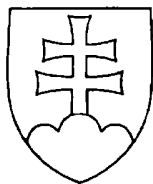


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 20. 7. 2001
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/219 532
60/284 856
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 20. 7. 2000
19. 4. 2001
(33) Krajina alebo regionálna
organizácia priority: US, US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 7. 10. 2003
Vestník ÚPV SR č.: 10/2003
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: PCT/US01/22827
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO02/08226

(11), (21) Číslo dokumentu:

39-2003

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C07D471/00

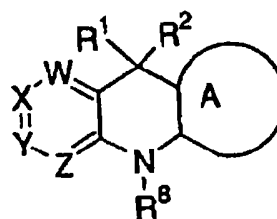
(71) Prihlasovateľ: BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY, Princeton, NJ, US;

(72) Pôvodca: Rodgers James D., Landenberg, PA, US;
Wang Haisheng, Wilmington, DE, US;
Patel Mona, Belle Mead, NJ, US;
Arvanitis Argyrios G., Kennett Square, PA, US;
Cocuzza Anthony J., Wilmington, DE, US;

(74) Zástupca: Tomeš Pavol, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov: Tricyklické zlúčeniny 2-pyridónu použiteľné ako inhibitory reverznej transkriptázy HIV

(57) Anotácia:
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ich stereoizoméne formy, stereoizoméne zmesi alebo farmaceuticky prijateľné soli, ktoré sú účinné ako inhibitory reverznej transkriptázy HIV. Ďalej sú opísané farmaceutické prostriedky a diagnostické súpravy s ich obsahom a ich použitie na liečenie vírusovej infekcie ako analytických štandardov alebo reagentov.



(I)

TRICYKlickÉ ZLÚČENINY 2-PYRIDÓNU POUŽITELNÉ AKO INHIBITORY REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY HIV

Oblasť techniky

Vynález sa všeobecne týka tricyklických zlúčenín pyridónu, ktoré sú použiteľné ako inhibitory reverznej transkriptázy HIV, farmaceutických prostriedkov a diagnostických súprav obsahujúcich tieto zlúčeniny, spôsobov použitia týchto zlúčenín na liečbu vírusovej infekcie alebo ako analytické štandardy alebo reagenty a medziproduktov a spôsobov prípravy týchto tricyklických zlúčenín.

Doterajší stav techniky

S chorobou potlačenej imunity, tzv. syndrómom získanej nedostatočnej imunity (AIDS), sú etiologicky spojené dva rôzne retrovírusy, vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV) typu-1 (HIV-1) alebo typu-2 (HIV-2). HIV-pozitívne osoby sú spočiatku bez príznakov, ale typicky sa u nich vytvára komplex spojený s AIDS (ARC), nasledovaný chorobou AIDS. Postihnuté osoby vykazujú silné potlačenie imunity, ktoré ich robí náchylných na oslabenie a na fatálne končiacu sa príležitostnú infekciu.

Choroba AIDS je dôsledkom vírusu HIV-1 alebo HIV-2 po jeho zložitom vírusom životnom cykle. Životný cyklus vírusovej častice zahŕňa prichytenie vírusovej častice na ľudskú hostiteľskú imunitnú bunku v podobe lymfocytu T-4 pomocou väzby glykoproteínu na povrchu ochranného plášt'a vírusovej častice s glykoproteínom CD4 na lymfocyte. Po pripojení sa vírusová častica zbaví svojej glykoproteínovej ochrannej vrstvy, prenikne do membrány hostiteľskej bunky a obnaží svoju RNA. Proces transkripcie RNA do jednoreťazcovej DNA riadi enzým vírusovej častice, tzv. reverzná transkriptáza. Vírusová RNA sa znehodnotí a vytvorí sa druhý reťazec DNA. Teraz dvojreťazcová DNA sa začlení do génov ľudských buniek a tieto gény sa používajú na reprodukciu

vírusu.

RNA polymeráza prepisuje začlenenú vírusovú DNA do vírusovej mRNA. Dochádza k translácii vírusovej RNA do prekursorového gag-pol fúzneho glykoproteínu. Polyproteín sa potom štiepi proteázovým enzýmom HIV s cieľom poskytnúť zrelé vírusové proteíny. Proteáza HIV teda zodpovedá za reguláciu kaskády štiepenia, ktorá vedie k dozrievaniu vírusovej častice na vírus, ktorý je schopný plnej infekčnosti.

Typická odpoveď imunitného systému človeka, zabíjanie napadajúcich vírusových častíc, je oslabená, pretože vírus infikuje a zabíja T bunky imunitného systému. Navyše vírusová reverzná transkriptáza, enzým používaný na tvorbu nových vírusových častíc, nie je úplne špecifický a spôsobuje chyby transkripcie, ktoré sa prejavia stále sa meniacimi glykoproteínmi na povrchu vírusového ochranného plášt'a. Táto nedostatočná špecifickosť znižuje efektivitu imunitného systému, pretože protilátky vytvorené konkrétne proti jednému glykoproteínu môžu byť neužitočné proti druhému, a preto sa znižuje počet protilátok vhodných na boj proti vírusu. Vírus pokračuje v reprodukcii, zatiaľ čo imunitný systém slabne. Vo väčšine prípadov bez terapeutického zásahu spôsobí HIV oslabenie imunitného systému hostiteľa, čo dovoľí vznik príležitostných infekcií. Bez podania protivírusových látok, imunomodulátorov alebo obidvoch môže nasledovať smrť.

V životnom cykle HIV existujú aspoň tri kritické body, ktoré boli stanovené ako možné ciele pre protivírusové liečivá: (1) počiatočné prichytenie vírusovej častice na miesto lymfocytu T-4 alebo makrofágu, (2) transkripcia vírusovej RNA do vírusovej DNA (reverznou transkriptázou, RT) a (3) spracovanie gag-pol proteínu proteázou HIV.

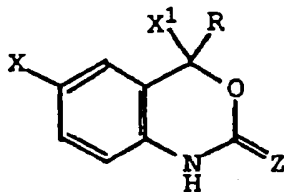
Inhibíciu vírusu v druhom kritickom bode, procese transkripcie vírusovej RNA do vírusovej DNA, poskytlo veľa súčasných liečebných postupov používaných na liečbu AIDS. K transkripcii musí dôjsť, aby sa vírusová častica

mohla reprodukovať, pretože gény vírusovej častice sú zakódované v RNA a hostiteľská bunka prepisuje iba DNA. Zavedením liekov, ktoré bránia reverznej transkriptáze dokončiť vytvorenie vírusovej DNA, je možné zastaviť replikáciu HIV-1.

Na liečbu AIDS bolo vyvinutých veľa zlúčenín, ktoré zasahujú do replikácie vírusu. Napríklad analógy nukleozidov, ako napr. 3'-azido-3'-deoxytimidín (AZT), 2',3'-dideoxycytidín (ddC), 2',3'-dideoxytymidín (d4T), 2',3'-dideoxyinózín (ddI) a 2',3'-dideoxy-3'-tiacytidín (3TC), sa v určitých prípadoch ukázali ako pomerne účinné pri zastavení replikácie HIV vo fáze reverznej transkriptázy (RT).

Pole výskumu je aktívne v oblasti objavovania nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy HIV (NNRTI). Napríklad sa zistilo, že určité benzoxazinóny a chinazolinóny sú účinné pri inhibícii reverznej transkriptázy HIV, prevencii alebo liečbe infekcie spôsobenej HIV a liečbe AIDS.

Patent U.S. 5 874 430 opisuje benzoxazinónové nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy na liečbu HIV. Patent U.S. 5 519 021 opisuje nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, ktorými sú benzoxazinóny všeobecného vzorca:

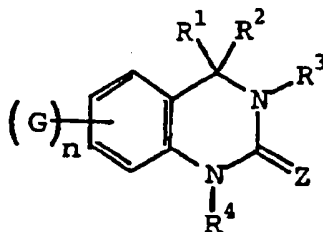


kde

X predstavuje atóm halogénu a

Z môže predstavovať atóm kyslíka.

EP 0 530 994 a WO 93/04047 opisujú inhibítory reverznej transkriptázy, ktorými sú chinazolinóny všeobecného vzorca A:



(A)

kde

G predstavuje rôzne skupiny,

R³ a R⁴ môžu predstavovať atóm vodíka,

Z môže predstavovať atóm kyslíka,

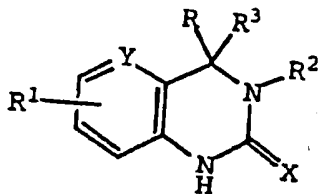
R² môže predstavovať nesubstituovaný alkyl, nesubstituovaný alkenyl, nesubstituovaný alkynyl, nesubstituovaný cykloalkyl, nesubstituovaný heterocyklus, prípadne substituovaný aryl a

R¹ môže predstavovať rôzne skupiny zahŕňajúce substituované alkyly.

WO 95/12583 tiež opisuje inhibítory reverznej transkriptázy všeobecného vzorca A. V tejto publikácii predstavuje G rôzne skupiny, R³ a R⁴ môžu predstavovať atóm vodíka, Z môže predstavovať atóm kyslíka, R² predstavuje substituovaný alkenyl alebo substituovaný alkynyl a R¹ predstavuje cykloalkyl, alkynyl, alkenyl alebo kyanoskupinu. WO 95/13273 znázorňuje asymetrickú syntézu jednej zo zlúčenín podľa WO 95/12583, (S)-(-)-6-chlór-4-cyklopropyl-3,4-dihydro-4-[(2-pyridyl)etynyl]-2-(1H)-chinazolinón.

Syntetické postupy na výrobu chinazolinónov, ako sú opísané vyššie, sú podrobne uvedené v nasledujúcich referenciách: Houpis et al., Tetr. Lett., 35 (37), 6811 - 6814 (1994); Tucker et al., J. Med. Chem., 37, 2437 - 2444 (1994); a Huffman et al., J. Org. Chem., 60, 1590 - 1594 (1995).

DE 4 320 347 znázorňuje chinazolinóny všeobecného vzorca:



kde

R predstavuje fenyl, karbocyklický kruh alebo heterocyklický kruh.

Zlúčeniny tohto druhu sa nepovažujú za súčasť tohto vynálezu.

Napriek súčasnému úspechu inhibítorov reverznej transkriptázy sa zistilo, že sa pacienti infikovaní HIV môžu stať odolnými voči danému inhibítoru. Je teda rozhodne potrebné vyvíjať ďalšie inhibítory na ďalší boj s HIV infekciou.

Podstata vynálezu

Jedným predmetom tohto vynálezu je teda poskytnúť nové inhibítory reverznej transkriptázy.

Ďalším predmetom tohto vynálezu je poskytnúť nový spôsob liečby infekcie HIV, ktorý obsahuje podanie terapeuticky účinného množstva aspoň jednej zo zlúčenín podľa tohto vynálezu, vrátane jej farmaceuticky prijateľnej soli, hostiteľovi v prípade potreby takejto liečby.

Ďalším predmetom tohto vynálezu je poskytnúť nový spôsob liečby infekcie HIV, ktorý obsahuje podanie terapeuticky účinnej kombinácie (a) jednej zo zlúčenín podľa tohto vynálezu a (b) jednej alebo viacerých zlúčenín vybraných zo skupiny pozostávajúcej z inhibítorov reverznej transkriptázy HIV a inhibítorov proteázy HIV hostiteľovi v prípade potreby.

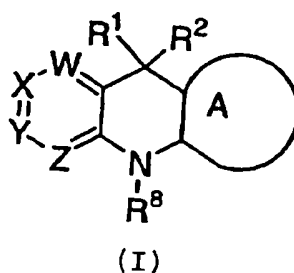
Ďalším predmetom tohto vynálezu je poskytnúť farmaceutické

prostriedky s účinkom inhibície reverznej transkriptázy, ktoré obsahujú farmaceuticky prijateľnú nosnú látku a terapeuticky účinné množstvo aspoň jednej zo zlúčenín podľa tohto vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnú formu soli.

Ďalším predmetom tohto vynálezu je poskytnúť nové tricyklické zlúčeniny 2-pyridónu na použitie pri liečbe.

Ďalším predmetom tohto vynálezu je poskytnúť použitie tricyklických zlúčenín 2-pyridónu na výrobu liekov na liečbu HIV infekcie.

Tieto a ďalšie predmety, ktoré vyjdú najavo počas nasledujúceho podrobného opisu, sa dosiahli objavom vynálezcov, že zlúčeniny všeobecného vzorca I:



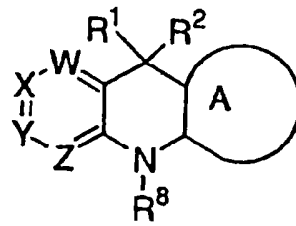
kde

R^1 , R^2 , R^8 , A, W, X, Y a Z sú definované nižšie,

vrátane akejkoľvek ich stereoizomérskej formy, zmesi stereoizomérnych foriem, foriem komplexov, proliečiv alebo farmaceuticky prijateľných foriem solí, sú účinné inhibítory reverznej transkriptázy.

Príklady uskutočnenia vynálezu

[1] V uskutočnení teda tento vynález poskytuje novú zlúčeninu všeobecného vzorca I:



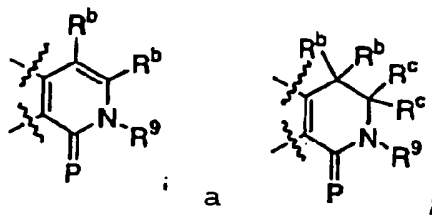
(I)

(I)

alebo jej stereoizomérnu formu alebo zmes stereoizomérnych foriem alebo farmaceuticky prijateľnú formu soli,

kde

A predstavuje cyklický kruh, ktorý sa vyberá z:



P predstavuje atóm kyslíka alebo síry;

R^b pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, F, Cl, Br, I, skupinu -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl, C_{1-4} alkyl-O- alebo C_{1-4} alkyl-NH-, NH_2 ;

R^c pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl a C_{1-4} alkynyl;

W predstavuje atóm N alebo skupinu CR^3 ;

X predstavuje atóm N alebo skupinu CR^{3a} ;

Y predstavuje atóm N alebo skupinu CR^{3b};

Z predstavuje atóm N alebo skupinu CR^{3c};

za predpokladu, že ak dva z W, X, Y a Z predstavujú atóm N, potom zvyšné predstavujú niečo iné ako atóm N;

R¹ sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej C₁₋₄ alkyl substituovaný 0 - 9 atómami halogénu, cyklopropylovú skupinu, hydroxymetylovú skupinu a kyanoskupinu;

R² sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 3 skupinami R^{3f}, C₁₋₆ alkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R⁴, C₂₋₆ halogénalkyl, C₂₋₅ alkenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R⁴, C₂₋₅ alkynyl substituovaný 0 - 1 skupinou R⁴, C₃₋₆ cykloalkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d}, fenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} a 3 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d};

R³ sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C₁₋₄ alkyl, -OH, C₁₋₄ alkoxykupinu, OCF₃, CF₃, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_tNR⁵R^{5a}, -NO₂, -CN, -C(O)R⁶, -(CH₂)_tNHC(O)R⁷, -(CH₂)_tNHC(O)NR⁵R^{5a}, -NH₂SO₂R¹⁰, -S-C₁₋₄ alkyl, -S(O)C₁₋₄ alkyl, -S(O)₂C₁₋₄ alkyl, -SO₂NR⁵R^{5a} a 5 - 6-členný heteroaromatický kruh obsahujúci 1 - 4 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S;

R^{3a} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C₁₋₄ alkyl, -OH, C₁₋₄ alkoxykupinu, OCF₃, CF₃, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_tNR⁵R^{5a}, -NO₂, -CN, -C(O)R⁶, -(CH₂)_tNHC(O)R⁷, -(CH₂)_tNHC(O)NR⁵R^{5a}, -NH₂SO₂R¹⁰, -S-C₁₋₄ alkyl, -S(O)C₁₋₄ alkyl, -S(O)₂C₁₋₄ alkyl, -SO₂NR⁵R^{5a} a 5 - 6-členný heteroaromatický kruh obsahujúci 1 - 4 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S;

prípadne R³ a R^{3a} spoločne tvoria -OCH₂O- skupinu;

R^{3b} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy skupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$ a $-SO_2NR^5R^{5a}$;

prípadne R^{3a} a R^{3b} spoločne tvoria $-OCH_2O-$ skupinu;

R^{3c} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy skupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$ a $-SO_2NR^5R^{5a}$;

prípadne R^{3b} a R^{3c} spoločne tvoria $-OCH_2O-$ skupinu;

R^{3d} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy skupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$ a $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3e} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy skupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$ a $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3f} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, $-CN$, $-OH$, $-O-R^{11}$, OCF_3 , $-O(CO)-R^{13}$, $-OS(O)_2C_{1-4}$ alkyl, $-NR^{12}R^{12a}$, $-C(O)R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NHSO_2R^{10}$ a $-SO_2NR^{12}R^{12a}$;

R^4 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} alkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , C_{3-10} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , fenyl substituovaný 0 - 5 skupinami R^{3e} a 5 - 10-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} ;

R^5 a R^{5a} sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej H a C_{1-4} alkyl;

prípadne sa R^5 a R^{5a} spolu s atómom dusíka, ku ktorému sa pripájajú, spájajú a vytvoria 5 - 6-členný kruh obsahujúci 0 - 1 atóm kyslíka alebo dusíka;

R^6 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy skupinu a NR^5R^{5a} ;

R^7 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-3} alkyl a C_{1-3} alkoxy skupinu;

R^8 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, (C_{1-6} alkyl)karbonyl, C_{1-6} alkoxy skupinu, (C_{1-4} alkoxy)karbonyl, C_{6-10} aryloxy skupinu, (C_{6-10} aryl)oxykarbonyl, (C_{6-10} aryl)metylkarbonyl, (C_{1-4} alkyl)karbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)karbonyl, C_{6-10} arylkarbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)karbonyl, C_{1-6} alkylaminokarbonyl, fenylaminokarbonyl, fenyl(C_{1-4} alkoxy)karbonyl a $NR^5R^{5a}(C_{1-6}$ alkyl)karbonyl;

R^9 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl, (C_{1-6} alkyl)karbonyl, C_{1-6} alkoxy skupinu, (C_{1-4} alkoxy)karbonyl, C_{6-10} aryloxy skupinu, (C_{6-10} aryl)oxykarbonyl, (C_{6-10} aryl)metylkarbonyl, (C_{1-4} alkyl)karbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)karbonyl, C_{6-10} arylkarbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)karbonyl, C_{1-6} alkylaminokarbonyl, fenylaminokarbonyl, fenyl(C_{1-4} alkoxy)karbonyl a $NR^5R^{5a}(C_{1-6}$ alkyl)karbonyl;

R^{10} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej C_{1-4} alkyl a fenyl;

R^{11} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogénalkyl, C_{1-6} alkyl substituovaný C_{3-6} cykloalkylom substituovaným 0 - 2 skupinami R^{3e} , C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} ;

R^{12} a R^{12a} sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituovaný C_{3-6} cykloalkylom substituovaným 0 - 2 skupinami R^{3e} a C_{3-6} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} ;

prípadne sa R^{12} a R^{12a} môžu spojiť a vytvoriť 4 - 7-členný heterocyklický kruh;

R^{13} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogénalkyl, C_{1-6} alkoxy skupinu, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $-O-C_{2-6}$ alkenyl, $-O-C_{2-6}$ alkynyl, $NR^{12}R^{12a}$, C_{3-6} karbocyklus a $-O-C_{3-6}$ karbocyklus a

t sa vyberá z 0 a 1.

[2] V uprednostňovanom uskutočnení poskytuje tento vynález zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde:

R^2 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 3 skupinami R^{3f} , C_{1-5} alkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , C_{2-5} alkenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , C_{2-5} alkynyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^4 , C_{3-6} cykloalkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} , fenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} a 3 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} , pričom heterocyklický systém sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-oxazolyl, 2-tiazolyl, 4-izoxazolyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl a 1,3-dioxanyl;

R^3 a R^{3a} pri každom výskyte sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy skupinu, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a} , NO_2 , $-CN$, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, $NHC(O)NR^5R^{5a}$ a 5 - 6-členný heteroaromatický kruh obsahujúci 1 - 4 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S;

prípadne R^3 a R^{3a} spoločne spoločne tvoria $-OCH_2O-$ skupinu;

R^{3b} a R^{3c} pri každom výskyte sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy skupinu, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a} , NO_2 , $-CN$, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$ a $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

prípadne R^3 a R^{3a} spoločne tvoria $-OCH_2O-$ skupinu;

R^4 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, Cl, F, C_{1-4} alkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , C_{3-6} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , fenyl substituovaný 0 - 5 skupinami R^{3e} a 5 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} ;

R^5 a R^{5a} sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, CH_3 a C_2H_5 ;

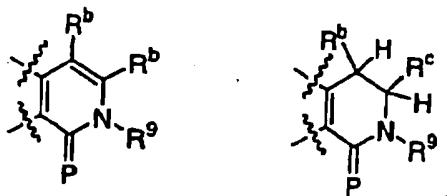
R^6 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, OH, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 a NR^5R^{5a} ;

R^7 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , OC_2H_5 a $OCH(CH_3)_2$.

