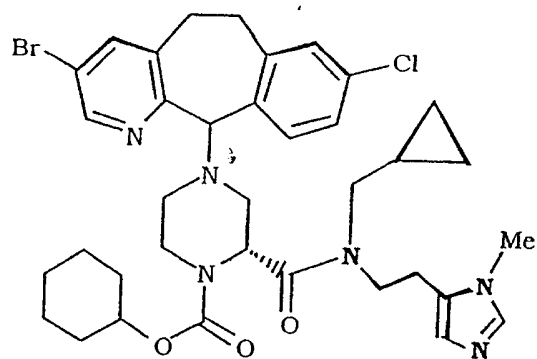


;



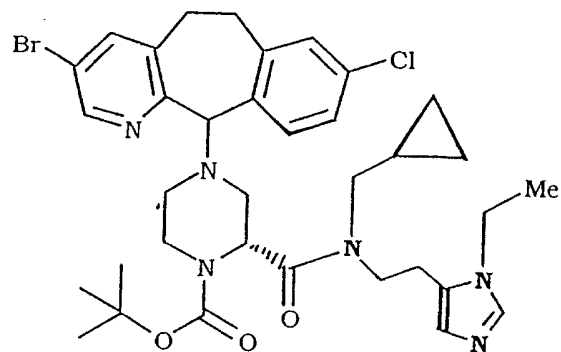
;





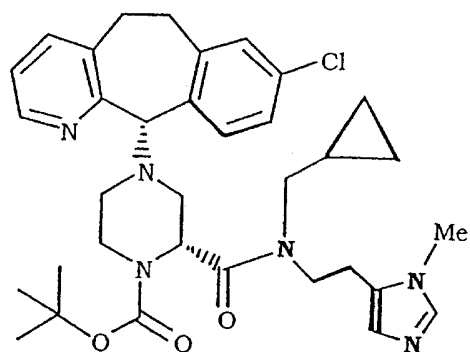
(příklad 286B)

;



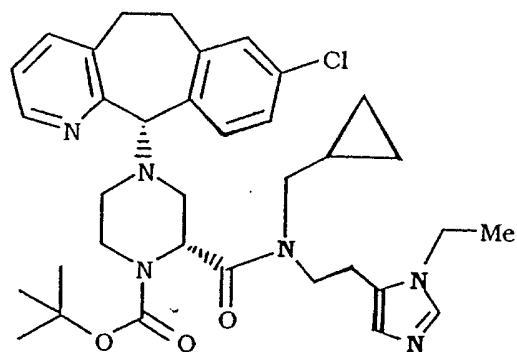
(příklad 304)

;



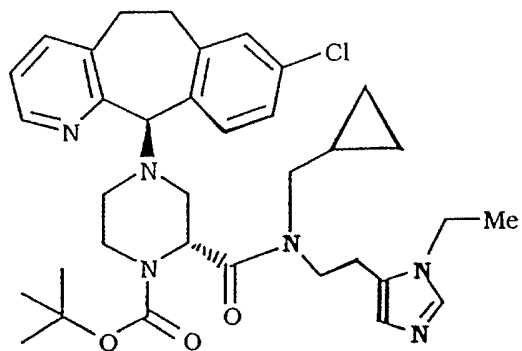
(příklad 306)

;



(příklad 307)

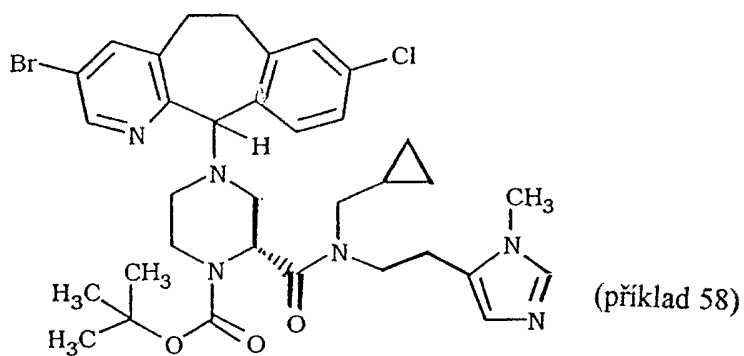
; nebo



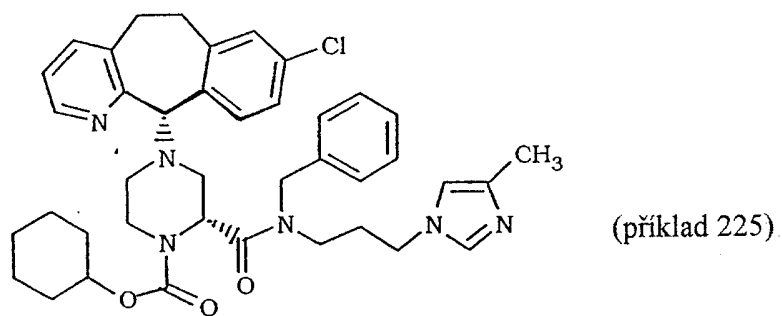
(příklad 308)

13.08.01

23. Sloučenina podle nároku 1, která je vybrána z:

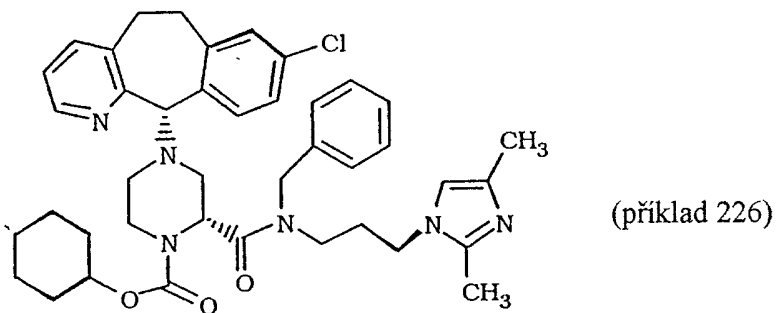


;

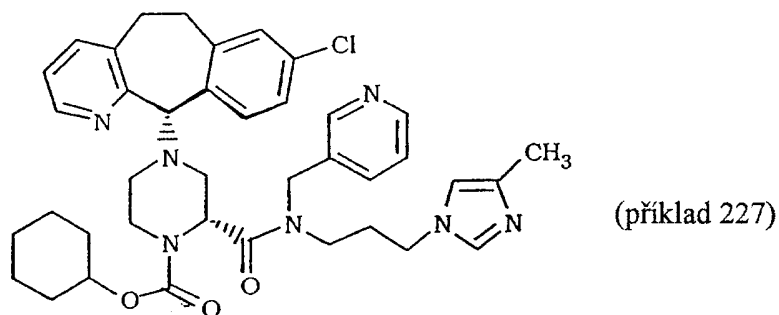


5

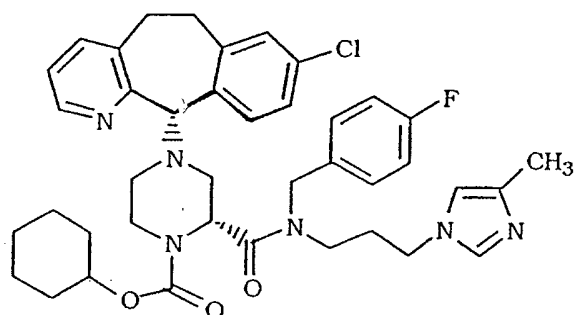
;



;

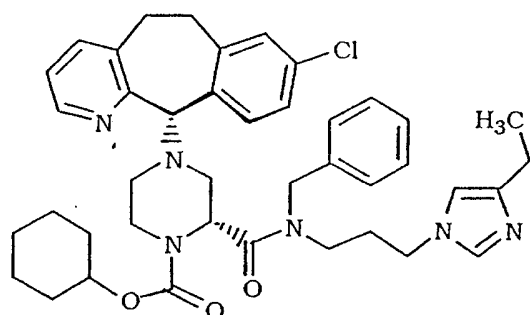


;



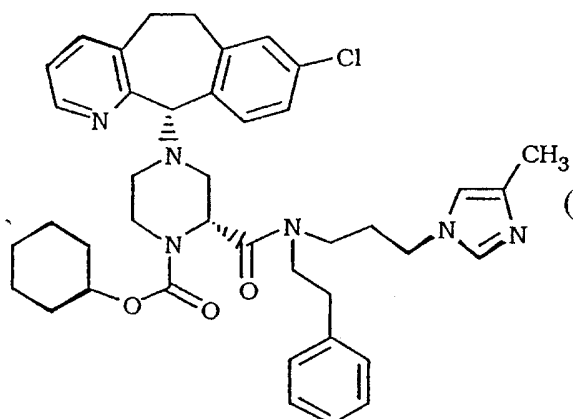
(příklad 228)