[3] V inom uprednostňovanom uskutočnení poskytuje tento vynález zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde:

P predstavuje atóm kyslíka;

Kruh A predstavuje:



alebo

R^b pri každom výskyte sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, F, Cl, Br, C_{1-4} alkyl, $-CN$, C_{1-4} alkyl-NH-, NH_2 ;

R^c sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H a metyl;

W predstavuje skupinu CR^3 ;

X predstavuje skupinu CR^{3a} ;

Y predstavuje skupinu CR^{3b} ;

Z predstavuje skupinu CR^{3c} ;

R^1 sa vyberá zo skupiny CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F a cyklopropyl;

R^2 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 3 skupinami R^{3f} , C_{1-3} alkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , C_{2-3} alkenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , C_{2-3} alkinyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^4 a C_{3-6} cykloalkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} ;

R^3 , R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} pri každom výskyte sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-3} alkyl, OH, C_{1-3} alkoxy skupinu, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a} , NO_2 , -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$ a $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

prípadne R^3 a R^{3a} spolu tvoria -OCH₂O- skupinu;

R^{3e} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy skupinu, OCF_3 , F, Cl, $-NR^5R^{5a}$, $-C(O)R^6$ a $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3f} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, -CN, -OH, -O- R^{11} , -O(CO)- R^{13} , -SR¹¹, -S(O)R¹¹ -S(O)₂R¹¹ a -NR¹²R^{12a};

R^4 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, Cl, F, C_{1-4} alkyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , C_{3-5} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , fenyl

substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} a 5 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , pričom heterocyklický systém sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-oxazolyl, 2-tiazolyl, 4-izoxazolyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl a 1,3-dioxanyl;

R^5 a R^{5a} sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, CH_3 a C_2H_5 ;

R^6 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, OH, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 a NR^5R^{5a} ;

R^7 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 a OC_2H_5 ;

R^8 predstavuje atóm vodíka;

R^9 predstavuje atóm vodíka, metyl, etyl, propyl a i-propyl;

R^{11} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, terc-butyl a C_{3-6} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , pričom C_{3-6} karbocyklus sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a fenyl a

R^{12} a R^{13} sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, terc-butyl a C_{3-6} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , pričom C_{3-6} karbocyklus sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a fenyl.

[4] V inom uprednostňovanom uskutočnení poskytuje tento vynález zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde:

R^2 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 3 skupinami R^{3f} ,

C_{1-3} alkyl substituovaný 1 skupinou R^4 , C_{2-3} alkenyl substituovaný 1 skupinou R^4 a C_{2-3} alkinyl substituovaný 1 skupinou R^4 ;

R^3 , R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} pri každom výskyte sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-3} alkyl, OH, C_{1-3} alkoxy skupinu, F, Cl, NR^5R^{5a} , NO_2 , -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$ a $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

pripadne R^3 a R^{3a} spoločne tvoria $-OCH_2O-$ skupinu;

R^{3e} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej CH_3 , $-OH$, OCH_3 , OCF_3 , OCF_3 , F, Cl a $-NR^5R^{5a}$;

R^{3f} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, $-OH$, $-CN$, $-O-R^{11}$, $-O(CO)-R^{13}$, $-NR^{12}R^{12a}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$ a $-OS(O)_2$ metyl;

R^4 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , cyklopropyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , 1-metyl-cyklopropyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , cyklobutyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , fenylyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} a 5 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , pričom heterocyklický systém sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl a 1,3-dioxanyl;

R^5 a R^{5a} sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, CH_3 a C_2H_5 ;

R^6 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, OH, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 a NR^5R^{5a} ;

R^7 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 a OC_2H_5 a

R^9 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H a metyl.

[5] V inom uprednostňovanom uskutočnení poskytuje tento vynález zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde:

R^2 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3f} , metyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , etyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , propyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , etenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 1-propenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 2-propenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , etinyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 1-propinyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 2-propinyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 a cyklopropyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3d} ;

R^{3e} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej CH_3 , $-OH$, OCH_3 , OCF_3 , F , Cl a $-NR^5R^{5a}$;

R^4 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej H , Cl , F , CH_3 , CH_2CH_3 , cyklopropyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , 1-metyl-cyklopropyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , cyklobutyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , fenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} a 5 - 6 členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O , N a S , substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , pričom heterocyklický systém sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl a 1,3-dioxanyl;

R^5 a R^{5a} sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H , CH_3 a C_2H_5 ;

R^6 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H , OH , CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 a NR^5R^{5a} ;

R^7 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 a OC_2H_5 ;

R^8 predstavuje atóm vodíka.

[6] V inom uprednostňovanom uskutočnení poskytuje tento vynález zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde:

R^1 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, cyklopropyl, CF_3 , CF_2CH_3 , $-CN$ a hydroxymetyl;

R^2 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3f} , metyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , etyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , propyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^4 , etenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 1-propenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 2-propenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , etinyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 1-propinyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 ;

R^3 , R^{3b} a R^{3c} predstavujú atóm vodíka;

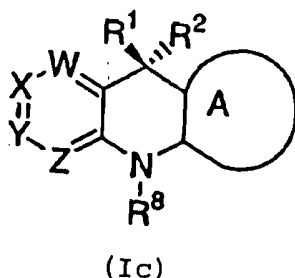
R^{3e} predstavuje skupinu CH_3 ;

R^{3f} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, $-CN$, $-OH$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$ a $-NR^{12}R^{12a}$;

R^4 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, cyklopropyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} a 5 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , pričom heterocyklický systém sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl a 1,3-dioxanyl;

R^{12} a R^{12a} sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, metyl, etyl, propyl, i-propyl a C_{3-6} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , pričom tento C_{3-6} karbocyklus predstavuje cyklopropyl.

[7] Uprednostňované zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú také zlúčeniny, ktoré majú všeobecný vzorec Ic:



[8] Uprednostňované zlúčeniny podľa tohto vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa vyberá zo zlúčenín zobrazených v tabuľke 1.

7-fluór-2-metyl-5-[(6-metyl-2-pyridinyl)metyl]-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(2-cyklopropyletynyl)-7-fluór-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-propyl-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-butyl-7-fluór-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(4-fluórfenylmetyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(2-pyridylmetyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(izopropyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(3-pyridylmetyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(4-pyridylmetyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(3-propinyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(2-pyridyletynyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-[2-(2-pyridyl)etyl]-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

3-chlór-7-fluór-5-propyl-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(3-propenyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(2-cyklopropyletyl)-7-fluór-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(etynyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(2-etoxyetyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-butyl-7-chlór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(2-pyridylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-

1(2H)-ón;

7-chlór-5-(2-cyklopropyletyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-cyklopropyletynyl-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(N-cyklopropylaminometyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-hydroxymetyl-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-3-metyl-5-(2-pyridylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(2-cyklopropyletyl)-3-metyl-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(n-propoxymetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(i-propoxymetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(2-metoxyletyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(i-propylaminometyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(N-metyl-N-i-propylaminometyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(cyklopropylaminometyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(n-propylaminometyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(cyklobutylaminometyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(cyklobutylaminometyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(i-butylaminometyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(i-propoxymetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-kyano-5-(n-butyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-kyano-5-(i-propoxymetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(cyklopropylsulfanylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(cyklopropánsulfinylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(terc-butylsulfinylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(metylsulfanylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(etylsulfanylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(i-propylsulfanylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(i-propylsulfanylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(terc-butylsulfanylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(cyklopropylmetoxymetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(cyklobutoxymetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(cyklobutoxymetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(cyklopropylmetoxymetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-3-metyl-5-(i-propoxymetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-3-metyl-5-(n-butyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-kyano-3-metyl-5-(n-butyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-2-metyl-5-(i-propoxymetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

3,7-dichlór-5-(n-butyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

4,7-dichlór-5-(n-butyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(etoxyetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(n-butyl)-5-metyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(i-propoxymetyl)-5-metyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(n-butyl)-5-kyano-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(n-butyl)-5-(hydroxymetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(n-butyl)-5-difluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(i-propoxymetyl)-5-difluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(n-butyl)-5-(1,1-difluóretyl)-7-fluór-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(n-butyl)-5-(1,1-difluóretyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-kyano-5-(n-butyl)-5-(1,1-difluóretyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(etoxymetyl)-5-(1,1-difluóretyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(alyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(2-metyl-1-propenyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(1-propinyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(kyanometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(etylamino)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(dimetylamino)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(metylamino)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(2-etoxyetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(i-propylamino)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(dietylaminó)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(cyklopropylamino)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-pentyl-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(i-butyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-vinyl-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-imidazolyletyl-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(pyrazolyletyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(1,2,4-triazolyletyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(i-propylaminometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(i-propoxymetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(metyletylamino)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(i-propyletylamino)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(pyrolidiny)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(metoxy)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(i-propoxymetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(3-pentylaminometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(dimetoxymetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(i-butylaminometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(cyklopropylmetylaminometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(alylaminometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[(R)-sek-butylaminometyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[(S)-sek-butylaminometyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(dietyloxymetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

3-chlór-5-(propyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(butyl)-7-fluór-2-metyl-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(i-propoxy)etyl]-7-fluór-2-metyl-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(i-propylaminometyl)-7-fluór-2-metyl-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(i-propoxymetyl)-7-fluór-2-metyl-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(2-etoxyetyl)-7-fluór-2-metyl-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(sek-butylaminoetyl)-7-fluór-2-metyl-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(cyklopentylaminometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(cyklobutylaminometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(dimethylaminometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(pyrolidinylmetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(cyklopropylaminometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(dimetoxetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(dietoxyetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(1,3-dioxolanyl)metyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(metoxyetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón.

Tento vynález tiež poskytuje nový farmaceutický prostriedok obsahujúci farmaceuticky prijateľnú nosnú látku a terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľné formy soli.

Prostriedky a spôsoby použitia obsahujúce zlúčeniny podľa tohto vynálezu zahŕňajú prostriedky a spôsoby použitia, ktoré obsahujú zlúčeniny podľa tohto vynálezu a ich stereoizoméne formy, zmesi ich stereoizomérnych foriem, ich formy komplexov, ich kryštalické formy, ich proliečiva a ich farmaceuticky prijateľné formy soli.

V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje nový spôsob liečby

infekcie HIV, ktorý obsahuje podanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnej formy soli hostiteľovi, ktorý takúto liečbu potrebuje.

V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje nový spôsob liečby infekcie HIV, ktorý obsahuje podanie hostiteľovi, ktorý to potrebuje, v kombinácii terapeuticky účinného množstva:

(a) zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a

(b) aspoň jednej zlúčeniny vybranej zo skupiny pozostávajúcej z inhibítorov reverznej transkriptázy HIV a inhibítorov proteázy HIV.

V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje spôsob liečby infekcie HIV, ktorý obsahuje podanie hostiteľovi, ktorý to potrebuje, v kombinácii terapeuticky účinného množstva:

(a) zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a

(b) aspoň jednej zlúčeniny vybranej zo skupiny pozostávajúcej z inhibítorov reverznej transkriptázy HIV, inhibítorov proteázy HIV, inhibítorov CCR-5 a fúznych inhibítorov.

Uprednostňované inhibítory reverznej transkriptázy použiteľné vo vyššie uvedenom spôsobe liečby infekcie HIV sa vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej: AZT, ddC, ddi, d4T, 3TC, delavirdin, efavirenz, nevirapin, RO 18 893, trovirdin, MKC-442, HBY 097, HBY1293, GW867, ACT, UC-781, UC-782, RD4-2025, MEN 10979, AG1549 (S1153), TMC-120, TMC-125, Calanolide A a PMPA. Uprednostňované inhibítory proteázy použiteľné vo vyššie uvedenom spôsobe liečby infekcie HIV sa vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej: saquinavir, ritonavir, indinavir, amprenavir, nelfinavir, palinavir, BMS-232623, GS3333, KNI-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DPM-450, AG-1776, VX-175, MK-944 a VX-478, inhibítor CCR-5 sa vyberá z TAK-779 (Takeda), SC-351125 (SCH-C, Schering) a SCH-D (Schering) a fúzny inhibítor sa vyberá z T-20 a T1249.

V uprednostňovanejšom uskutočnení sa inhibítor reverznej transkriptázy vyberá zo skupiny AZT, efavirenz a 3TC a inhibítor proteázy sa vyberá zo skupiny saquinavir, ritonavir, nelfinavir a indinavir.

V ešte uprednostňovanejšom uskutočnení je inhibítorom reverznej transkriptázy AZT.

V ďalšom ešte uprednostňovanejšom uskutočnení je inhibítorom proteázy indinavir.

V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje farmaceutickú súpravu použiteľnú na liečbu infekcie HIV, ktorá v jednom alebo viacerých sterilných zásobníkoch obsahuje terapeuticky účinné množstvá:

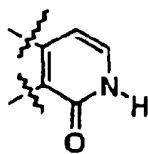
(a) zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a

(b) aspoň jednej zlúčeniny vybranej zo skupiny pozostávajúcej z inhibítorov reverznej transkriptázy HIV a inhibítorov proteázy HIV.

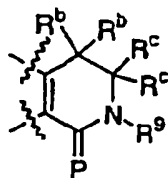
V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje nové tricyklické zlúčeniny 2-pyridónu na použitie pri liečbe.

V ďalšom uskutočnení tento vynález poskytuje použitie nových tricyklických zlúčenín 2-pyridónu na použitie pri výrobe liekov na liečbu infekcie HIV.

V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že cyklický kruh A predstavuje



V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že cyklický kruh A predstavuje



V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že R^1 predstavuje CF_3 , CF_2CH_3 a CHF_2 .

V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že R^1 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej CF_3 , C_2F_5 , CF_2CH_3 , CHF_2 , CH_2F a cyklopropyl.

V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že R^1 predstavuje metyl, etyl, propyl, i-propyl a butyl.

V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že R^1 predstavuje kyanoskupinu a hydroxymetyl.

V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že R^2 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 3 skupinami R^{3f} , C_{1-5} alkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , C_{2-5} alkenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , C_{2-5} alkynyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^4 , C_{3-6} cykloalkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} , fenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} a 3 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} , pričom heterocyklický systém sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-oxazolyl, 2-tiazolyl, 4-izoxazolyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl a 1,3-dioxanyl.

V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že R^2 sa vyberá zo skupiny

zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 3 skupinami R^{3f} , C_{1-3} alkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , C_{2-3} alkenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , C_{2-3} alkinyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^4 a C_{3-6} cykloalkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} .

V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že R^2 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 3 skupinami R^{3f} , C_{1-3} alkyl substituovaný 1 skupinou R^4 , C_{2-3} alkenyl substituovaný 1 skupinou R^4 a C_{2-3} alkinyl substituovaný 1 skupinou R^4 .

V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že R^2 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3f} , metyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , etyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , propyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , etenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 1-propenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 2-propenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , etinyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 1-propinyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 2-propinyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 a cyklopropyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3d} .

V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že R^2 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3f} , metyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , etyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , propyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^4 , etenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 1-propenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 2-propenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , etinyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 a 1-propinyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 .

V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že R^2 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3f} , metyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 a etyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 .

V ďalšom uskutočnení R^2 predstavuje R^{2c} .

V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že R^{3f} sa pri každom výskyte nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, -CN, -OH, -O- R^{11} , -O(CO)- R^{13} , - SR^{11} , -S(O) R^{11} , -S(O) $_2R^{11}$ a - $NR^{12}R^{12a}$.

V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že R^{3f} sa pri každom výskyte nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, -OH, -CN, -O- R^{11} , -O(CO)- R^{13} , - $NR^{12}R^{12a}$, - SR^{11} , -S(O) R^{11} , -S(O) $_2R^{11}$ a -OS(O $_2$)metyl.

V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že R^{3f} sa pri každom výskyte nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, -CN, -OH, -O- R^{11} , - SR^{11} , -S(O) R^{11} , -S(O) $_2R^{11}$ a - $NR^{12}R^{12a}$.

V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že R^4 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, Cl, F, C_{1-4} alkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , C_{3-6} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , fenyl substituovaný 0 - 5 skupinami R^{3e} a 5 - 6-členný heterocyklický systém, obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} .

V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že R^4 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej H, Cl, F, C_{1-4} alkyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , C_{3-6} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , fenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} a 5 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , pričom heterocyklický systém sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-oxazolyl, 2-tiazolyl, 4-izoxazolyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl a 1,3-dioxanyl.

V ďalšom uskutočnení tento vynález ustanoví, že R^4 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , cyklopropyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , 1-metyl-cyklopropyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , cyklobutyl

substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , fenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} a 5 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , pričom heterocyklický systém sa vyberá zo skupiny 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl a 1,3-dioxanyl.

V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že R^4 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , cyklopropyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , 1-metyl-cyklopropyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , cyklobutyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , fenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} a 5 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , pričom heterocyklický systém sa vyberá z 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl a 1,3-dioxanyl.

V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že R^8 predstavuje atóm vodíka.

V ďalšom uskutočnení tento vynález stanoví, že R^9 predstavuje atóm H, metyl, etyl, propyl a i-propyl.

Vynález je možné realizovať v ďalších špecifických podobách, bez toho, aby došlo k odchýleniu od jeho zmyslu alebo podstatných rysov. Tento vynález tiež zahŕňa všetky kombinácie uprednostňovaných aspektov vynálezu tu uvedených. Rozumie sa, že akékoľvek, aj všetky uskutočnenia tohto vynálezu, je možné použiť spoločne s akýmkoľvek iným uskutočnením na opis ďalších, ešte uprednostňovanejších uskutočnení tohto vynálezu. Navyše akékoľvek prvky uskutočnenia sú určené ku kombinácii s ľubovoľnými aj všetkými prvkami z akéhokoľvek uskutočnenia s cieľom opísať ďalšie uskutočnenia.

Definície

Je oceniteľné, že zlúčeniny podľa tohto vynálezu obsahujú asymetricky substituovaný atóm uhlíka a môžu byť izolované v opticky aktívnych alebo racemických formách. V odbore je dobre známe, ako pripraviť opticky aktívne formy, napr. štiepením racemických foriem alebo syntézou z opticky aktívnych východiskových materiálov. Ak sa výslovne neuvádza špecifická stereochemická alebo izoména forma, potom sú zamýšľané všetky chirálne, diastereoizoméne, racemické formy a všetky geometrické izoméne formy štruktúry. Za súčasť tohto vynálezu sa tiež považujú všetky tautoméry zobrazených alebo opisovaných zlúčenín.

Pojem "tricyklické 2-pyridóny", ako sa tu používa, zahŕňa zlúčeniny 5,10-dihydro-2H-benzo[b][1,7]naftyridín-1-ónu, ktoré predstavujú zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Spôsoby podľa tohto vynálezu sú zamýšľané na uskutočnenie aspoň vo viacgramovom meradle, kilogramovom meradle, viackilogramovom meradle alebo v priemyslovom meradle. Viacgramové meradlo, ako sa tu používa, je meradlo, kde sa aspoň jeden východiskový materiál nachádza v množstve 10 alebo viacej gramov, výhodnejšie aspoň v množstve 50 alebo viacej gramov a ešte výhodnejšie v množstve 100 alebo viacej gramov. Viackilogramovým meradlom, ako sa tu používa, sa zamýšľa meradlo, kde sa aspoň jedného východiskového materiálu používa viacej ako jeden kilogram. Priemyslovým meradlom, ako sa tu používa, sa zamýšľa meradlo, ktoré sa líši od laboratórneho meradla a ktoré postačuje na dodanie dostatočného množstva produktu buď na klinické testy alebo na distribúciu medzi spotrebiteľov.

Tento vynález je mienený tak, že zahŕňa všetky izotopy atómov vyskytujúcich sa v uvedených zlúčeninách. Izotopy zahŕňajú tie atómy, ktoré majú rovnaké atómové číslo, ale rôzne hmotnostné číslo. Ako príklad a bez obmedzenia izotopy vodíka zahŕňajú trícium a deutérium. Izotopy uhlíka zahŕňajú C-13 a C-14.

Pojem "substituovaný", ako sa tu používa, znamená, že akýkoľvek jeden alebo viaceré vodíkov na určenom atóme sa nahradí výberom z danej skupiny, za predpokladu, že sa neprekročí normálne mocenstvo určeného atómu a že substitúciou vznikne stabilná zlúčenina. Ak je substituentom ketoskupina (t.j. =O), potom sa na atóme nahradia 2 vodíky. Ak je uvedené, že sa cyklický systém (napr. karbocyklický alebo heterocyklický) substituuje karbonylovou skupinou alebo dvojitou väzbou, je zamýšľané, že sa karbonylová skupina alebo dvojitá väzba stane súčasťou (t.j. vo vnútri) kruhu.

Ak sa v akomkoľvek člene alebo všeobecnom vzorci zlúčeniny vyskytuje premenná (napr. R^b) viacej ako raz, je jej definícia pri každom výskyte nezávislá od jej definície pri každom ďalšom výskyte. Teda ak sa napríklad uvádza, že sa skupina substituuje 0 - 2 skupinami R^4 , potom môže byť daná skupina substituovaná až dvoma skupinami R^4 a pri každom výskyte sa R^4 vyberá nezávisle z definície R^4 . Tiež kombinácie substituentov a/alebo premenných sú prípustné iba vtedy, ak takýmito kombináciami vzniknú stabilné zlúčeniny.

Ak je väzba k substituentu zobrazená tak, že pretína väzbu spájajúcu dva atómy v kruhu, potom sa takýto substituent môže viazať na ľubovoľný atóm v kruhu. Ak je substituent uvedený bez udania atómu, ktorého prostredníctvom sa takýto substituent viaže na zvyšok zlúčeniny daného všeobecného vzorca, potom sa takýto substituent môže viazať prostredníctvom ľubovoľného atómu v tomto substituente. Kombinácie substituentov a/alebo premenných sú prípustné iba vtedy, ak takýmito kombináciami vzniknú stabilné zlúčeniny.

Nasledujúce pojmy a výrazy, ako sa tu používajú, majú uvedený význam.

Pojem "alkyl", ako sa tu používa, zahŕňa nasýtené alifatické uhľovodíkové skupiny s rozvetveným aj priamym reťazcom, ktoré majú udávaný počet atómov uhlíka. Na ilustráciu pojem " C_{1-10} alkyl" zahŕňa alkylové skupiny s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 a 10 atómami uhlíka. " C_{1-4} alkyl" zahŕňa alkylové skupiny s 1, 2, 3 a 4 atómami uhlíka. Príklady alkylov zahŕňajú, ale neobmedzujú sa iba

na ne, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, sek-butyl, terc-butyl, n-pentyl a sek-pentyl. "Halogénalkyl" zahŕňa nasýtené alifatické uhľovodíkové skupiny s rozvetveným aj priamym reťazcom, ktoré majú udávaný počet atómov uhlíka, substituované 1 alebo viacerými halogénmi (napr. $-C_vF_w$, kde $v = 1$ až 3 a $w = 1$ až $(2v+1)$). Príklady halogénalkylov zahŕňajú, ale nie je to obmedzenie, trifluórmetyl, trichlórmetyl, pentafluóretyl a pentachlóretyl. "Alkoxykupina" predstavuje alkylovú skupinu, ako je definovaná vyššie, s udaným počtom atómov uhlíka pripojenú cez kyslíkový mostík. C_{1-10} alkoxykupina zahŕňa alkoxykupiny s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 a 10 atómami uhlíka. Príklady alkoxykupín zahŕňajú, ale neobmedzujú sa iba na ne, metoxy, etoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, sek-butoxy, terc-butoxy, n-pentoxy a sek-pentoxyskupiny. "Cykloalkyl" zahŕňa nasýtené cyklické skupiny ako napr. cyklopropyl, cyklobutyl alebo cyklopentyl. C_{3-7} cykloalkyl zahŕňa cykloalkylové skupiny s 3, 4, 5, 6 a 7 atómami uhlíka. "Alkenyl" zahŕňa uhľovodíkové reťazce s lineárnou alebo rozvetvenou konfiguráciou a jednu alebo viacej nenasýtených väzieb uhlík-uhlík, ktoré sa môžu vyskytnúť v akomkoľvek stabilnom mieste v reťazci, ako napr. etenyl, propenyl, a pod. C_{2-10} alkenyl zahŕňa alkenylové skupiny s 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 a 10 atómami uhlíka. "Alkynyl" zahŕňa uhľovodíkové reťazce s lineárnou alebo rozvetvenou konfiguráciou a s jednou alebo viacerými trojitými väzbami uhlík-uhlík, ktoré sa môžu vyskytnúť v akomkoľvek stabilnom mieste v reťazci, napr. etinyl, propinyl, a pod. C_{2-10} alkynyl zahŕňa alkinylové skupiny s 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 a 10 atómami uhlíka.

"Halo" alebo "halogén", ako sa tu používa, sa týka atómov fluóru, chlóru, brómu a jódu. "Párový ión" sa používa na označenie malých, negatívne nabitých zvyškov, ako napr. chlorid, bromid, hydroxid, octan, síran a pod.

"Aryl" alebo "aromatický zvyšok", ako sa tu používa, znamená aromatickú časť obsahujúcu udávaný počet atómov uhlíka, ako napr. fenyľ alebo naftyl. Ako sa tu používa, "karbocyklus" alebo "zvyšok karbocyklu" znamená akýkoľvek stabilný 3, 4, 5, 6 či 7-členný monocyklický alebo bicyklický alebo 7, 8, 9, 10, 11, 12 alebo 13-členný bicyklický alebo tricyklický kruh, z ktorých ktorýkoľvek

môže byť nasýtený, čiastočne nenasýtený alebo aromatický. Príklady takých karbocyklov zahŕňajú, ale nie je to obmedzenie, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, adamantyl, cyklooktyl, [3.3.0]bicyklooktán, [4.3.0]bicyklononán, [4.4.0]bicyklodekán, [2.2.2]bicyklooktán, fluorenyl, fenyl, naftyl, indanyl, adamantyl alebo tetrahydronaftyl.

Pojem "heterocyklus" alebo heterocyklický systém", ako sa tu používa, znamená stabilný 5, 6 alebo 7-členný monocyklický alebo bicyklický alebo 7, 8, 9 alebo 10-členný bicyklický heterocyklický kruh, ktorý je nasýtený, čiastočne nenasýtený alebo nenasýtený (aromatický) a ktorý sa skladá z atómov uhlíka a 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómov nezávisle vyberaných zo skupiny pozostávajúcej z atómov N, O a S a zahŕňa ľubovoľnú bicyklickú skupinu, v ktorej je ľubovoľný z vyššie uvedených heterocyklických kruhov kondenzovaný do benzénového kruhu. Heteroatómy dusíka a síry môžu byť podľa potreby oxidované. Oxoskupina môže byť substituentom na heteroatóme dusíka, a vytvorí sa tak N-oxid. Heterocyklický kruh môže byť pripojený ku svojej doplnkovej skupine na akomkoľvek heteroatóme alebo atóme uhlíka tak, že výsledkom je stabilná štruktúra. Ak je výsledná zlúčenina stabilná, môžu byť tu uvedené heterocyklické kruhy substituované na atóme uhlíka alebo atóme dusíka. Ak je to výslovne uvedené, je možné dusík v heterocykle podľa potreby kvarternizovať. Ak celkový počet atómov S a O v heterocykle prevyšuje 1, potom prednostne tieto heteroatómy nesusedia jeden s druhým. Prednostne celkový počet atómov S a O v heterocykle nie je vyšší ako 1. Pojem "aromatický heterocyklický systém", ako sa tu používa, znamená stabilný 5, 6 alebo 7-členný monocyklický alebo bicyklický alebo 7, 8, 9 alebo 10-členný bicyklický heterocyklický aromatický kruh, ktorý sa skladá z atómov uhlíka a 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómov nezávisle vybraných zo skupiny pozostávajúcej z atómov N, O a S. Prednostne celkový počet atómov S a O v aromatickom heterocykle nie je vyšší ako 1.

Príklady heterocyklov zahŕňajú, ale neobmedzujú sa iba na akridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuryl, benzotiofuryl, benzotienyl, benzoxazolyl,

benziazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzizoxazolyl, benzizotiazolyl, benzimidazolyl, karbazolyl, 4aH-karbazolyl, karbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinolinyl, dekahydrochinolinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxanyl, 2H,6H-1,5,2-ditiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofurán, furyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolenyl, indolinyl, indoliziny, indolyl, 3H-indolyl, izobenzofuranyl, izochromanyl, izoindazolyl, izoindolinyl, izoindolyl, izochinolinyl, izotiazolyl, izoxazolyl, morfolinyl, naftyridinyl, oktahydroizochinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, pyrimidinyl, fenantridinyl, fenantrolinyl, fenaziny, fenotiazinyl, fenoxatiinyl, fenoxazinyl, ftalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazol, pyridoimidazol, pyridotiazol, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrolidinyl, pyrolinyl, 2H-pyrollyl, pyrolyl, chinazoliny, chinolinyl, 4H-chinoliziny, chinoxaliny, chinuklidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroizochinolinyl, tetrahydrochinolinyl, 6H-1,2,5-tiadiazinyl, 1,2,3-tiadiazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, 1,2,5-tiadiazolyl, 1,3,4-tiadiazolyl, tiantrenyl, tiazolyl, tienyl, tienotiazolyl, tienooxazolyl, tienoimidazolyl, tiofenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl a xantenyl. Tiež sú zahrnuté kondenzované a spirozlúčeniny obsahujúce napr. vyššie uvedené heterocykly.

"Inhibitor reverznej transkriptázy HIV", ako sa tu používa, označuje nukleozidové aj nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy (RT) HIV. Príklady nukleozidových inhibítorov RT zahŕňajú, ale nie je to obmedzenie, AZT, ddC, ddl, d4T, PMPA a 3TC. Príklady nenukleozidových inhibítorov RT zahŕňajú, ale neobmedzujú sa iba na, delavirdin (Pharmacia and Upjohn U90152S), efavirenz (DuPont), nevirapin (Boehringer Ingelheim), Ro 18 893 (Roche), trovirdin (Lilly), MKC-442 (Triangle), HBY 097 (Hoechst), HBY1293 (Hoechst), GW867 (Glaxo Wellcome), ACT (Korean Research Institute), UC-781 (Rega Institute), UC-782 (Rega Institute), RD4-2025 (Tosoh CO. Ltd.), MEN 10979 (Menarini Farmaceutici), AG1549 (S1153; Agouron), TMC-120, TMC-125 a Calanolide A.

"Inhibitor proteázy HIV", ako sa tu používa, označuje zlúčeniny, ktoré inhibujú proteázu HIV. Príklady zahŕňajú, ale neobmedzujú sa iba na, saquinavir (Roche, Ro31-8959), ritonavir (Abbott, ABT-538), indinavir (Merck, MK-639), amprenavir (Vertex/Glaxo Wellcome), nelfinavir (Agouron, AG-1343), palinavir (Boehringer Ingelheim), BMS-232623 (Bristol-Myers Squibb), GS3333 (Gilead Sciences), KNI-413 (Japan Energy), KNI-272 (Japan Energy), LG-71350 (LG Chemical), CGP-61755 (Ciba-Geigy), PD 173606 (Parke Davis), PD 177298 (Parke Davis), PD 178390 (Parke Davis), PD 178392 (Parke Davis), U-140690 (Pharmacia and Upjohn), tipranavir (Pharmacia and Upjohn, U-140690), DMP-450 (DuPont), AG-1776, VX-175, MK-944, VX-478 a ABT-378. Ďalšie príklady zahŕňajú cyklické inhibitory proteázy opísané v patentoch WO 93/07128, WO 94/19329, WO 94/22840 a PCT prihláške č. US 96/03426.

Pojem "farmaceuticky prijateľné soli", ako sa tu používa, odkazuje na deriváty opisovaných zlúčenín, keď sa základná zlúčenina upraví vytvorením jej soli s kyselinami alebo zásadami. Príklady farmaceuticky prijateľných solí zahŕňajú, ale neobmedzujú sa iba na ne, soli minerálnych alebo organických kyselín zásaditých zvyškov ako napr. amínov, alkalické alebo organické soli kyslých zvyškov, ako napr. karboxylových kyselín, a pod. Farmaceuticky prijateľné soli zahŕňajú konvenčné netoxické soli alebo kvartérne amónne soli základnej zlúčeniny, ktoré sa vytvoria napr. z netoxických anorganických alebo organických kyselín. Takéto konvenčné netoxické soli napríklad zahŕňajú tie soli, ktoré sa odvodzujú z anorganických kyselín, ako napr. kyseliny chlorovodíkovej, bromovodíkovej, sírovej, sulfámovej, fosforečnej, dusičnej a pod. a soli pripravené z organických kyselín, ako napr. kyseliny octovej, propiónovej, jantárovej, glykolovej, steárovej, mliečnej, jablčnej, vínnej, citrónovej, askorbovej, pamoovej, maleínovej, hydroxymaleínovej, fenylactovej, glutámovej, benzoovej, salicylovej, sulfanilovej, 2-acetoxybenzoovej, fumárovej, toluénsulfónovej, metánsulfónovej, etándisulfónovej, šťavelovej, izetionovej, a pod.

Farmaceuticky prijateľné soli podľa tohto vynálezu je možné syntetizovať

konvenčnými chemickými postupmi z materskej zlúčeniny, ktorá obsahuje zásaditú alebo kyslú časť. Všeobecne je možné takéto soli pripraviť reakciou voľných kyslých alebo zásaditých foriem týchto zlúčenín so stechiometrickým množstvom vhodnej bázy alebo kyseliny vo vode alebo v organickom rozpúšťadle alebo v zmesi týchto dvoch; všeobecne sa uprednostňujú nevodné prostredia ako éter, etylacetát (EtOAc), etanol, izopropanol alebo acetonitril. Zoznamy vhodných solí je možné nájsť v Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. vyd., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, str. 1418, ktorých opis je tu zahrnutý odkazom.

Výraz "farmaceuticky prijateľný" sa tu používa na označenie takých zlúčenín, látok, prostriedkov alebo dávkových foriem, ktoré sú v rámci zdravého lekárskeho úsudku vhodné na použitie v kontakte s tkanivami ľudí a zvierat bez nadmernej toxicity, podráždenia, alergickej reakcie alebo iného problému alebo komplikácie zodpovedajúcej primeranému pomeru úžitku/rizika.

Pretože je známe, že proliečiva zvyšujú mnohé žiaduce vlastnosti liekov (napr. rozpustnosť, biologickú dostupnosť, výrobu, atď.), je možné zlúčeniny podľa tohto vynálezu dodávať vo forme proliečiv. Tento vynález teda pokrýva proliečiva tu uvedených zlúčenín, spôsoby dodania týchto proliečiv a prostriedky obsahujúce tieto proliečiva. Pojem "proliečivá" zahŕňa ľubovoľne kovalentne viazané nosné látky, ktoré *in vivo* uvoľňujú aktívne pôvodné liečivo podľa tohto vynálezu, keď je takéto proliečivo podané cicavcovi. Proliečivá podľa tohto vynálezu sa pripravujú obmenami funkčných skupín prítomných v zlúčenine tak, že sa obmieňajú buď bežnou manipuláciou alebo sa *in vivo* rozštiepia na pôvodnú zlúčeninu. Proliečivá zahŕňajú zlúčeniny podľa tohto vynálezu, v ktorých sa hydroxyskupina, aminoskupina alebo sulfhydrylová skupina viaže na ľubovoľnú skupinu, ktorá sa potom, po podaní proliečiva podľa tohto vynálezu cicavcovi, rozštiepi a vytvorí voľnú hydroxylovú, voľnú sulfhydrylovú, resp. voľnú aminoskupinu. Príklady proliečiv zahŕňajú, ale nie je to obmedzenie, acetátové, mravčanové a benzoátové deriváty alkoholových a amínových funkčných skupín v zlúčeninách podľa tohto vynálezu. Príklady

proliečiv v R⁸ a v R⁹ sú C₁₋₆ alkylkarbonyl, C₁₋₆ alkoxykupina, C₁₋₆ alkoxykarbonyl, C₆₋₁₀ aryloxyskupina, C₆₋₁₀ aryloxykarbonyl, C₆₋₁₀ arylmetylkarbonyl, C₁₋₄ alkylkarbonyloxy, C₁₋₄ alkoxykarbonyl, C₆₋₁₀ arylkarbonyloxy, C₁₋₄ alkoxykarbonyl, C₁₋₆ alkylaminokarbonyl, fenylaminokarbonyl a fenyl C₁₋₄ alkoxykarbonyl.

Pojmy "stabilná zlúčenina" alebo "stabilná štruktúra" označujú zlúčeninu, ktorá je dostatočne pevná, aby vydržala izoláciu z reakčnej zmesi do užitočného stupňa čistoty a vytvorenie účinnej terapeutickkej látky. Tento vynález uvažuje iba stabilné zlúčeniny.

Pojem "substituovaný" znamená, že jeden alebo viacej vodíkov na atóme označenom vo výraze pomocou "substituovaný" sa nahradí výberom z danej skupiny alebo skupín, za predpokladu, že sa neprekročí normálne mocenstvo určeného atómu a že substitúciou vznikne stabilná zlúčenina. Ak je substituentom ketoskupina (t.j. =O), potom sa na atóme nahradia 2 vodíky.

Pojem "terapeuticky účinné množstvo" zahŕňa množstvo samotnej zlúčeniny, podľa tohto vynálezu alebo množstvo kombinácie uvedených zlúčenín alebo množstvo zlúčeniny podľa tohto vynálezu v kombinácii s inými aktívnymi zložkami účinnými na inhibíciu infekcie HIV alebo na liečbu symptómov infekcie HIV u hostiteľa. Kombinácia zlúčenín je prednostne synergická kombinácia. K synergii, ako je opísaná napr. v Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55 (1984), dochádza vtedy, keď je účinok (v tomto prípade inhibícia replikácie vírusu HIV) zlúčenín pri podaní v kombinácii väčší ako aditívny účinok zlúčenín podávaných samostatne ako jednotlivá látka. Synergický účinok sa všeobecne najzreteľnejšie prejavuje pri suboptimálnych koncentráciách zlúčenín. Synergiu je možné porovnávať s jednotlivými zložkami z hľadiska nižšej cytotoxicity, zvýšeného protivírusového účinku alebo ďalších prospešných účinkov.

Pojem "liečenie" alebo "liečba" pokrýva liečbu chorobného stavu cicavca,

najmä človeka, a zahŕňa: (a) prevenciu vzniku chorobného stavu u cicavca, najmä ak je takýto cicavec k chorobnému stavu náchylný, ale tento stav ešte nebol diagnostikovaný; (b) inhibíciu chorobného stavu, t.j. zastavenie jeho rozvoja; alebo (c) zmiernenie chorobného stavu, t.j. spôsobenie ústupu chorobného stavu.

Ďalšie rysy vynálezu vyjdú najavo v priebehu nasledujúceho opisu príkladných uskutočnení, ktoré sú uvedené na ilustráciu vynálezu, a nie sú mienené ako jeho obmedzenie.

Syntéza

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je možné pripraviť pomocou nižšie opísaných reakcií a spôsobov. Reakcie prebiehajú v rozpúšťadle vhodnom pre použité reagenty a látky a priaznivom pre uskutočňované premeny. Odborníci v odbore organickej syntézy pochopia, že funkčnosť v molekule by mala byť v súlade s navrhnutými premenami. To niekedy vyžaduje posúdenie zmeny poradia krokov syntézy alebo zvolenie jednej konkrétnej schémy spôsobu prípravy miesto inej s cieľom získať požadovanú zlúčeninu podľa tohto vynálezu. Tiež je možné nahliadnuť, že ďalšou veľkou úvahou pri plánovaní postupu syntézy na tomto poli je rozumná voľba ochrannej skupiny použitej na ochranu reaktívnych funkčných skupín prítomných v zlúčeninách opísaných v tomto vynáleze. Spoľahlivým výpočtom opisujúcim mnohé alternatívy je pre skúseného odborníka Greene and Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991).

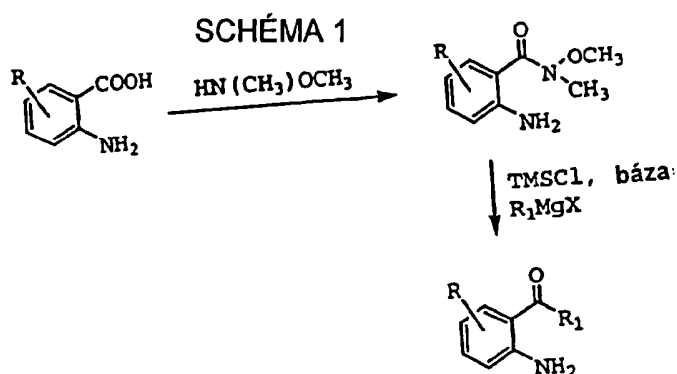


Schéma 1 znázorňuje spôsob prípravy ketoanilínov z vhodne substituovanej kyseliny 2-aminobenzoovej (kde R predstavuje R³, R^{3a}, R^{3b} a R^{3c}). Kyselina sa premieňa na svoj derivát N-metoxy-N-metylmidu, ktorý je možné potom vytesniť s cieľom získať R¹-substituovaný ketón. Keto-anilíny sú užitočné medziprodukty pre tu nárokané zlúčeniny.

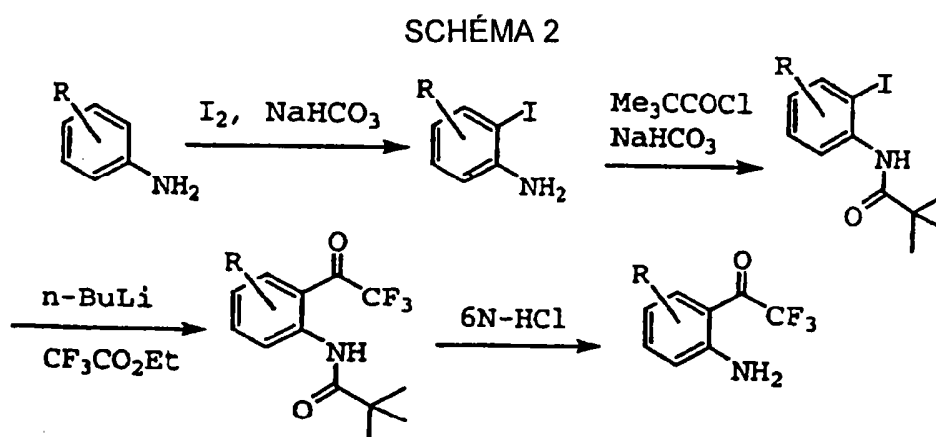
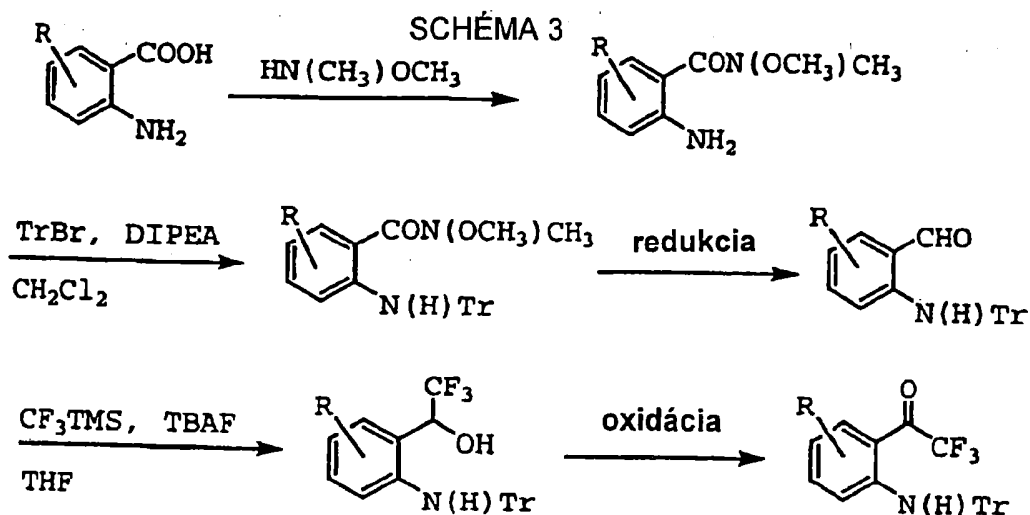


Schéma 2 opisuje iný spôsob prípravy ketoanilínov, tentoraz z vhodne substituovaného anilínu. Po jodácii a ochrane aminoskupiny je možné pomocou silnej bázy a etyltrifluóracetátu zaviesť skupinu, ako napr. trifluórmetylovú skupinu. Deprotekcia poskytuje ketoanilín. Odborníkom sú známe ďalšie spôsoby prípravy ketoanilínov, napr. Houpis et al., Tetr. Lett., 35 (37), 6811 - 6814 (1994), ktorého obsah je tu zahrnutý odkazom.