;



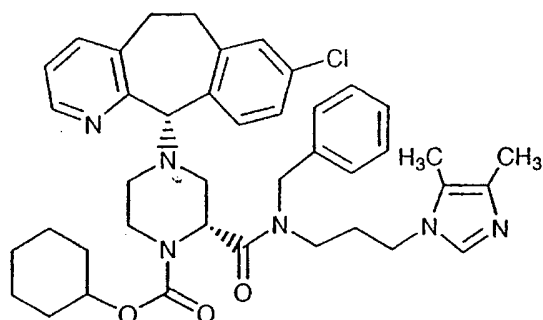
(příklad 229)

;

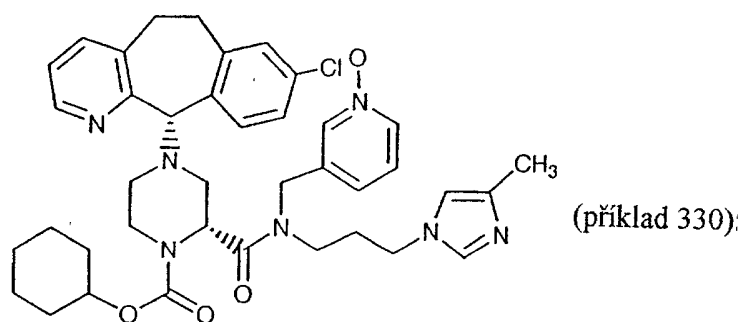


(příklad 232)

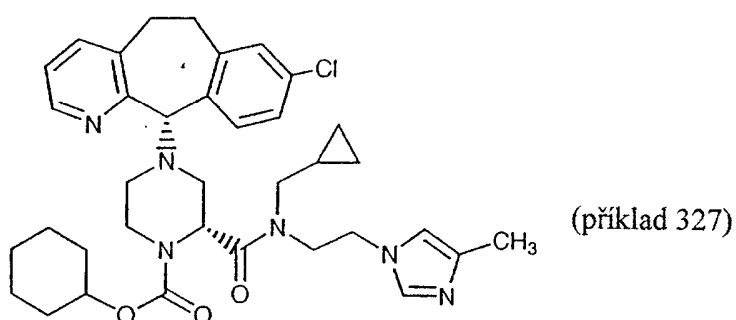
;



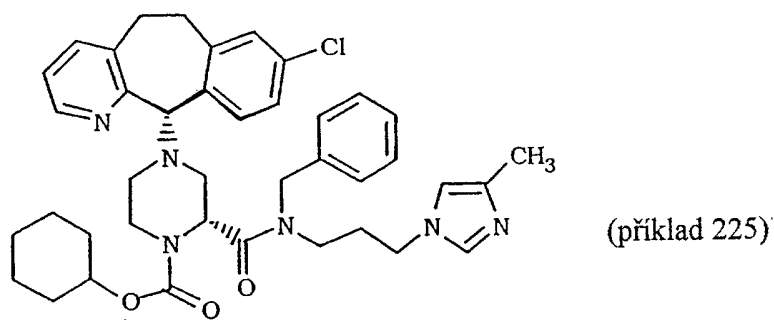
(příklad 326)