Na schéme 3 je zobrazený ďalší spôsob prípravy 2-trifluóracetylanilínov. Po vytvorení ochranného anilínu sa amid redukuje a pridá sa trifluórmetylová skupina. Oxidácia oxidačným činidlom, ako napríklad MnO_2 , poskytuje užitočný medziprodukt.

SCHÉMA 4

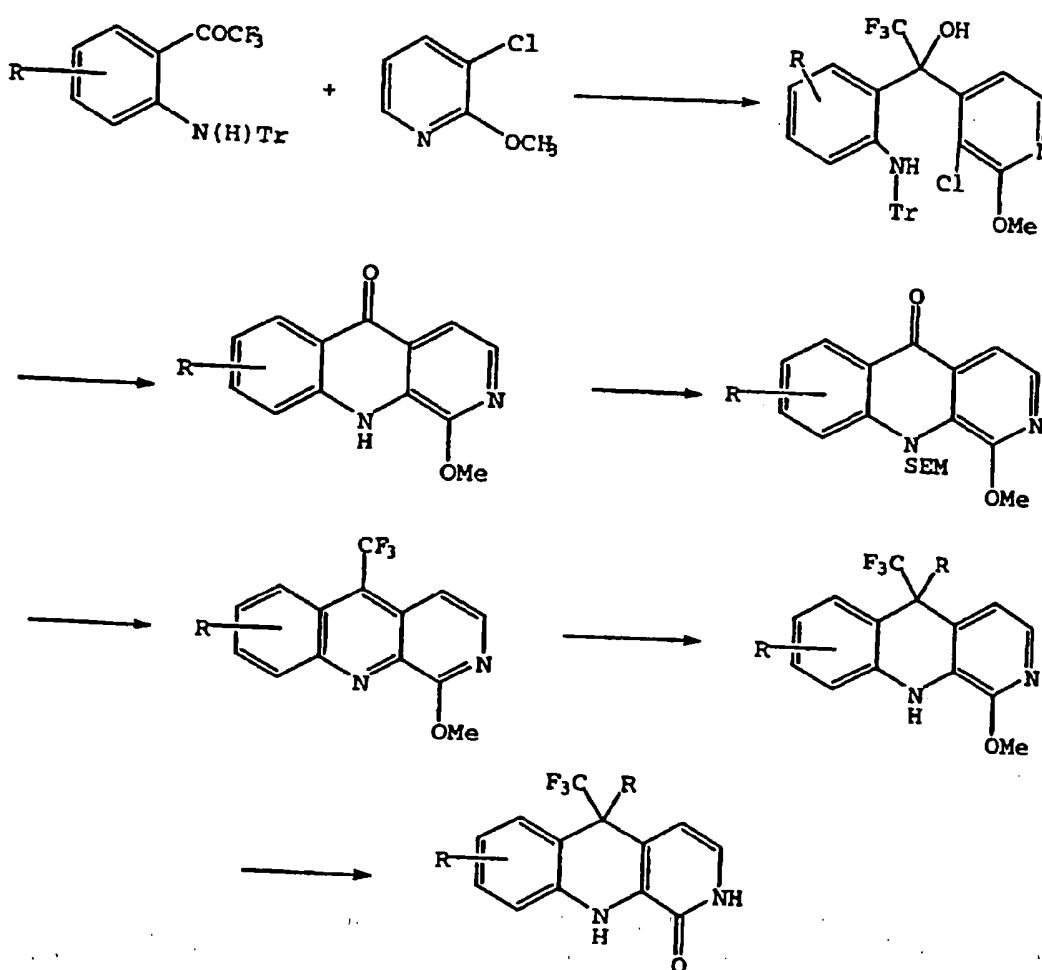


Schéma 4 opisuje spôsob premeny chráneného anilínu na tricyklickú štruktúru. Metalácia chlórpyridínu pomocou LDA s následnou kondenzáciou s trifluórmetylketónom poskytla terciárny alkohol. Cyklizácia na azaakridón sa

dosiahla zahrievaním v dimetylformamide (DMF) s K_2CO_3 ako bázou. Po ochrane pomocou SEM-Cl bol akridón skondenovaný pomocou CF_3TMS a Bu_4NF , aby vznikol plne aromatický tricyklus. Pridanie nukleofilov ako napr. kyanidu a organokovových zlúčenín vytvorilo kvartérne adičné produkty. Premena metoxy pyridínu na pyridónové produkty sa dosiahla zahrievaním s HCl alebo HBr.

Zatiaľ čo vyššie uvedené schémy opisujú spôsoby prípravy benzoanalógov (t.j. v ktorých W, X, Y a Z všetky predstavujú uhlík), môžu byť odborníkom pozmenené na prípravu heterocyklických variantov, v ktorých W, X, Y alebo Z sa rovnajú dusíku.

SCHÉMA 5

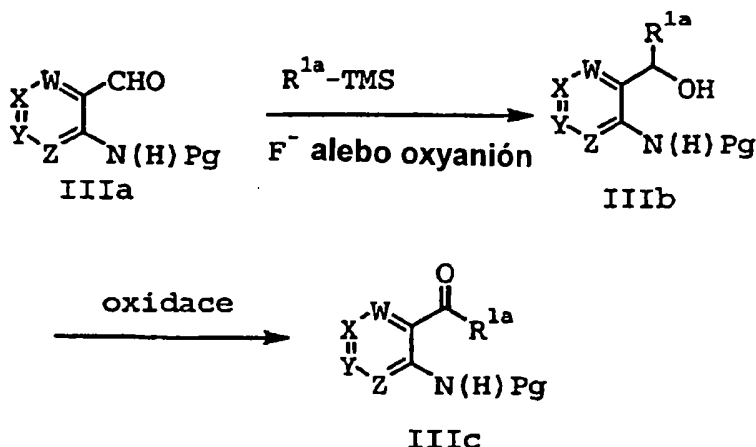
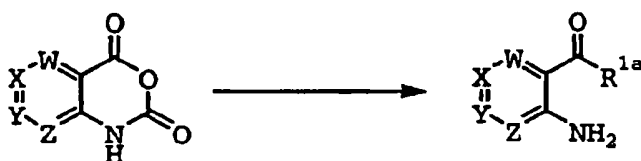


Schéma 5 znázorňuje konkrétne kroky na tvorbu aminoketónu IIIc. Medziprodukt IIIb (R^{1a} sa vyberá z CF_3 , CF_3CF_2 a $CF_3CF_2CF_2$) je užitočný na prípravu niektorej z tu uvedených zlúčenín. Pg predstavuje ochrannú skupinu amínu, ako je definovaná vyššie, prednostne trityl (trifenylmetyl). Chránený alebo nechránený aminobenzaldehyd, prednostne chránený, sa podrobí pôsobeniu perfluóralkyltrimetylsilánu, prednostne trifluórmetyltrimetylsilánu, a potom fluoridového aniónu, prednostne fluoridu tetrabutylamónneho. Rovnakým spôsobom je možné použiť CF_3CF_2TMS , $CF_3CF_2CF_2TMS$ na

prípravu vhodne substituovaných ketónov. Je možné tiež použiť ďalšie zdroje fluoridového aniónu, ako napr. fluorid sodný, fluorid lítny, fluorid cézny, ako aj oxyaniónové druhy, ako napr. terc-butanolát draselný, metanolát sodný, etanolát sodný a trimetylsilanolát sodný. Je možné použiť aprotické rozpúšťadlá, ako napr. dimetylformamid (DMF) a tetrahydrofurán (THF), prednostne THF. Použité množstvo perfluóralkyltrimetylsilánu môže byť od približne 1 do približne 3 ekvivalentov s ekvivalentným množstvom fluoridového aniónu alebo oxyaniónových druhov. Reakciu je možné typicky uskutočňovať pri teplotách medzi približne -20 °C až približne 50 °C, prednostne medzi približne -10 °C až približne 10 °C, výhodnejšie približne 10 °C.

Premenu IIIb na IIIc je možné dosiahnuť pomocou odborníkovi dobre známeho oxidačného činidla, ako napr. MnO₂, PDC, PCC, K₂Cr₂O₇, CrO₃, KMnO₄, BaMnO₄, Pb(OAc)₄ a RuO₄. Uprednostňovaným oxidačným činidlom je MnO₂. Takúto premenu je možné uskutočniť v aprotickom rozpúšťadle ako THF, DMF, dichlórmetán, dichlóretán alebo tetrachlóretán, prednostne dichlórmetán.

SCHÉMA 6



Okrem spôsobov získania ketoanilínov opísaných schémami 1 a 2 je možné tiež použiť nukleofilné otvorenie izatonových anhydridov opísaných v schéme 6. Táto reakcia sa dosahuje pomocou aniónového nukleofilu skupiny R^{1a}. Pozri Mack et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 24, 1733 - 1739 (1987); Coppola et al., *J. Org. Chem.*, 41 (6), 825 - 831 (1976); Takimoto et al., *Fukuoka Univ. Sci. Reports*, 15 (1), 37 - 38 (1985); Kadin et al., *Synthesis*, 500 - 501 (1977);

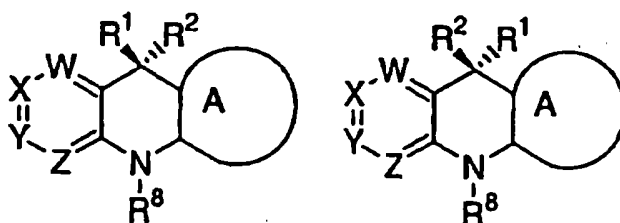
Staiger et al., J. Org. Chem., 24, 1214 - 1219 (1959).

Stechiometrický koeficient činidla izatonového anhydridu voči nukleofilu je prednostne 1,0 až 2,1 molárneho ekvivalentu. Uprednostňuje sa použitie 1,0 ekv. aniónu (alebo prekursorového aniónu) alebo viacej (napr. 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 alebo 2,0) na urýchlenie premeny a zlepšenie izolovaného výťažku. Použitá teplota sa prednostne pohybuje v rozmedzí od -20 do + 35 °C, pričom sa viacej uprednostňujú teploty pod 0 °C a ešte viacej sa uprednostňujú teploty -20 °C. Reakcie prebiehajú do dokončenia v čase, ktorý závisí oí. od nukleofilu, rozpúšťadla a teploty. Táto nukleofilná adícia prebieha prednostne v THF, avšak je vhodné akékoľvek aprotické rozpúšťadlo. Jediným kritériom na vylúčenie rozpúšťadla je reakcia s aktívnym nukleofilným aniónom.

Patenty WO 98/14436, WO 98/45276 a WO 01/29037 opisujú ďalšie spôsoby prípravy vhodne substituovaných anilínov a sú tu zahrnuté odkazom.

Ketoanilíny je možné tiež premeniť na tricyklické zlúčeniny pomocou postupov opísaných v príkladoch.

Jeden enantiomér zlúčeniny všeobecného vzorca (I) môže vykazovať vyššiu aktivitu v porovnaní s druhým. Preto sú obe nasledujúce stereochemické formy považované za súčasť tohto vynálezu.



Ak je to potrebné, separáciu racemickej látky je možné dosiahnuť pomocou HPLC s použitím chirálnej kolóny alebo štiepením s použitím štiepnej

látky, ako napr. chloridu gáfru, ako tomu je v Steven D. Young, et al., *Antimicrobial Agents and chemotherapy*, 2602 - 2605 (1995).

Ďalšie rysy vynálezu vyjdú najavo v priebehu nasledujúceho opisu príkladov uskutočnenia, ktoré sú uvedené na ilustráciu vynálezu a nie sú mienené ako jeho obmedzenie.

Príklady

Skratky použité v príkladoch sú definované takto: "°C" pre stupne Celzia, "d" pre dublet, "dd" pre dublet dubletov, "ekv" pre ekvivalent alebo ekvivalenty, "g" pre gram alebo gramy, "mg" pre miligram alebo miligramy, "ml" pre mililiter alebo mililitre, "H" pre vodík alebo vodíky, "hod" pre hodinu alebo hodiny, "m" pre multiplet, "M" pre molárny, "min" pre minútu alebo minúty, "MHz" pre magahertz, "MS" pre hmotnostnú spektroskopiu, "nmr" alebo "NMR" pre spektroskopiu nukleárnej magnetickej rezonancie, "t" pre triplet, "TLC" pre chromatografiu na tenkej vrstve, "ACN" pre acetanhydrid, "CDI" pre karbonyldiimidazol, "DIEA" pre diizopropyletylamín, "DIPEA" pre diizopropyletylamín, "DMAP" pre dimetylamínopyridín, "DME" pre dimetoxetán, "EDAC" pre 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimid hydrochlorid, "LAH" pre hydrid hlinito-litny, "TBAF" pre fluorid tetrabutylamónny, "TBS-Cl" pre terc-butyl(dimetyl)silylchlorid a "TEA" pre trietylamín.

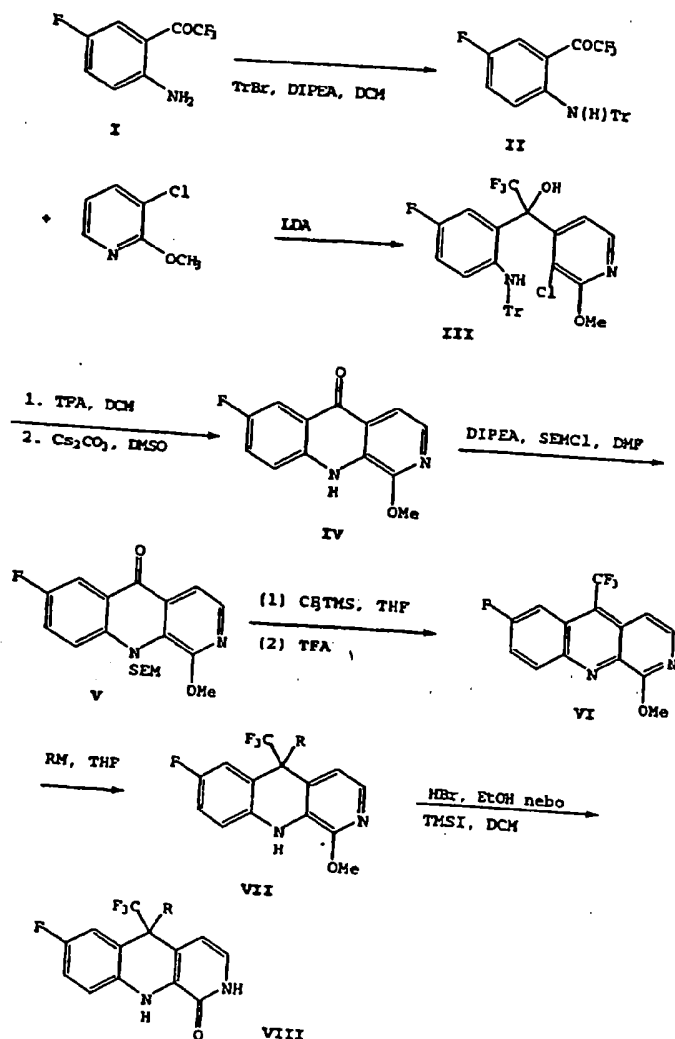
Všetky reakcie prebiehali pod dusíkatou atmosférou pri izbovej teplote a väčšina nebola optimalizovaná. Po reakciách nasledovala TLC. Reakcie prebiehajúce cez noc boli takto uskutočnené z dôvodu ponechania dostatočného času. Reagencie boli použité tak, ako boli získané. Dimetylformamid, tetrahydrofurán a acetonitril boli vysušené molekulárnymi sitami. Všetky ostatné rozpúšťadlá boli v stupni reagencií. Etanol a metanol boli čisté a voda bola deionizovaná. Body topenia boli stanovené v otvorených kapilárach na zariadení Mel-Temp a sú nekorigované. Stĺpcové chromatografie boli uskutočnené na veľmi rýchlom silikagéli. Akékoľvek výnimky z vyššie

uvedených podmienok sú uvedené v texte. Pomocou chirálnych kolón boli uskutočnené chirálne HPLC separácie, ktoré poskytli enantioméry vo viac ako 99 % príkladoch.

Nasledujúce spôsoby sú znázornené v schémach syntézy, ktoré nasledujú postupom. Pretože sú schémy opísané pre konkrétne zlúčeniny, rovnaké spôsoby boli použité na syntézu ďalších zlúčenín, ktoré sú uvedené v tabuľke príkladov.

Príklad 1

Zlúčenina VIII, kde R = (6-metylpyrid-2-yl)metyl



Krok A: Príprava zlúčeniny II.

Do roztoku aminoketónu I (19,4 g, 281 mmol) v dichlórmetáne (DCM) (400 ml) pri izbovej teplote sa pridal DIPEA (49 ml, 843 mmol) nasledovaný tritylbromidom (TrBr) (30,3 g, 281 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala 15 minút miešať pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola naliata do 3N HCl a extrahovaná dichlórmetánom (4 x 200 ml). Zhromaždené extrakty dichlórmetánu sa vysušili bezvodým Na₂SO₄ a vo vákuu sa odparili, aby sa získalo 85 g zlúčeniny II, (teoretický výťažok 126 g, 67 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,29 (široký s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,3 (m, 15H), 6,78 (m, 1H), 6,29 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -69,34 (s, 3F), -128,28 (s, 1F). Analýza (C₂₇H₁₉NOF₄) C, H, N.

Krok B: Príprava zlúčeniny III.

Do roztoku 2-metoxy-3-chlórpyridínu (11,9 g, 83,1 mmol) v THF (600 ml) pri teplote -78 °C sa pridal 2M roztok LDA v THF (45,6 ml, 91,4 mmol) a potom zlúčenina II (37,35 g, 83,1 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala 30 minút miešať pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola naliata do nasýteného roztoku chloridu amónneho a extrahovaná etylacetátom (EtOAc) (3 x 200 ml). Zhromaždené extrakty sa vysušili bezvodým MgSO₄ a vo vákuu sa odparili. Chromatografia (SiO₂, eluent 10 % EtOAc-hexány) poskytla 25,9 g zlúčeniny III (teoretický výťažok 74,1 g, 35 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,4 - 6,9 (m, 17H), 6,51 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,01 (s, 3H). ¹⁶F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -76,81 (široký s, 3F), -128,36 (s, 1F). Analýza (C₃₃H₂₅N₂O₂ClF₄) C, H, N.

Krok C: Príprava zlúčeniny IV.

Do roztoku zlúčeniny III (25,89 g, 43,65 mmol) v dichlórmetáne (225 ml) pri izbovej teplote sa pridala TFA (225 ml) a výsledná reakčná zmes sa nechala 1 hodinu miešať pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola naliata do nasýteného

roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahovaná etylacetátom (3 x 200 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým NaSO₄ a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO₂, eluent 20 % EtOAc-hexány) poskytla 14,28 g zlúčeniny s deprotekciovou (teoretický výťažok 15,31 g, 93 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,27 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 3,99 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -74,95 (široký s, 3F), -122,01 (s, 1F). Analýza C₁₄H₁₁N₂ClF₄) C, H, N.

Do roztoku vyššie uvedenej zlúčeniny s deprotekciovou (2,0 g, 5,70 mmol) v DMSO (40 ml) pri izbovej teplote sa pridal uhličitan cézny (9,29 g, 28,5 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala 8 hodín miešať pri teplote 120 °C. Reakčná zmes bola naliata do 1N HCl a pevné látky boli odfiltrované. Zvyšok sa postupne premyl vodou, etanolom a éterom a vysušil vo vákuu, aby poskytol 1,12 g zlúčeniny IV (teoretický výťažok 1,39 g, 81 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,88 (široký s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,60 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -119,46 (s, 3F), -145,79 (s, 1F). Analýza C₁₃H₉N₂O₂F) C, H, N.

Krok D: Príprava zlúčeniny V

Do roztoku zlúčeniny IV (2,31 g, 9,45 mmol) v DMF (40 ml) pri izbovej teplote sa pridal DIPEA (8,24 ml, 47,3 mmol) a potom SEMCl (3,35 ml, 18,9 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať cez noc pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola naliata do vody a extrahovaná etylacetátom (2 x 50 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým NaSO₄ a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO₂, eluent 20 % acetón-hexány) poskytla 5,04 g zlúčeniny V (teoretický výťažok 5,21 g, 96 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,1 - 8,0 (m, 2H), 7,9 - 7,8 (m, 2H), 7,5 - 7,4 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 1,0 (m, 2H), 0,01 (s, 9H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -119,02 (s, 1F). Analýza (C₁₉H₂₃N₂O₃SiF₄) C, H, N.

Krok E: Príprava zlúčeniny VI.

Do roztoku zlúčeniny V (5,04 g, 14,36 mmol) v THF (60 ml) pri izbovej teplote sa pridal CF_3TMS (6,0 ml, 40,4 mmol) nasledovaný TBAF (4,04 ml, 4,04 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 30 minút pri teplote 0 °C. Reakčná zmes bola naliata do vody a extrahovaná etylacetátom (2 x 100 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu, aby poskytli hnedý olej, ktorý bol použitý v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

Roztok vyššie uvedeného hnedého oleja (surový produkt, 13,46 mmol) v TFA (70 ml) sa nechal miešať 30 minút pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa odparila vo vákuu. Zvyšok bol zmiešaný s THF (70 ml), metanolom (70 ml) a nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (70 ml) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 5 minút pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola naliata do vody a extrahovaná etylacetátom (2 x 100 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent 20 - 30 % EtOAc-hexány) poskytla 3,52 g zlúčeniny VI (teoretický výťažok 3,99 g, 93 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,6 - 8,5 (m, 1H), 8,1 - 8,0 (m, 2H), 7,8 - 7,6 (m, 1H), 4,32 (s, 3H), ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -52,42 (s, 3F), -104,57 (s, 1F). Analýza ($\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{OF}_4$) C, H, N.

Krok F: Príprava zlúčeniny VII (R=(6-metylpyrid-2-yl)metyl)

Do roztoku lutidínu (275 μl , 2,36 mmol) v THF (3 ml) pri teplote -78 °C sa pridal 2M roztok LDA v THF (1,18 ml, 2,36 mmol) a reakčná zmes sa nechala miešať 15 minút pri teplote -78 °C. Potom sa pridala zlúčenina VI (175 mg, 0,59 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 30 minút pri teplote -78 °C. Reakčná zmes bola naliata do nasýteného roztoku NH_4Cl a potom rozdelená medzi etylacetát a vodu. Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent 50 % EtOAc-hexány) poskytla 30 mg zlúčeniny VIIa (teoretický výťažok 238 g, 13 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,3 (m, 1H), 7,1 - 7,0 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,8 - 6,6 (m, 2H), 6,4 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,03 (s, 3H), 2,38 (s,

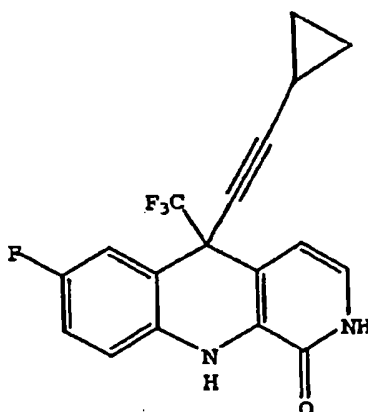
3H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,02 (s, 3F), -122,84 (s, 1F). Analýza ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OF}_4$) C, H, N.

Krok G: Príprava zlúčeniny VIII (R=(6-metylpyrid-2-yl)-metyl)

Do roztoku zlúčeniny VII (R=(6-metylpyrid-2-yl)metyl) (30 mg, 0,074 mmol) v etanole (1 ml) sa pridal 48 % vodný roztok HBr (1 ml) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 1,5 hodiny pri refluxovaní. Reakčná zmes sa naleje do nasýteného roztoku NaHCO_3 a extrahuje sa etylacetátom (3 x 25 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent EtOAc) poskytla 23 mg zlúčeniny VIII (R=(6-metylpyrid-2-yl)metyl) (teoretický výťažok 29 mg, 79 %). ^1H NMR (300 MHz, acetón- d_6) δ 8,15 (široký s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,0 - 6,85 (m, 2H), 6,8 - 6,75 (m, 1H), 6,5 - 6,6 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 2,23 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, acetón- d_6) δ -76,08 (s, 3F), -124,98 (s, 1F). Analýza ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_1\text{F}_4$) C, H, N.

Príklad 2

Zlúčenina VIII, kde R=cyklopropylacetylenyl



Krok F: Príprava zlúčeniny VII (R=cyklopropylacetylenyl)

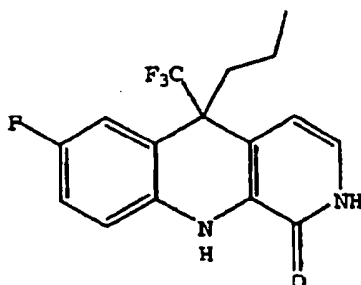
Do roztoku cyklopropylacetylénu (167 μ l, 1,52 mmol) v THF (2 ml) pri teplote 0 °C sa pridal 1,6 M roztok n-butyllítia (nBuLi) v THF (0,85 ml, 1,36 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 20 minút pri teplote 0 °C. Potom bola reakčná zmes ochladená na -78 °C, pridala sa zlúčenina VI (100 mg, 0,34 mmol) a výsledná reakčná zmes bola ohriata na 0 °C a nechala sa miešať niekoľko hodín pri zahriatí na izbovú teplotu. Reakčná zmes bola ochladená nasýteným roztokom NH₄Cl, naliata do vody a extrahovaná etylacetátom (2 x 25 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO₄ a vysušili sa vo vákuu. Chromatografia (SiO₂, eluent 50 % EtOAc-hexány) poskytla 30 mg zlúčeniny pomenovanej v nadpise (teoretický výťažok 238 g, 13 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,8 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,5 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,85 - 6,8 (m, 1H), 6,75 (široký s, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,4 (m, 1H), 0,9 (m, 2H), 0,8 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -77,30 (s, 3F), -122,50 (s, 1F). Hmotnostná spektroskopia vysokého rozlíšenia: vypočítané pre C₁₉H₁₅N₂OF₄ (M+H)⁺: 363,1121, nájdené 363,1128.

Krok G: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VIII (r=cyklopropylacetylén)

Do roztoku zlúčeniny VII (R=cyklopropylacetylén) (18 mg, 0,05 mmol) v dichlormetáne (1 ml) pri izbovej teplote sa pridal TMSI (100 μ l 1M roztoku v dichlormetáne, 0,01 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať cez noc pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola naliata do vody a extrahovaná etylacetátom (2 x 25 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO₄ a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO₂, eluent 20 % EtOAc-hexány) poskytla 3 mg zlúčeniny pomenovanej v nadpise (teoretický výťažok 17 mg, 18 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,5 (m, 1H), 7,35 (široký s, 1H), 7,05 - 7,0 (m, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 6,85 - 6,8 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,4 (m, 1H), 0,9 (m, 2H), 0,8 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -77,26 (s, 3F), -121,64 (s, 1F). Hmotnostná spektroskopia vysokého rozlíšenia: vypočítané pre C₁₈H₁₃N₂OF₄ (M+H)⁺: 349,0964, nájdené 349,0939.

Príklad 3

Zlúčenina VIII, kde R=n-propyl



Krok F: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VII (R=n-propyl)

Do roztoku zlúčeniny VI (175 mg, 0,59 mmol) v THF (2 ml) pri teplote -78°C sa pridal 2M roztok n-propylmagnéziumchloridu v éteri (1,48 ml, 2,95 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala 15 minút miešať pri teplote -78°C . Reakčná zmes bola ochladená nasýteným roztokom NH_4Cl , naliata do vody a extrahovaná etylacetátom (2 x 50 ml). Chromatografia (SiO_2 , eluent 20 % EtOAc-hexány) poskytla 144 mg zlúčeniny VIIc (teoretický výťažok 201 g, 72 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,8 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,5 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,85 - 6,8 (m, 1H), 6,75 (široký s, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,4 (m, 1H), 0,9 (m, 2H), 0,8 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,15 (s, 3F), -122,88 (s, 1F). Hmotnostná spektroskopia vysokého rozlíšenia: vypočítané pre $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OF}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 341,1277, nájdené 341,1282.

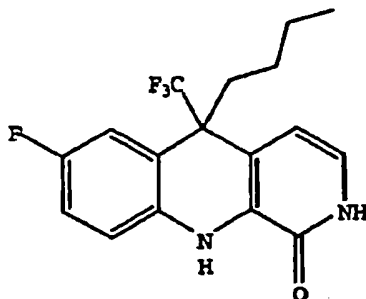
Krok G: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VIII (R=n-propyl)

Do roztoku zlúčeniny VII (R=n-propyl) (144 mg, 0,42 mmol) v etanole (2 ml) pri izbovej teplote sa pridal 48 % vodný roztok HBr (2 ml) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 1,5 hodiny pri refluxovaní. Reakčná zmes bola naliata do nasýteného roztoku NaHCO_3 a extrahovaná etylacetátom (3 x 5 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent 50 % EtOAc-hexány) poskytla 84 mg

zlúčeniny pomenovanej v nadpise (teoretický výťažok 137,8 mg, 61 %). ^1H NMR (300 MHz, acetón- d_6) δ 11,56 (široký s, 1H), 8,74 (široký s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,5 - 6,6 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 1,05 (m, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, acetón- d_6) δ -76,48 (s, 3F), -124,44 (s, 1F). Analýza ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OF}_4$) C, H, N.

Príklad 4

Zlúčenina VIII, kde R=n-butyl



Krok F: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VII (R=n-butyl)

Do roztoku zlúčeniny VI (500 mg, 1,69 mmol) v THF (8 ml) pri teplote -78 °C sa pridal 2M roztok n-butylmagnéziumchloridu v éteri (4,22 ml, 8,44 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 15 minút pri teplote -78 °C. Reakčná zmes bola ochladená nasýteným roztokom NH_4Cl , naliata do vody a extrahovaná etylacetátom (2 x 50 ml). Chromatografia (SiO_2 , eluent 10 % EtOAc-hexány) poskytla 337 mg zlúčeniny VII (R=n-butyl) (teoretický výťažok 599 mg, 56 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,1 (m, 1H), 7,0 - 6,95 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,7 (široký s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,4 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,1 (m, 2H), 0,8 (t, 3H, J = 7 Hz), 0,8 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,12 (s, 3F), -122,86 (s, 1F). Analýza ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OF}_4$) C, H, N.

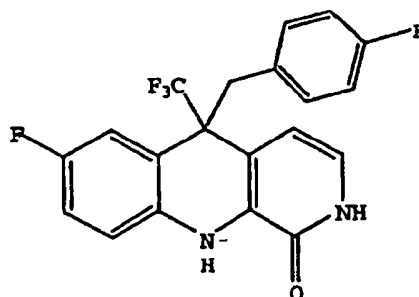
Krok G: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VIII (R=n-butyl).

Do roztoku zlúčeniny VII (R=n-butyl) (64 mg, 0,18 mmol) v etanole (2 ml)

pri izbovej teplote sa pridal 48 % vodný roztok HBr (2 ml) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 1,5 hodiny pri refluxovaní. Reakčná zmes sa naleje do nasýteného roztoku NaHCO₃ a extrahuje sa etylacetátom (3 x 25 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO₄ a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO₂, eluent 50 % EtOAc-hexány) poskytla 36 mg zlúčeniny pomenovanej v nadpise (teoretický výťažok 61 mg, 59 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12,5 (široký s, 1H), 7,55 (široký s, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,0 - 6,8 (m, 3H), 6,35 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 0,8 (t, 3H, J = 7 Hz). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -75,84 (s, 3F), -122,14 (s, 1F). Analýza (C₁₇H₁₆N₂OF₄) C, H, N.

Príklad 5

Zlúčenina VIII, kde R=4-fluórfenylmetyl



Krok F: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VII (r=4-fluórfenylmetyl)

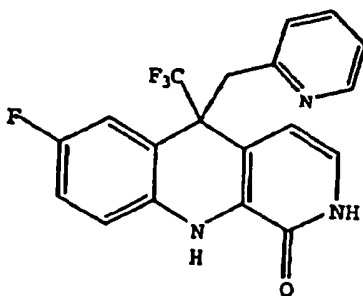
Do roztoku zlúčeniny VI (196 mg, 0,66 mmol) v THF (2 ml) pri teplote -78 °C sa pridal 0,25 M roztok p-fluórfenylmagnéziumchloridu v éteri (13,2 ml, 3,3 mmol) a výsledná reakčná zmes bola ochladená nasýteným roztokom NH₄Cl, naliata do vody a extrahovaná etylacetátom (2 x 50 ml). Chromatografia (SiO₂, eluent 20 % EtOAc-hexány) poskytla 153 mg zlúčeniny VII (R=4-fluórfenylmetyl) (teoretický výťažok 268 mg, 57 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,8 - 6,6 (m, 5H), 6,55 (široký s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,7 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -74,25 (s, 3F), -116,27 (s, 1F), -122,53 (s, 1F). Analýza (C₂₁H₁₅N₂OF₅) C, H, N.

Krok G: Příprava zlúčeniny všeobecného vzorca VIII (R=4-fluórfenylmetyl)

Do roztoku zlúčeniny VII (R=4-fluórfenylmetyl) (153 mg, 0,38 mmol) v etanole (4 ml) pri izbovej teplote sa pridal 48 % vodný roztok HBr (4 ml) a výsledná reakčná zmes sa nechala 1,5 hodiny miešať pri refluxovaní. Reakčná zmes sa naleje do nasýteného roztoku NaHCO₃ a extrahuje sa etylacetátom (3 x 25 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO₄ a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO₂, eluent 50 % EtOAc-hexány) poskytla 89 mg zlúčeniny pomenovanej v nadpise (teoretický výťažok 149 mg, 60 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12,0 (široký s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,85 - 6,7 (m, 5H), 6,55 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -73,89 (s, 3F), -116,01 (s, 1F), -121,68 (s, 1F). Analýza (C₂₀H₁₃N₂OF₅) C, H, N.

Príklad 6

Zlúčenina VIII, kde R=2-pyridylmetyl



Krok F: Příprava zlúčeniny všeobecného vzorca VII (R=2-pyridylmetyl)

Do roztoku 2-pikolínu (134 μl, 1,36 mmol) v THF (2 ml) pri teplote -78 °C sa pridal 2M roztok LDA v THF (0,76 ml, 1,52 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 15 minút pri teplote -78 °C. Potom sa pridala zlúčenina VI (100 mg, 0,34 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať pri teplote -78 °C 30 minút. Reakčná zmes bola naliata do nasýteného roztoku NH₄Cl a potom rozdelená medzi etylacetát a vodu. Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO₄ a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO₂, eluent 50 % EtOAc-hexány) poskytla 111 mg zlúčeniny VII (R=2-pyridylmetyl) (teoretický

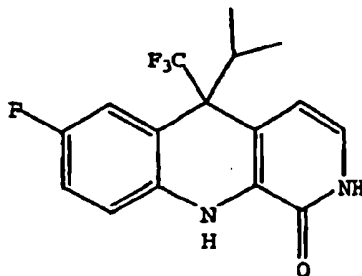
výtěžok 132 mg, 84 %). ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ 8,3 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 7,64 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,3 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,8 - 6,6 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 4,02 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -75,99 (s, 3F), -122,57 (s, 1F). Analýza ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OF}_5$) C, H, N.

Krok G: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VIII (R=2-pyridylmetyl)

Do roztoku zlúčeniny VII (R=2-pyridylmetyl) (111 mg, 0,28 mmol) v etanole (2 ml) sa pridal 48 % vodný roztok HBr (2 ml) a výsledná reakčná zmes sa nechala 1,5 hodiny miešať pri refluxovaní. Reakčná zmes sa naleje do nasýteného roztoku NaHCO_3 a extrahuje sa etylacetátom (3 x 25 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent EtOAc) poskytla 77 mg zlúčeniny pomenovanej v nadpise (teoretický výtěžok 105 mg, 73 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,7 (široký s, 1H), 9,0 (široký s, 1H), 8,3 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7,5 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 3H), 6,8 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6,45 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 4,0 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -74,98 (s, 3F), -123,69 (s, 1F). Analýza ($\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OF}_4$) C, H, N.

Príklad 7

Zlúčenina VIII, kde R=i-propyl



Krok F: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VII (R=i-propyl)

Do roztoku zlúčeniny VII (175 mg, 0,59 mmol) v THF (2 ml) pri teplote -78 °C sa pridal 2M roztok izopropylmagnéziumchloridu v éteri (1,48 ml, 2,95

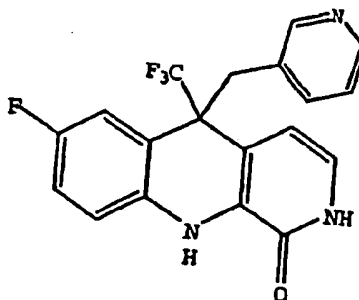
mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 15 minút pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakčná zmes bola ochladená nasýteným roztokom NH_4Cl , naliata do vody a extrahovaná etylacetátom (2 x 50 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent 20 % EtOAc-hexány) poskytla 144 mg zlúčeniny VII (R=i-propyl) (teoretický výťažok 201 mg, 72 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,6 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,3 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,6 (m, 1H), 1,05 (m, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -64,80 (s, 3F), -122,85 (s, 1F). Hmotnostná spektroskopia vysokého rozlíšenia: vypočítané pre $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OF}_4$ (M+H) $^+$: 341,1277, nájdené 341,1276.

Krok G: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VIII (R=i-propyl)

Do roztoku zlúčeniny VII (R=i-propyl) (144 mg, 0,42 mmol) v etanole (2 ml) pri izbovej teplote sa pridal 48 % vodný roztok HBr (2 ml) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 1,5 hodiny pri refluxovaní. Reakčná zmes sa naleje do nasýteného roztoku NaHCO_3 a extrahuje sa etylacetátom (3 x 25 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent 50 % EtOAc-hexány) poskytla 63 mg zlúčeniny pomenovanej v nadpise (teoretický výťažok 137 mg, 46 %). ^1H NMR (300 MHz, acetón- d_6) δ 11,0 (široký s, 1H), 8,3 (široký s, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,4 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 1,0 (m, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, acetón- d_6) δ -65,46 (s, 3F), -124,43 (s, 1F). Analýza ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OF}_4$) C, H, N.

Príklad 8

Zlúčenina VIII, kde R=3-pyridylmetyl



Krok F: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VII (3-pyridylmetyl)

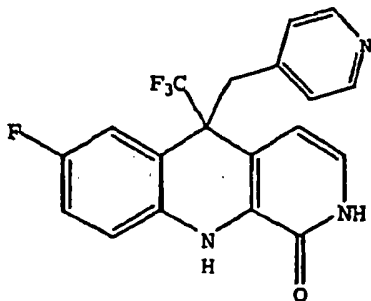
Do roztoku 3-pikolínu (230 μ l, 2,36 mmol) v THF (3 ml) pri teplote -78 °C sa pridal 2M roztok LDA v THF (1,33 ml, 2,66 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 15 minút pri teplote -78 °C. Potom sa pridala zlúčenina VI (175 mg, 0,59 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 30 minút pri teplote -78 °C. Reakčná zmes bola naliata do nasýteného roztoku NH_4Cl a potom rozdelená medzi etylacetát a vodu. Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent 50 % EtOAc-hexány) poskytla 8 mg zlúčeniny VII (3-pyridylmetyl) (teoretický výťažok 230 mg, 3 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 8,1 (m, 1H), 7,69 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 6,9 (m, 2H), 6,7 (m, 1H), 6,55 (široký s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,75 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -74,42 (s, 3F), -122,07 (s, 1F). Hmotnostná spektroskopia vysokého rozlíšenia: vypočítané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OF}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 390,1230, nájdené 390,1248.

Krok G: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VIII (3-pyridylmetyl)

Do roztoku zlúčeniny VII (3-pyridylmetyl) (8 mg, 0,02 mmol) v etanole (1 ml) sa pridal 48 % vodný roztok HBr (1 ml) a výsledná reakčná zmes sa nechala 1,5 hodiny miešať pri refluxovaní. Reakčná zmes sa naleje do nasýteného roztoku NaHCO_3 a extrahuje sa etylacetátom (3 x 25 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent 5 % MeOH-dichlórmétán) poskytla 4 mg zlúčeniny pomenovanej v nadpise (teoretický výťažok 7,5 mg, 53 %). ^1H NMR (300 MHz, acetón- d_6) δ 11,0 (široký s, 1H), 8,4 (široký s, 1H), 8,2 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 2H), 7,15 - 7,0 (m, 3H), 6,65 (m, 1H), 3,95 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, acetón- d_6) δ -74,81 (s, 3F), -124,05 (s, 1F). Hmotnostná spektroskopia vysokého rozlíšenia: vypočítané pre $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OF}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 376,1073, nájdené 376,1060.