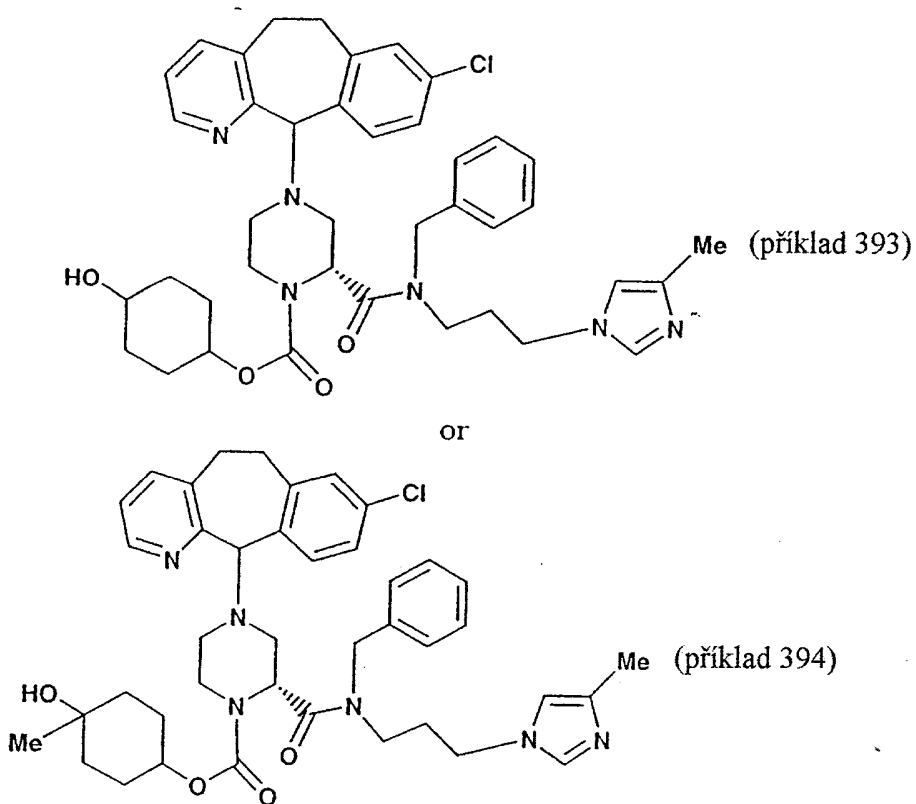
; nebo



24. Sloučenina, která je podle vzorce:



25. Sloučenina, která je podle vzorce



26. Sloučenina podle nároku 1, která je vybrána ze sloučenin z příkladů 1 až 22, 25, 45 až 66, 77, 78 krok B, 79, 80, 82 až 85, 86, 86A, 87 až 97, 99, 100, 102, 112 až 208, 208A, 209, 209A, 210, 210A, 210B, 211 až 220, 220A, 221 až 232, 234B, 234C, 234E, 235 až 254, 286A, 286B, 304 až 308, 310 až 342, 343 až 366, 367 až 373 nebo 375 až 382.
27. Sloučenina, která je vybrána ze sloučenin z příkladů 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 81, 98, 101, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 111, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 299, 300, 301, 302, 303 nebo 309.
28. Způsob ošetření nádorových buněk v y z n a č u j í c í s e tím, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle jakéhokoliv nároku 1 až 27.

29. Způsob podle nároku 28 v y z n a č u j í c í se tím, že ošetřovanými nádorovými buňkami jsou buňky nádoru pankreatu, buňky karcinomu plic, nádorové buňky myeloidní leukémie, buňky thyroideálního folikulárního nádoru, myelodysplastické nádorové buňky, nádorové buňky epidermálního karcinomu, nádorové buňky karcinomu močového měchýře, nádorové buňky tlustého střeva, melanom, buňky nádoru prsu a buňky nádoru prostaty.
30. Způsob ošetření nádorových buněk, kdy Ras protein je aktivován jako výsledek mutace onkogenu na geny jiné než Ras gen, v y z n a č u j í c í se tím, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle jakéhokoli nároku 1 až 27.
31. Způsob inhibování farnesylproteintransferasy v y z n a č u j í c í se tím, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle jakéhokoli nároku 1 až 27.
32. Farmaceutický prostředek k inhibování farnesylproteintransferasy v y z n a č u j í c í se tím, že obsahuje účinné množství sloučeniny podle jakéhokoli nároku 1 až 27 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.
33. Použití sloučeniny podle jakéhokoli nároku 1 až 27 pro výrobu léku k inhibování farnesylproteintransferasy.
34. Použití sloučeniny podle jakéhokoli nároku 1 až 27 pro výrobu léku k ošetření buněk nádoru pankreatu, buněk karcinomu plic, nádorových buněk myeloidní leukémie, buněk thyroideálního folikulárního nádoru, myelodysplastických nádorových buněk, nádorových buněk epidermálního karcinomu, nádorových buněk karcinomu močového měchýře, nádorových buněk tlustého střeva, melanomu, buněk nádoru prsu a buněk nádoru prostaty.
35. Použití sloučeniny podle jakéhokoli nároku 1 až 27 k inhibování farnesylproteintransferasy.
36. Použití sloučeniny podle jakéhokoli nároku 1 až 27 k ošetření buněk nádoru pankreatu, buněk karcinomu plic, nádorových buněk myeloidní leukémie, buněk thyroideálního

13.08.01

folikulárního nádoru, myelodysplastických nádorových buněk, nádorových buněk epidermálního karcinomu, nádorových buněk karcinomu močového měchýře, nádorových buněk tlustého střeva, melanomu, buněk nádoru prsu a buněk nádoru prostaty.