Príklad 9

Zlúčenina VIII, kde R=4-pyridylmetyl



Krok F: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VII (4=4-pyridylmetyl)

Do roztoku 4-pikolínu (230 μ l, 2,36 mmol) v THF (3 ml) pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa pridal 2M roztok LDA v THF (1,33 ml, 2,66 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 15 minút pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom sa pridala zlúčenina VI (175 mg, 0,59 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 30 minút pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakčná zmes bola naliata do nasýteného roztoku NH_4Cl a potom rozdelená medzi etylacetát a vodu. Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent 50 % EtOAc-hexány) poskytla 116 mg zlúčeniny VII (R=4-pyridylmetyl) (teoretický výťažok 230 mg, 50 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (m, 1H), 7,68 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,25 (m, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 6,8 - 6,65 (m, 3H), 4,0 (s, 3H), 3,75 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -74,83 (s, 3F), -122,13 (s, 1F). Analýza ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OF}_4$) C, H, N.

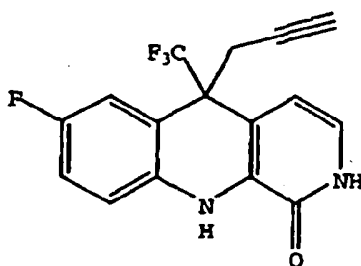
Krok G: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VIII (R=4-pyridylmetyl)

Do roztoku zlúčeniny VII (R=4-pyridylmetyl) (116 mg, 0,30 mmol) v etanole (2 ml) sa pridal 48 % vodný roztok HBr (2 ml) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 1,5 hodiny pri refluxovaní. Reakčná zmes sa naleje do nasýteného roztoku NaHCO_3 a extrahuje sa etylacetátom (3 x 25 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent EtOAc) poskytla 93 mg zlúčeniny pomenovanej v nadpise (teoretický výťažok 113 mg, 82 %). ^1H NMR (300 MHz,

acetón- d_6) δ 10,65 (široký s, 1H), 8,2 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,1 - 6,9 (m, 4H), 6,6 (m, 1H), 3,95 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, acetón- d_6) δ -75,45 (s, 3F), -124,13 (s, 1F). Analýza ($\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OF}_4$) C, H, N.

Príklad 10

Zlúčenina VIII, kde R=3-propinyl



Krok F: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VII (R=3-propinyl)

Do roztoku 1-TMS-1-propínu (300 μl , 2,02 mmol) v THF (3 ml) pri teplote $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sa pridal 2M roztok LDA v THF (1,14 ml, 2,28 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 20 minút pri teplote $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Potom sa pridala zlúčenina VI (150 mg, 0,51 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 30 minút pri teplote $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Reakčná zmes bola naliata do nasýteného roztoku NH_4Cl a potom rozdelená medzi etylacetát a vodu. Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent 20 % EtOAc-hexány) poskytla 102 mg zlúčeniny VII (R=3-propinyl) (teoretický výťažok 207 mg, 49 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, 1H, $J = 6\text{ Hz}$), 7,2 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (široký s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,35 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -75,68 (s, 3F), -123,05 (s, 1F). Hmotnostná spektroskopia vysokého rozlíšenia: vypočítané pre $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OSiF}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 409,1359, nájdené 409,11365.

Krok G: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VIII (R=3-propinyl)

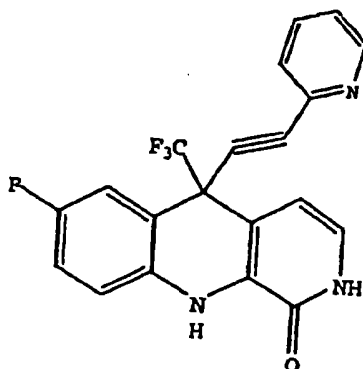
Do roztoku zlúčeniny VII (R=3-propinyl) (102 mg, 0,25 mmol) v

dichlórmetáne (5 ml) pri izbovej teplote sa pridal TMSI (2 ml 1M roztoku v dichlórmetáne, 2 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 4 hodiny pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola naliata do vody a extrahovaná dichlórmetánom (2 x 25 ml). Zhromaždené extrakty dichlórmetánu sa vysušili bezvodým $MgSO_4$ a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent 20 % EtOAc-hexány) poskytla 66 mg trimetylsilylom chránenej zlúčeniny (teoretický výťažok 99 mg, 67 %). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12,4 (široký s, 1H), 7,5 (široký s, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,0 - 6,85 (m, 2H), 6,4 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 3,3 (m, 2H), 0,05 (s, 9H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -75,37 (s, 3F), -122,19 (s, 1F). Analýza ($C_{19}H_{18}N_2OSiF_4$) C, H, N.

Do roztoku vyššie uvedenej trimetylsilylom chránenej zlúčeniny (66 mg, 0,17 mmol) v metanole (1 ml) pri izbovej teplote sa pridal uhličitan draselný (117 mg, 0,85 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 1 hodinu. Reakčná zmes bola naliata do vody a extrahovaná etylacetátom (2 x 50 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým $MgSO_4$ a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent 50 % EtOAc-hexány) poskytla 34 mg zlúčeniny pomenovanej v nadpise (teoretický výťažok 55 mg, 82 %). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12,4 (široký s, 1H), 7,6 (široký s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,0 - 6,9 (m, 2H), 6,4 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 3,3 (m, 2H), 1,8 (m, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -76,19 (s, 3F), -121,68 (s, 1F). Analýza ($C_{16}H_{10}N_2OF_4$) C, H, N.

Príklad 11

Zlúčenina VIII, kde R=2-pyridyletínyl



Krok F: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VII (R=2-pyridyletynyl)

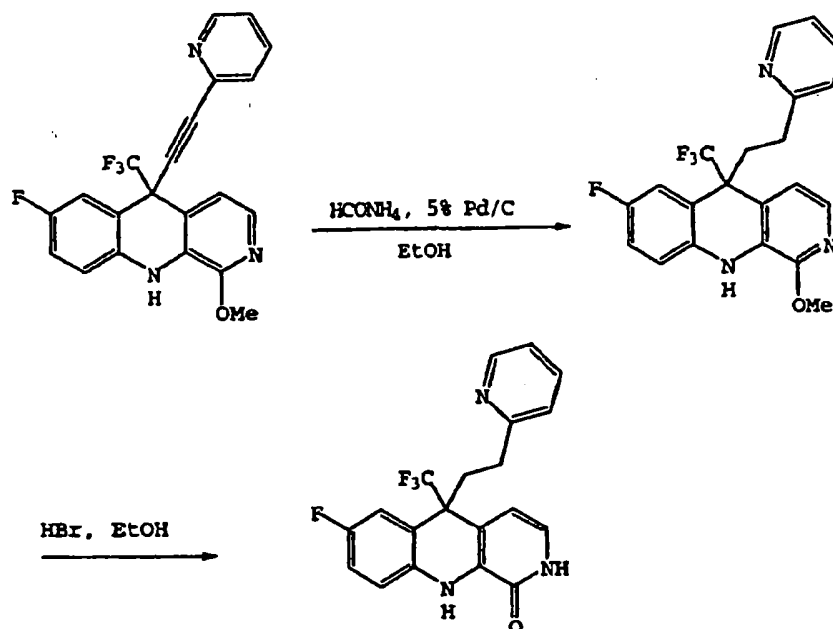
Do roztoku 2-etynylpyridínu (157 μ l, 1,52 mmol) v THF (1,5 ml) pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa pridal 1,6M roztok nBuLi v THF (0,85 ml, 1,36 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 15 minút pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom sa pridala zlúčenina VI (175 mg, 0,59 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 30 minút pri zahriatí na izbovú teplotu. Reakčná zmes bola naliata do nasýteného roztoku NH_4Cl a potom rozdelená medzi etylacetát a 0,1N HCl. Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent 50 % EtOAc-hexány) poskytla 39 mg zlúčeniny VII (R=2-pyridyletynyl) (teoretický výťažok 136 mg, 29 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (m, 1H), 7,8 - 7,7 (m, 2H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,4 - 7,25 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,85 (široký s, 1H), 4,08 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,62 (s, 3F), -121,98 (s, 1F). Analýza ($\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OF}_4$) C, H, N.

Krok G: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VIII (R=2-pyridyletynyl)

Do roztoku zlúčeniny VII (R=2-pyridyletynyl) (26 mg, 0,065 mmol) v dichlórmetáne (2,5 ml) pri izbovej teplote sa pridal TMSI (1 ml 1M roztoku v dichlórmetáne, 0,01 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať cez noc pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola naliata do vody a extrahovaná etylacetátom (2 x 25 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent EtOAc) poskytla 9 mg zlúčeniny pomenovanej v nadpise (teoretický výťažok 25 mg, 36 %). ^1H NMR (300 MHz, acetón- d_6) δ 11,45 (široký s, 1H), 8,6 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,6-7,4 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (d, 1H, $J = 7\text{ Hz}$), 6,67 (d, 1H, $J = 7\text{ Hz}$). ^{19}F NMR (282 MHz, acetón- d_6) δ -77,54 (s, 3F), -123,67 (s, 1F). Analýza ($\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OF}_4$) C, H, N.

Príklad 12

Zlúčenina VIII, kde R=2-(2-pyridyl)etyl



Krok A: Príprava zlúčeniny VII (R=2-pyridyletynyl)

Do roztoku zlúčeniny VII (R=2-pyridyletynyl) (20 mg, 0,05 mmol) v etanole (1 ml) pri izbovej teplote sa pridal mravčan amónny (20 mg) a 5 % Pd/C (20 mg) a výsledná reakčná zmes sa nechala 1,5 hodiny miešať pri refluxovaní. Reakčná zmes sa prefiltrovala cez celit a filtrát sa odparil vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent 40 % EtOAc-hexány) poskytla 15 mg zlúčeniny VII (R=2-pyridyletynyl) (teoretický výťažok 20 mg, 75 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,5 (m, 1H), 7,7 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,5 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 3H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (široký s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 2,6 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -75,96 (s, 3F), -122,34 (s, 1F). Hmotnostná spektroskopia vysokého rozlíšenia: vypočítané pre $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OF}_4$ (M+H) $^+$: 404,1386, nájdené 404,1385.

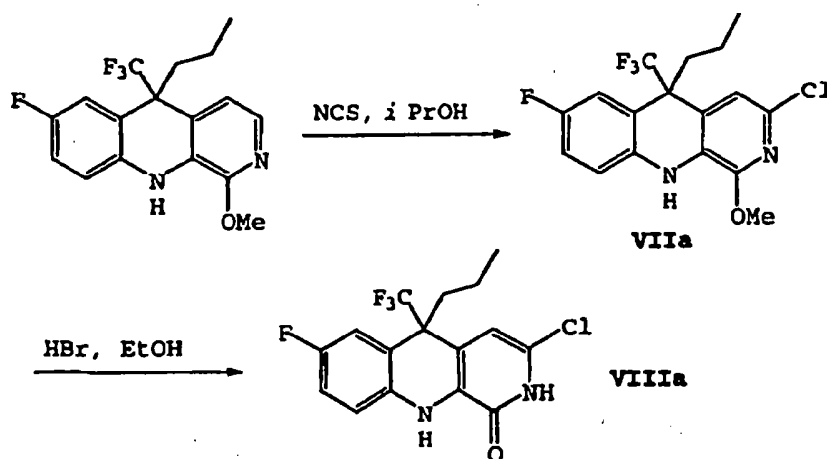
Krok B: Príprava zlúčeniny VIII (R=(2-pyridyl)etyl)

Do roztoku zlúčeniny VII (R=2-pyridyletynyl) (15 mg, 0,037 mmol) v etanole

(1 ml) sa pridal 48 % vodný roztok HBr (1 ml) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 5 hodín pri refluxovaní. Reakčná zmes sa naleje do nasýteného roztoku NaHCO₃ a extrahuje sa etylacetátom (3 x 25 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO₄ a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO₂, eluent EtOAc) poskytla 5 mg zlúčeniny pomenovanej v nadpise (teoretický výťažok 15 mg, 36 %). ¹H NMR (300 MHz, acetón-d₆) δ 10,9 (široký s, 1H), 8,5 (m, 1H), 8,3 (široký s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,2 - 7,05 (m, 3H), 7,0 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,4 (d, 1H, J = 7 Hz), 2,95 (m, 2H), 2,6 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, acetón-d₆) δ -76,49 (s, 3F) - 124,17 (s, 1F). Hmotnostná spektroskopia vysokého rozlíšenia: vypočítané pre C₂₀H₁₆N₃OF₄ (M+H)⁺: 390,1221, nájdené 390,1221.

Príklad 13

Zlúčenina VIIIa



Krok A: Príprava zlúčeniny VIIa

Do roztoku zlúčeniny VII (R=n-propyl) (75 mg, 0,22 mmol) v iPrOH (2 ml) pri izbovej teplote sa pridal NCS (30 mg, 0,22 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 2 hodiny pri refluxovaní. Reakčná zmes bola naliata do vody a extrahovaná etylacetátom (2 x 50 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa

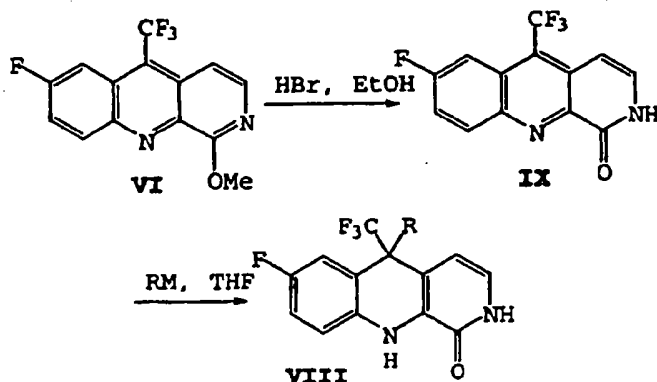
vysušili bezvodým NaSO₄ a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO₂, eluent 10 % EtOAc-hexány) poskytla 48 mg zlúčeniny VIIa (teoretický výťažok 82 g, 59 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,6 (široký s, 1H), 2,3 (m, 2H), 1,1 (m, 2H), 0,95 (m, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -76,05 (s, 3F), -122,31 (s, 1F). Hmotnostná spektroskopia vysokého rozlíšenia: vypočítané pre C₁₇H₁₆ClN₃OF₄ (M+H)⁺: 375,0887, nájdené 375,0883.

Krok B: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VIIIa

Do roztoku zlúčeniny VIIa (48 mg, 0,13 mmol) v etanole (1 ml) sa pridal 48 % vodný roztok HBr (1 ml) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 1,5 hodiny pri refluxovaní. Reakčná zmes sa naleje do nasýteného roztoku NaHCO₃ a extrahuje sa etylacetátom (3 x 25 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO₄ a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO₂, eluent 20 % acetón-hexány) poskytla 14 mg zlúčeniny pomenovanej v nadpise (teoretický výťažok 47 mg, 30 %). ¹H NMR (300 MHz, acetón-d₆) δ 8,4 (široký s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,6 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,1 (m, 1H), 0,95 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, acetón-d₆) δ -76,58 (s, 3F), -124,11 (s, 1F). Analýza (C₁₆H₁₃N₂OCIF₄) C, H, N.

Príklad 14

Zlúčenina VIII, kde R=3-propenyl



Krok A: Príprava zlúčeniny IX.

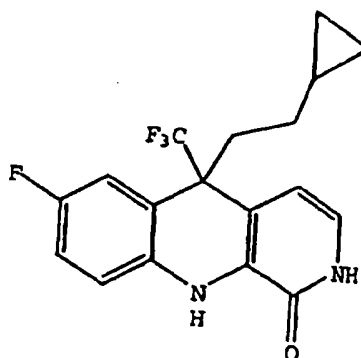
Do roztoku zlúčeniny VI (100 mg, 0,34 mmol) v etanole (1 ml) pri izbovej teplote sa pridal 48 % vodný roztok HBr (1 ml) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 1,5 hodiny pri refluxovaní. Reakčná zmes bola zriedená vodou a prefiltrovaná a pevné látky boli premyté vodou a vysušené vo vákuu, aby poskytli žltú pevnú látku. K pevným látkam sa pridal toluén a vo vákuu bol vysušený po azeotropné stopy vody, aby vzniklo 89 mg zlúčeniny IX (teoretický výťažok 96 mg, 93 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (široký s, 1H), 8,4 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 6,8 (m, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- D_6) δ -52,44 (s, 3F), -105,16 (s, 1F). Hmotnostná spektroskopia vysokého rozlíšenia: vypočítané pre $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_2\text{OF}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 283,0495, nájdené 283,0492.

Krok B: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VIII (R=3-propenyl)

Do roztoku zlúčeniny IX (170 mg, 0,60 mmol) v THF (3 ml) pri teplote -78 °C sa pridal 1M roztok alylmagnéziumbromidu v éteri (3,6 ml, 3,6 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 15 minút pri teplote -78 °C. Reakčná zmes bola ochladená nasýteným roztokom NH_4Cl , naliata do vody a extrahovaná etylacetátom (2 x 50 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent 20 % EtOAc-hexány) poskytla 37 mg zlúčeniny pomenovanej v nadpise (teoretický výťažok 195 mg, 19 %). ^1H NMR (300 MHz, acetón- d_6) δ 12,4 (široký s, 1H), 7,6 (široký s, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,0 - 6,8 (m, 3H), 6,4 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 5,4 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 3,1 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, acetón- d_6) δ -75,83 (s, 3F), -121,86 (s, 1F). Analýza ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OF}_4$) C, H, N.

Príklad 15

Zlúčenina VIII, kde R=2-cyklopropyl-1-etyl

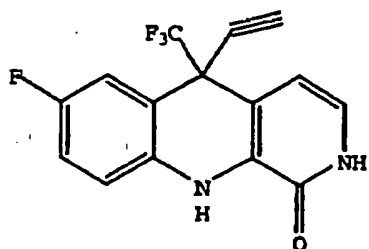


Krok G: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VIII (R=2-cyklopropyl-1-etyl)

Do roztoku 2-cyklopropyletyljodidu (614 mg, 3,15 mmol) v hexáne (8 ml) pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa pridal 1,7M roztok terc-butyllítia v THF (3,7 ml, 6,3 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala 10 minút miešať pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pridal sa éter (8 ml) a reakčná zmes sa nechala miešať 1 hodinu pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola ochladená späť na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pridal sa THF (8 ml) a potom zlúčenina IX (178 mg, 0,63 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 30 minút pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakčná zmes bola naliata do nasýteného roztoku NH_4Cl a potom rozdelená medzi etylacetát a vodu. Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent 50 % EtOAc-hexány) poskytla 45 mg zlúčeniny pomenovanej v nadpise (teoretický výťažok 222 g, 20 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12,55 (široký s, 1H), 7,6 (široký s, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,1 - 6,9 (m, 3H), 6,45 (d, 1H, $J = 7\text{ Hz}$), 2,5 (m, 2H), 1,1 (m, 2H), 0,7 (m, 1H), 0,5 (m, 2H), 0,05 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -75,80 (s, 3F), -122,05 (s, 1F). Analýza ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OF}_4$) C, H, N.

Príklad 16

Zlúčenina VIII, kde R=etinyl



Krok B: Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VIII (R=etinyl)

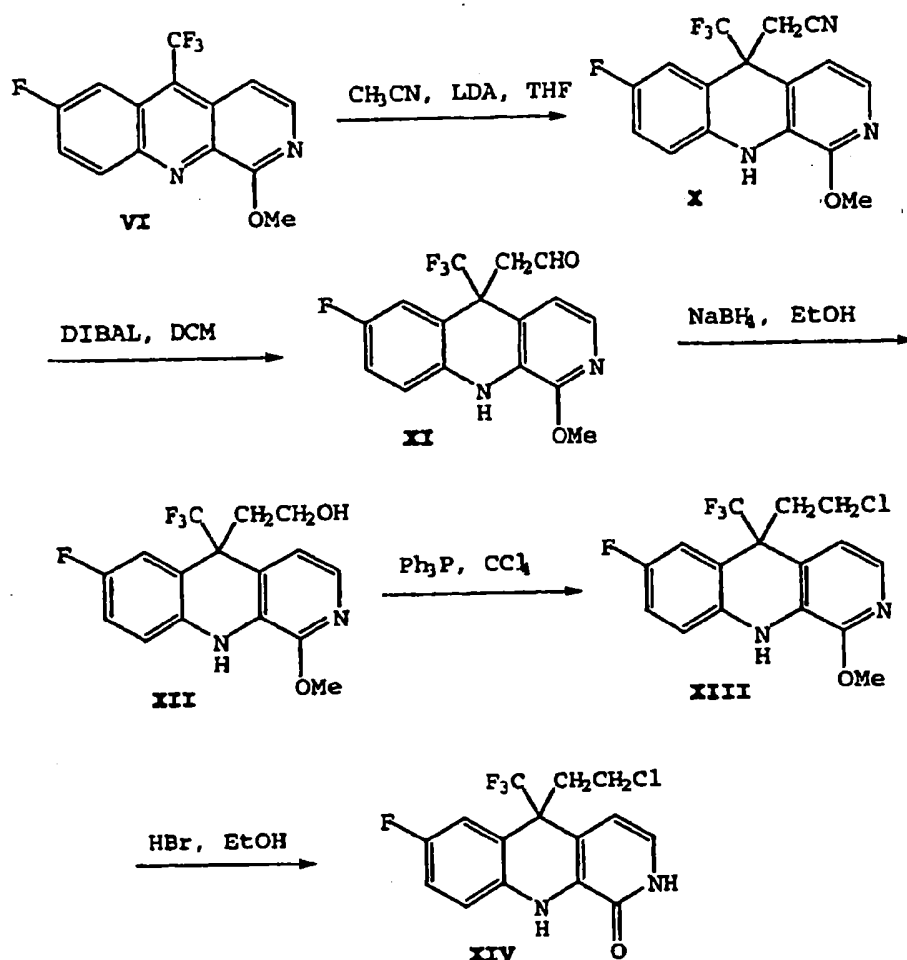
Do roztoku trimetylsilylacetylénu (432 μl , 3,06 mmol) v THF (5 ml) pri teplote $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa pridal 1,6 M roztok n-butyllítia v THF (1,7 ml, 2,72 mmol) a

výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 30 minút pri teplote 0 °C. Potom sa pridala zlúčenina IX (192 mg, 0,68 mmol) ako suspenzia v THF (2 ml) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať cez noc pri zahrievaní na izbovú teplotu. Reakčná zmes bola naliata do nasýteného roztoku NH₄Cl a potom rozdelená medzi etylacetát a vodu. Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO₄ a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO₂, eluent EtOAc) poskytla 74 mg trimetylsilylom chránenej zlúčeniny (teoretický výťažok 258 mg, 29 %). ¹H NMR (300 MHz, acetón-d₆) δ 11,2 (široký s, 1H), 8,8 (široký s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 0,05 (s, 9H). ¹⁹F NMR (282 MHz, acetón-d₆) δ -77,59 (s, 3F), -123,84 (s, 1F). Hmotnostná spektroskopia vysokého rozlíšenia: vypočítané pre C₁₈H₇N₂OSiF₄ (M+H)⁺: 381,1046, nájdené 381,105.

Do roztoku trimetylsilylom chránenej zlúčeniny (74 mg, 0,19 mmol) v metanole (1 ml) sa pridala uhličitan draselný (131 mg, 0,95 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať cez noc pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola naliata do vody a extrahovaná etylacetátom (2 x 25 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO₄ a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO₂, eluent 50 % EtOAc-hexány) poskytla 9 mg zlúčeniny pomenovanej v nadpise (teoretický výťažok 58 mg, 16 %). ¹H NMR (300 MHz, acetón-d₆) δ 11,0 (široký s, 1H), 8,6 (široký s, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,1 (d, 1H, J = 7 Hz), 6,6 (d, 1H, J = 7 Hz), 3,6 (s, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, acetón-d₆) δ -77,98 (s, 3F), -123,95 (s, 1F). Hmotnostná spektroskopia vysokého rozlíšenia: vypočítané pre C₁₅H₉N₂OF₄ (M+H)⁺: 309,065101, nájdené 309,063883.

Príklad 17

Zlúčenina XIV, kde R=2-chlóretyl



Krok A: Príprava zlúčeniny X

Do roztoku acetonitrilu (71 μl , 1,36 mmol) v THF (2 ml) pri teplote -78°C sa pridal 2M roztok LDA v THF (0,76 ml, 1,52 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 20 minút pri teplote -78°C . Potom sa pridala zlúčenina VI (100 mg, 0,34 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 30 minút pri teplote -78°C . Reakčná zmes bola naliata do nasýteného roztoku NH_4Cl a potom rozdelená medzi etylacetát a vodu. Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent 20 % EtOAc-hexány) poskytla 100 mg zlúčeniny X (teoretický výťažok 115 mg, 87 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,8 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7,1 (m, 2H), 6,9 (m 2H),

4,06 (s, 3H), 3,5 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,48 (s, 3F), -121,2 (s, 1F). Analýza ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OF}_4$) C, H, N.

Krok B: Príprava zlúčeniny XI

Do roztoku zlúčeniny X (100 mg, 0,3 mmol) v dichlórmetáne (1,5 ml) pri teplote $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sa pridal 1M roztok DIBAL v dichlórmetáne (0,45 ml, 0,45 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 2 hodiny pri teplote $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Reakčná zmes bola naliata do 20 % KHSO_4 a potom rozdelená medzi etylacetát a vodu. Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent 20 % EtOAc-hexány) poskytla 43 mg zlúčeniny XI (teoretický výťažok 102 mg, 42 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,5 (s, 1H), 7,7 (d, 1H, $J = 7\text{ Hz}$), 7,1 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,5 (s, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,66 (s, 3F), -121,57 (s, 1F). Hmotnostná spektroskopia vysokého rozlíšenia: vypočítané pre $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 341,0913, nájdené 341,0888.

Krok C: Príprava zlúčeniny XII

Do roztoku zlúčeniny XI (300 mg, 0,88 mmol) v etanole (5 ml) pri izbovej teplote sa pridal bórhydrid sodný (100 mg, 2,64 mmol) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 15 minút pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola rozdelená medzi etylacetát a vodu. Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent 20 % EtOAc-hexány) poskytla 257 mg zlúčeniny XII (teoretický výťažok 301 mg, 85 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,7 (d, 1H, $J = 7\text{ Hz}$), 7,25 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,8 (m, 1H), 6,7 (široký s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 2,7 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,51 (s, 3F), -122,31 (s, 1F). Hmotnostná spektroskopia vysokého rozlíšenia: vypočítané pre $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 343,1070, nájdené 343,1072.

Krok D: Príprava zlúčeniny XIII

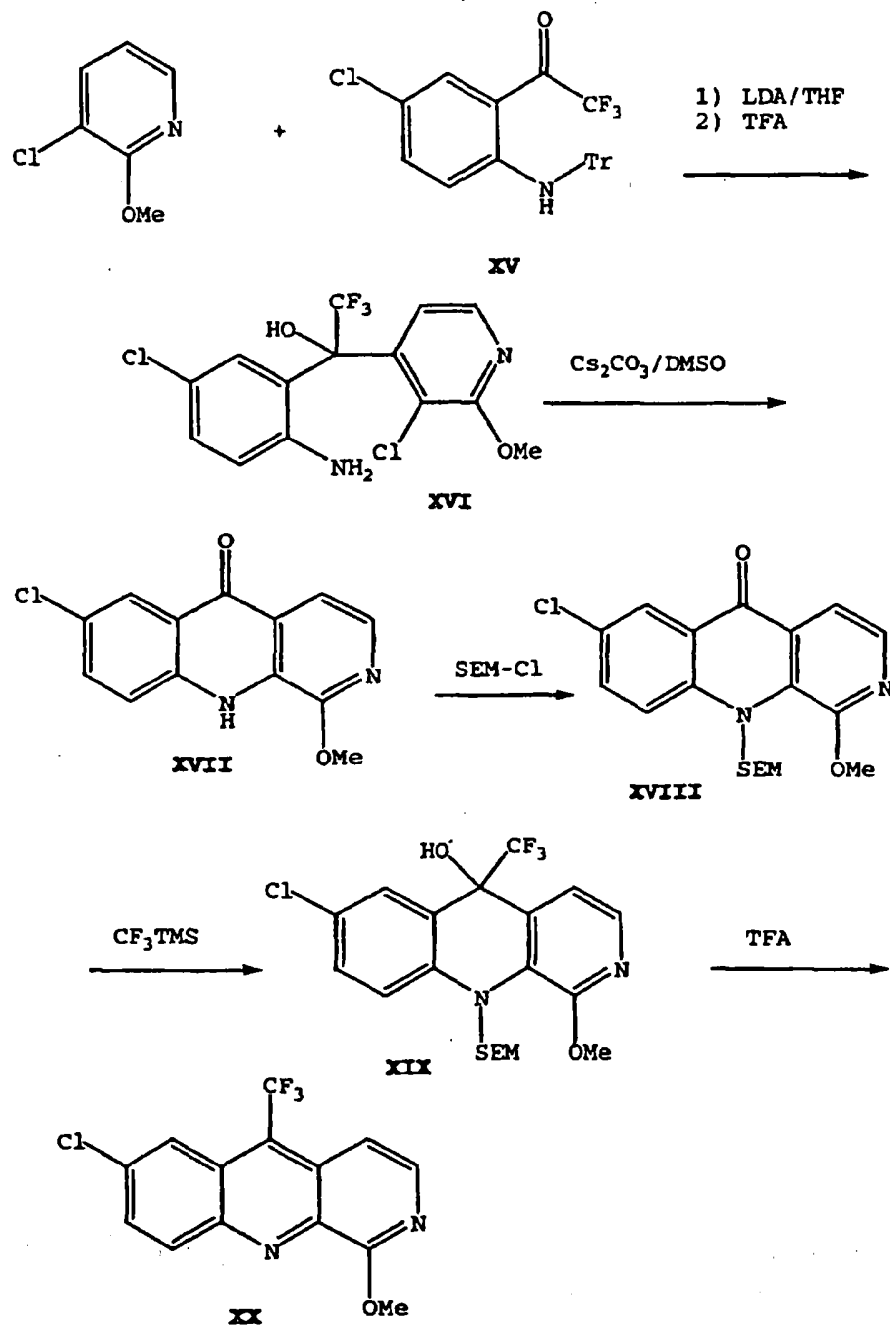
Do roztoku zlúčeniny XII (250 mg, 0,73 mmol) v acetonitrile (3 ml) pri izbovej teplote sa pridal trifenyfosfín (289 mg, 1,10 mmol) a potom chlorid uhličitý (4 ml) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať cez noc pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola rozdelená medzi etylacetát a vodu. Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu, aby poskytli 210 mg zlúčeniny XIII (teoretický výťažok 263 mg, 80 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7,2 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,75 (široký s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,9 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,45 (s, 3F), -121,76 (s, 1F). Hmotnostná spektroskopia vysokého rozlíšenia: vypočítané pre $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OF}_4\text{Cl}$ (M+H) $^+$: 361,0731, nájdené 361,0748.

Krok E: Príprava zlúčeniny XIV

Do roztoku zlúčeniny XIII (52 mg, 0,144 mmol) v etanole (1 ml) sa pridal 48 % vodný roztok HBr (1 ml) a výsledná reakčná zmes sa nechala miešať 1,5 hodiny pri refluxovaní. Reakčná zmes sa naleje do nasýteného roztoku NaHCO_3 a extrahuje sa etylacetátom (3 x 25 ml). Zhromaždené extrakty etylacetátu sa vysušili bezvodým MgSO_4 a odparili vo vákuu. Chromatografia (SiO_2 , eluent acetón-hexány) poskytla 45 mg zlúčeniny XIV (teoretický výťažok 50 mg, 90 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11,1 (široký s, 1H), 8,6 (široký s, 1H), 7,5 - 7,3 (m, 2H), 7,1 - 7,0 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 2,95 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -76,75 (s, 3F), -123,74 (s, 1F).

Príklady 18 - 26 je možné uskutočňovať podľa nasledujúcich postupov.

Príklad 18



Krok A:

Do $-78\text{ }^\circ\text{C}$ roztoku diizopropylamínu (3,3 ml, 23,6 mmol) v THF (100 ml) sa pridal roztok 1,6 M BuLi (16,1 ml, 23,6 mmol) v hexáne. Následne, potom čo bola reakcia miešaná 0,5 hodiny, sa pridal roztok 3-chlór-2-metoxypyridínu (3,4

g, 23,6 mmol) v THF (2 ml). Po 20 minútach miešania sa pridal ketón (XV). Reakcia sa nechala zahriať na $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, bola prudko ochladená nasýteným roztokom NH_4Cl , zriedená EtOAc a premytá 0,5 N HCl (3x), nasýteným roztokom NaHCO_3 a nasýteným roztokom NaCl. Organická fáza sa vysušila Na_2SO_4 a odparila na oranžový olej (17,5 g). Olej bol triturovaný CH_2Cl_2 (30 ml), aby vznikla bledožltá pevná látka (12,7 g, 97 % výťažok), ktorá bola upravená s TFA, aby poskytla detritylovaný produkt XVI (5,9 g, výťažok 77 %).

Krok B:

Do $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ suspenzie Cs_2CO_3 (15 g) v DMSO (50 ml) bol po kvapkách pridaný roztok zlúčeniny XVI (5 g, 14,6 mmol) v DMSO (100 ml) počas 1,5 hodiny, potom sa zahrievala 4 hodiny pri tejto teplote. Reakcia bola ochladená na izbovú teplotu a pridal sa EtOAc (300 ml), voda (150 ml) a 1N HCl (200 ml). Vyvrážala sa žltá pevná látka, ktorá sa odfiltrovala a premyla vodou a potom EtOAc. Zlúčenina bola cez noc vysušená pod vysokým vákuom pri $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, aby poskytla zlúčeninu XVII (2,83 g, výťažok 75 %).

Krok C:

Do $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ suspenzie zlúčeniny XVII (2,83 g, 10,9 mmol) a SEM-Cl (6 ml, 33,9 mmol) v DMF (100 ml) sa pridal 60 % NaH (1,33 g, 33,2 mmol) a reakcia bola miešaná 4 dni. Reakcia bola zriedená EtOAc, premytá vodou (3 x) a soľankou a odparená, aby poskytla oranžový olej (6,85 g). Chromatografia a kryštalizácia poskytli zlúčeninu XVIII ako žlté kryštály (3,72 g, výťažok 87 %).

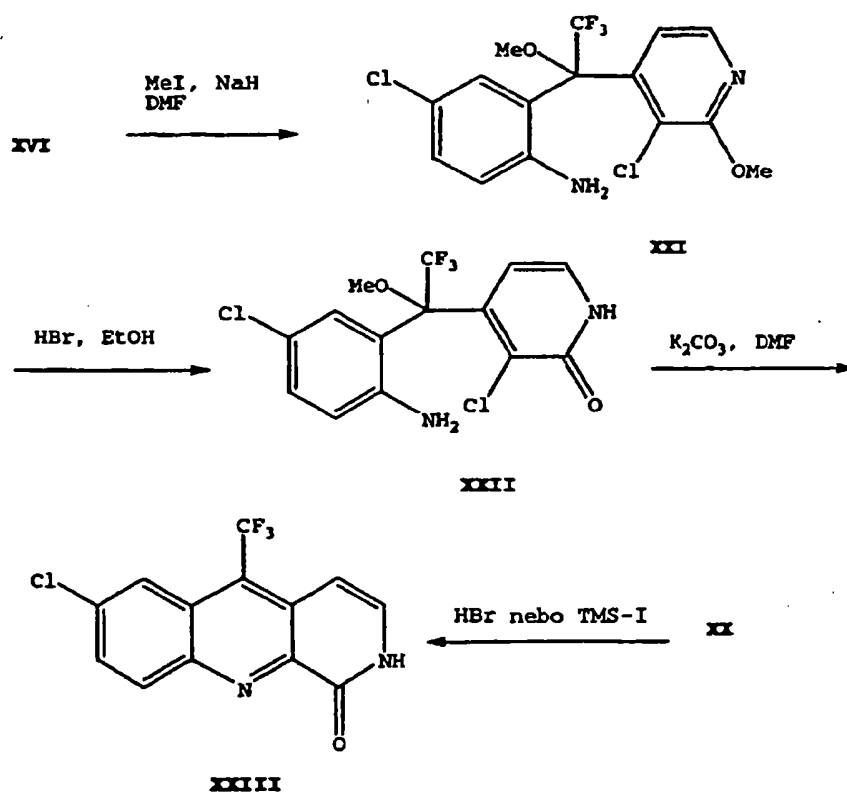
Krok D:

Do $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ roztoku zlúčeniny XVIII (700 mg, 1,79 mmol) a CF_3TMS (0,35 ml, 2,37 mmol) v THF (7 ml) sa pridal roztok 1M TBAF v THF (0,2 ml, 0,2 mmol). Po 10 minútach sa pridal ďalší TBAF (0,3 ml, 0,3 mmol) s cieľom desilylovať silyléter. Po zmiešaní s vodou bol surový olej triturovaný hexánom,

aby poskytol zlúčeninu XIX ako šedobielu pevnú látku (518 mg, výťažok 63 %).

Krok E:

Roztok zlúčeniny XIX (420 mg) v TFA bol miešaný 1,5 hodiny a odparil sa, aby poskytol olej. Olej bol rozdelený medzi EtOAc a 1N NaOH, premytý vodou a soľankou a odparený, aby poskytol zlúčeninu XX ako žltú pevnú látku (264 mg, výťažok 93 %).



Alternatívny postup

Krok A-2:

Do 0 °C roztoku zlúčeniny XVI (12 g, 32,7 mmol) a MeI (3,3 ml, 53,5 mmol) v DMF (120 ml) sa pridal 60 % NaH (1,44 g, 36 mmol) a cez noc sa miešal. Po zmiešaní s vodou poskytla chromatografia a tritúrácia zlúčeninu XXI (6,22 g, výťažok 50 %).

Krok B-2:

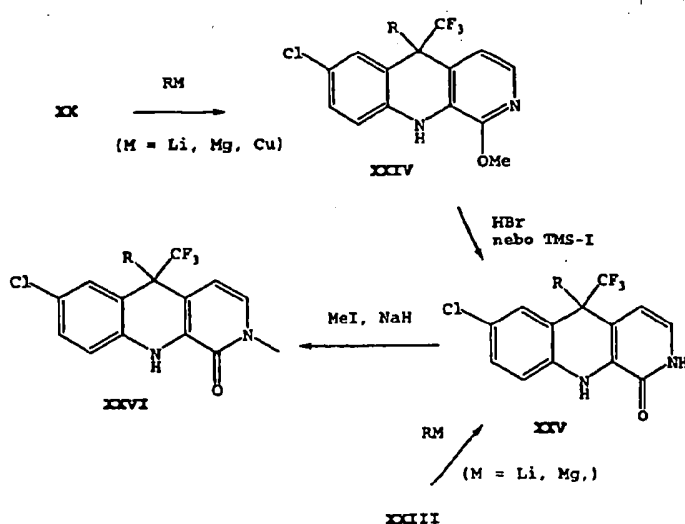
Roztok zlúčeniny XXI (6,4 g, 16,8 mmol) v EtOH (20 ml) a roztok 48 % HBr (20 ml) bol refluxovaný 1,5 hodiny. Reakcia bola zriedená EtOAc a neutralizovaná, premytá soľankou, vysušená Na₂SO₄ a odparila sa do hustého oranžového oleja (8 g). Triturácia éterom a CH₂Cl₂ poskytla zlúčeninu XXII ako bielu pevnú látku (5,86 g, výťažok 95 %).

Krok C-2:

Suspenzia zlúčeniny XXII (4,7 g) v DMF (95 ml) bola refluxovaná 1,5 hodiny. Boli pridané EtOAc a voda a reakcia bola prefiltrovaná a premytá vodou (2 x) a EtOAc (2 x). Mokrý produkt bol cez noc vysušený pod vysokým vákuom pri 80 °C, aby poskytol zlúčeninu XXIII ako žltú pevnú látku (2,85 g, výťažok 76 %).

Krok D-2:

Zmes zlúčeniny XX (1,5 g) v 48 % HBr (10 ml) a EtOH (10 ml) bola refluxovaná 2 hodiny. Reakcia bola zriedená vodou a neutralizovaná NaOH. Výsledná pevná látka bola prefiltrovaná, premytá nasýteným roztokom NaHCO₃ a vodou (2 x) a cez noc vysušená pod vysokým vákuom pri 100 °C, aby poskytla zlúčeninu XXIII ako žltú pevnú látku (1,33 g, výťažok 93 %).



Krok F:

Do $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ roztoku diizopropylamínu (1,08 ml, 7,68 mmol) v THF (10 ml) sa pridal roztok 1,6 M BuLi (4,921 ml, 7,78 mmol) v hexáne. Následne, potom čo bola reakcia miešaná 15 minút, sa pridal 2-pikolín (7,59 ml, 7,68 mmol). Po 20 minútach miešania sa pridala zlúčenina XX (600 mg, 1,92 mmol). Reakcia bola ochladená nasýteným roztokom NH_4Cl , následne zriedená EtOAc a premytá 0,1N HCl (4 x), vodou a nasýteným roztokom NaCl. Organická fáza sa vysušila Na_2SO_4 a odparila na tmavooranžovú sklovitú látku (670 mg). Veľmi rýchla chromatografia (50 % EtOAc/hexány) poskytla zlúčeninu XXIV (R=2-pikoly(2-pyridylmetyl)) ako hustý ružový olej (R = 2-pikoly(2-pyridylmetyl), 600 mg, výťažok 70 %).

Krok G:

Roztok zlúčeniny XXIV (R=2-pikoly(2-pyridylmetyl), 1,53 g), v 48 % HBr (7 ml) a EtOH (7 ml) bol refluxovaný 1,5 hodiny. Reakcia bola zriedená EtOAc a THF, zneutralizovaná 1N NaOH a premytá soľankou. Organická fáza sa vysušila Na_2SO_4 a odparila, aby poskytla šedú pevnú látku (1,32 g). Pevná látka bola triturovaná vreľým dichlóretánom (10 ml), aby poskytla zlúčeninu XXV (1,25 g).

Príklad 21

Roztok zlúčeniny XXIV (R=cyklopropylacetylén, 56 mg), DIEA (15 μl) a roztok 1 M TMS-I v dichlórmétáne (1 ml) v dichlórmétáne (5 ml) bol miešaný cez noc. Reakcia bola zriedená etylacetátom (EtOAc) a premytá 1N roztokom NaOH a soľankou. Organická fáza sa vysušila Na_2SO_4 a odparila, aby poskytla oranžovú sklovitú látku (64 mg). Sklovitá látka bola triturovaná éterom (2 ml), aby poskytla zlúčeninu XXV (R=cyklopropylacetylén) ako šedobielu pevnú látku (7,5 mg).

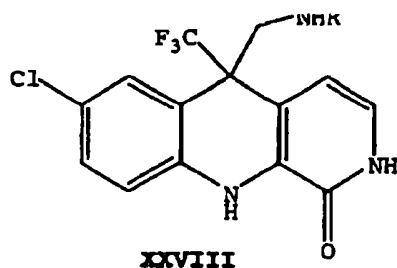
Príklad 24

(XXV, jeden optický aktívny enantiomér)

Do 0 °C roztoku zlúčeniny XXV (R=2-pikoly(2-pyridylmetyl), 100 mg, 0,26 mmol) v DMF (2 ml) sa pridal 60 % NaH (11,2 mg, 0,28 ml). Následne, potom čo bola reakcia miešaná 20 minút, sa pridal MeI (25 µl, 0,4 mmol). Po 10 minútach bola reakcia zriedená EtOAc a premytá vodou (2 x) a soľankou. Organická fáza sa vysušila Na₂SO₄ a odparila, aby poskytla hnedú pevnú látku (127 mg). Pevná látka bola triturovaná éterom (2 ml), aby poskytla zlúčeninu XXVI ako bledooranžovú pevnú látku (81 mg, výťažok 84 %).

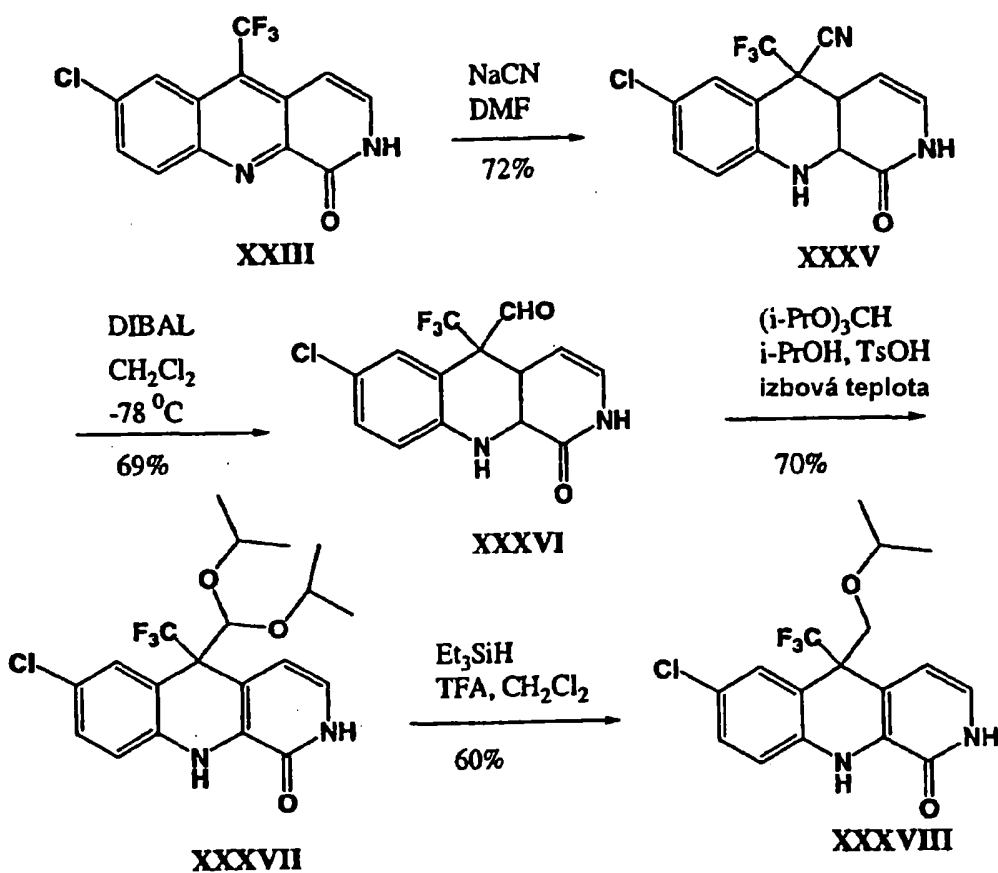
Príklad 20

Do -78 °C roztoku 2-cyklopropyletyljodidu (9,66 g, 41,5 mmol) v hexáne (75 ml) sa pridal 1,7 M roztok terc-butyllítia v pentáne (49,3 ml, 83,8 mmol). Po 5 minútach sa pridal éter (75 ml) a reakcia bola zahrievaná hodinu na izbovú teplotu, aby sa zničili všetky zvyšky terc-BuLi. Reakcia bola ochladená späť na -78 °C a pridal sa THF (20 ml). Táto -78 °C reakčná zmes sa pridala k -78 °C suspenzii zlúčeniny XXIII (2,5 g, 8,38 mmol) v THF (100 ml) a TMEDA (10 ml). Reakcia bola prudko ochladená nasýteným roztokom NH₄Cl, následne zriedená EtOAc, premytá 1N HCl, vodou a nasýteným roztokom NaCl. Organická fáza sa vysušila Na₂SO₄ a odparila na oranžový olej. Veľmi rýchla chromatografia (25 - 50 % EtOAc/hexány) a tritúrácia (dichlóretán a hexány) poskytli zlúčeninu XXV ako hnedú pevnú látku (R = cyklopropyletyl, 1,76 g, výťažok 58 %).

Príklad 22

Zlúčenina XXVIII (R=cyklopropylaminometyl) bola pripravená spôsobom opísaným v príklade 30, uvedenom ďalej.

Príklad 28



Krok A:

Suspenzia zlúčeniny XXIII (17,5 g) a NaCN (5,85 g) v DMF (450 ml) bola 3 dni miešaná. Reakcia bola zriedená EtOAc a premytá nasýteným roztokom NaHCO₃, vodou a soľankou. Organická fáza sa vysušila Na₂SO₄ a odparila na šedú pevnú látku, ktorá bola triturovaná dichlórmetánom (20 ml), aby poskytla žltú pevnú látku XXXV (14,2 g, 72 %). Zlúčenina XXXV bola upravená pomocou

DIBAL v dichlórmetáne pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, aby po miešaní s 3N HCl/EtOAc poskytla hnedú pevnú látku (14,2 g). Surová pevná látka bola triturovaná dichlórmetánom (20 ml), aby poskytla žltú pevnú látku XXXIV (9,7 g, výťažok 69 %).

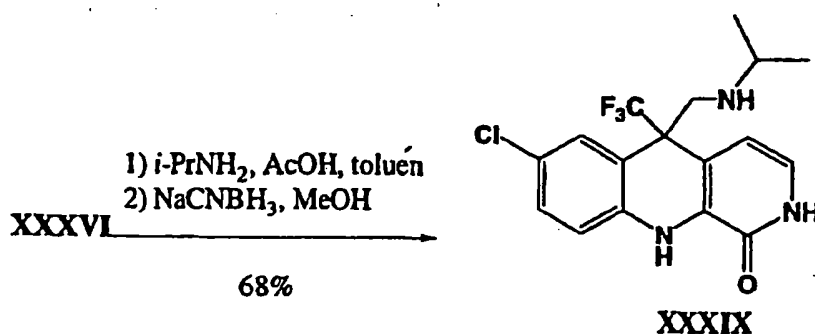
Krok B:

Suspenzia zlúčeniny XXXIV (5 g) a TsOH (4,6 g, 2 ekv) v izopropanole (i-PrOH) (100 ml) a $(i\text{-PrO})_3\text{CH}$ (40 ml) bola miešaná 45 minút. Reakcia bola zriedená EtOAc a premytá 1N NaOH, vodou a soľankou. Organická fáza sa vysušila Na_2SO_4 a odparila. Veľmi rýchla chromatografia (75 % EtOAc/hexány) a tritúrácia (éter a hexány) poskytli bledožltú pevnú látku XXXVII (3,7 g, výťažok 70 %).

Krok C:

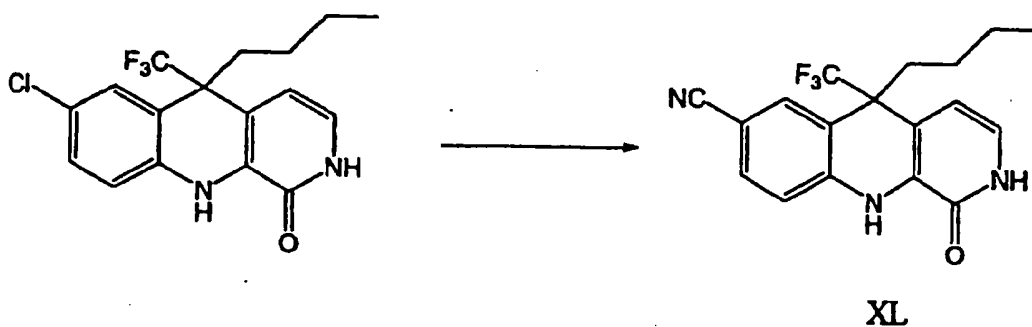
Roztok zlúčeniny XXXVII (3,5 g) v Et_3SiH (70 ml), CH_2Cl_2 (35 ml) a TFA (70 ml) bol miešaný cez noc a rozpúšťadlá boli odparené. Reakcia bola zriedená EtOAc a premytá 1N NaOH, vodou a soľankou. Organická fáza sa vysušila Na_2SO_4 a odparila. Veľmi rýchla chromatografia (75 % EtOAc/hexány) a tritúrácia (éter a hexány) poskytli bledožltú pevnú látku XXXVIII (1,9 g, výťažok 60 %).

Príklad 30



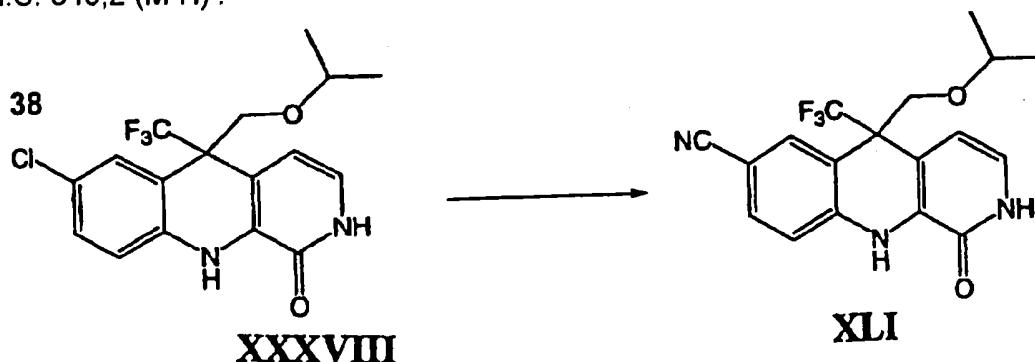
Suspenzia zlúčeniny XXXVI (2,89 g), izopropyamínu (4,5 ml) a kyseliny octovej (9 ml) v toluéne (440 ml) bola miešaná 4 dni. Potom sa do reakcie pridali NaCNBH_3 (0,6 g) a MeOH (44 ml). Po 2,5 hodinách miešania bola reakcia zriedená EtOAc a premytá nasýteným roztokom NaHCO_3 , vodou a soľankou. Organická fáza sa vysušila Na_2SO_4 a odparila na žltú pevnú látku XXXIX (2,3 g, výťažok 68 %).

Príklad 37



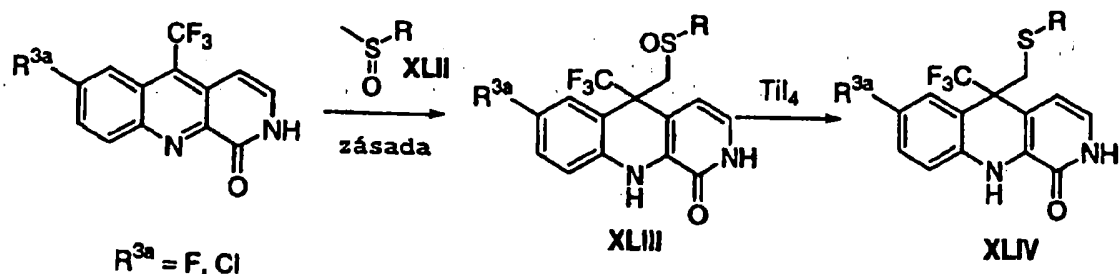
Zlúčenina z príkladu 18 (2,13 g) bola rozpustená v 150 ml N,N-dimetylacetamidu. Pridali sa 1,1'-bis(difenylofosfino)ferocén (1,33 g, 0,4 ekvivalentu), kyanid zinočnatý (1,40 g, 2,0 ekvivalentu) a zinkový prášok (0,47 g, 1,2 ekvivalentu). Zmes bola odplynená vo vysokom vákuu a potom sa pridalo 1,09 g (0,2 ekvivalentu) tris(dibenzylidénacetón)dipaládia(0). Zmes bola znovu odplynená a zahrievaná 18 hodín pri refluxovaní. Čierna zmes bola ochladená a rozdelená medzi etylacetát a 2N hydroxid amónny. Obe fázy boli prefiltrované cez celit a oddelené. Organická fáza bola dva razy premytá vodou a vysušená síranom horečnatým. Veľmi rýchla chromatografia (silikagél, 50 % EtOAc/hexány) poskytla 1,44 g (výťažok 69 %) zlúčeniny XL ako hnedú pevnú látku. M.S. 346,2 (M-H)⁺.

Príklad 38



Pyridón XXXVIII (2,92 g) bol rozpustený v 75 ml N-metylpyrolidinónu. Pridalo sa 1,92 g (2,0 ekvivalentu) kyanidu zinočnatého a 1,18 g (2,2 ekvivalentu) zinkového prášku. Zmes bola odplynená vo vysokom vákuu a potom sa pridalo 7,34 g (1,1 ekvivalentu) aduktu dichlór[1,1'-bis(difenyfosfíno)ferocén]paládium(II) dichlórmetán. Zmes bola znovu odplynená a zahrievaná 18 hodín do 170 °C. Zmes bola ochladená a rozdelená medzi etylacetát a 2N hydroxid amónny. Obe fázy boli prefiltrované cez celit a oddelené. Organická fáza bola dva razy premytá vodou a vysušená síranom horečnatým. Veľmi rýchla chromatografia (silikagél, 50 % EtOAc/hexány) poskytla 1,76 g (výťažok 59 %) zlúčeniny XLI ako hnedú pevnú látku, M.S. 362,2 (M-H).

4-alkyltiometylové deriváty boli syntetizované pomocou schémy syntézy zobrazenej nižšie. Sulfoxid XLII bol deprotonovaný silnou zásadou, ako napr. diizopropylamidom lítnym, sodným alebo draselným, alebo podobným aminoaniónom v inertnom rozpúšťadle, ako napr. THF, aby vznikol odpovedajúci druh zbavený protónu. Tento sa pridal do jadra pyridónu XXIII, aby vznikla zmes diastereoizomérov XLIII v teplotnom rozmedzí od -78 do 25 °C. Diastereoizomérna zmes alebo každý jednotlivý diastereoizomér boli odkysličené vhodným reagentom, ako napr. TiI_4 , v inertnom rozpúšťadle, ako napr. acetonitrile, spôsobom opísaným v Shimizu et al., Synlett., 1437 (2000), aby poskytli zodpovedajúci sulfid.



Príklad 39

(Zlúčenina XLIV, kde R^{3a} predstavuje Cl, R predstavuje cyklopropyl)

Krok A:

Cyklopropylmetylsulfoxid: K suspenzii Mg triesok (2,43 g, 0,1 mmol) v éteri (90 ml) bol po kvapkách pridávaný roztok cyklopropylbromidu (8 ml, 0,1 mol) v éteri (10 ml). Po ukončení adície sa reakcia miešala 3 hodiny pri teplote 25 °C a zahrieva 3 hodiny pri refluxovaní. Následne bola ochladená na 0 °C, po kvapkách sa pridal (CH₃S)₂ (9 ml, 0,1 mol) a zmes sa miešala hodinu pri teplote 0 °C, 20 hodín pri 25 °C a 3 hodiny pri refluxovaní. Po ochladení bola prudko ochladená vodou (5 ml) a 5 % HCl (3 ml). Vyzrážané pevné látky boli odfiltrované a filtrát bol premytý vodou, soľankou, vysušený (MgSO₄) a destilovaný pri atmosférickom tlaku. Frakcia destilovaná pri 100 - 110 °C sa skladala zo zmesi cyklopropylmetylsulfidu a metyldisulfidu (4,4 g) v pomere 1 : 1.

Krok B:

Dva gramy vyššie uvedenej zmesi (približne 22,2 mmol) v CH₂Cl₂ (50 ml) boli ochladené na teplotu -5 °C v soľnom/ľadovom kúpeli a po častiach boli pridané 4 g 70 - 75 % kyseliny m-chlórperbenzoovej. Reakcia bola miešaná 2 hodiny pri -5 °C a 20 hodín pri 25 °C. Následne bola prudko ochladená nasýteným roztokom NaHCO₃, nasýteným roztokom Na₂S₂O₅, zriedená CH₂Cl₂ (50 ml) a premytá nasýteným roztokom NaHCO₃ (2 x 30 ml), soľankou, vysušená a vybraná vo vákuu. NMR analýza surového zvyšku ukázala, že sa skladal z produktu, cyklopropylmetylsulfoxidu a približne 10 % zodpovedajúceho sulfónu. ¹H NMR (CDCl₃) 2,66 (s, 3H), 2,14 - 2,19 (m, 1H), 0,8 - 1,22 (m, 4H).

Krok C:

Do roztoku diizopropylamínu (0,22 ml, 1,64 mmol) v THF (3 ml) pri teplote -78 °C (kúpeľ suchý ľad/acetón) sa pridal 1,6 roztok nBuLi v hexánoch (0,84 ml, 1,36 mmol) a zmes bola zahriata na 0 °C, miešaná 10 minút a

ochladená znovu na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Do vytvoreného roztoku LDA sa pridal cyklopropylmetylsulfoxid (1,42 mg, 1,36 mmol) v THF (3 ml) a reakčná zmes bola miešaná 30 minút pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Následne bola teplota upravená na $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (kúpeľ acetonitril/suchý ľad) a pridal sa pyridón XXIII (100 mg, 0,34 mmol) ako pevná látka. Reakcia bola miešaná 3 hodiny pri teplote $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, bola prudko ochladená 10 % NH_4Cl a rozdelená medzi EtOAc (100 ml) a soľanku (20 ml). Extrakt EtOAc bol vysušený a vybraný vo vákuu. Vo zvyšku bola uskutočnená chromatografia na silikagéli pomocou zmesi EtOAc a 1 % metanolu/zmesi EtOAc a 5 % metanolu/EtOAc, aby poskytla produkt. Tento produkt bol premytý éterom, aby poskytol adukt sulfoxidu XLIII ako zmes diastereoizomérov (47 mg).

Príklad 39a

Krok D:

Diastereoizomérna zmes sulfoxidov (43 mg, 0,11 mmol) z predchádzajúcej reakcie sa pridala do zmesi TiI_4 (93 mg, 0,17 mmol) v acetonitrile (2 ml) pri teplote $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakcia bola miešaná 45 minút pri teplote $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a prudko ochladená nasýteným roztokom NaHCO_3 (10 ml) a nasýteným roztokom $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (5 ml). Potom bola rozdelená medzi EtOAc (100 ml) a vodu (20 ml). EtOAc bol premytý soľankou, vysušený (MgSO_4) a vybraný vo vákuu. Surový produkt bol čistený stĺpcovou chromatografiou pomocou EtOAc a 2 % metanolu/EtOAc, aby poskytol zlúčeninu XLIV (26 mg). $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 10,7 - 10,8 (široký s, 1H), 7,40 (široký s, 1H), 7,25 (dd, 1H, $J = 2,2, 8,8\text{ Hz}$), 6,89 (d, 1H, $J = 7,3\text{ Hz}$), 6,83 (d, 1H, $J = 8,8\text{ Hz}$), 6,32 (d, 1H, $J = 7,3\text{ Hz}$), 3,64 (d, 1H, $J = 13,9\text{ Hz}$), 3,55 (d, 1H, $J = 13,9\text{ Hz}$), 1,48 - 1,58 (m, 1H), 0,76 - 0,80 (m, 2H), 0,42 - 0,47 (m, 2H).

Príklady 40 - 46 boli pripravené spôsobom opísaným v príklade 39.

Príklad 40

Zlúčenina XLIII (R^{3a} predstavuje atóm chlóru a R predstavuje i-propyl)

Zlúčenina bola pripravená, ako bolo opísané vyššie. Pri zlúčenine bola uskutočnená chromatografia na silikagéli. Použitý eluent bol gradient 90 % etylacetát/hexán až etylacetát, aby poskytla jeden diastereoizomér, hnedú pevnú látku, 59 mg, teplota topenia 238 °C (rozklad). Výťažok 27 %, APCI-MS vypočítané pre $C_{17}H_{16}ClF_3N_2O_2S$ (404,057): $(M + H + CH_3CN)^+ = 446,0$, 100 %. 1H NMR (DMSO): 11,8 - 11,9 (d, 1H), 9,3 (s, 1H), 7,5 (s, 1H); 7,33 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 7,25 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz); 6,92 (t, 1H); 6,33 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz); 3,84 (d, 2H, $J = 4,1$ Hz); 2,95 (m, 1H); 1,20 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,13 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz).

Za rovnakých podmienok sa uskutoční chromatografia, aby poskytla ďalší diastereoizomér, žltú pevnú látku, 63 mg, 223 °C (rozklad). Výťažok 28 %. APCI-MS vypočítané pre $C_{17}H_{16}ClF_3N_2O_2S$ (404,057): $(M + H + CH_3CN)^+ = 446,0$, 100 %. 1H NMR (DMSO): 11,7 (d, 1H); 9,29 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,38 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz); 7,31 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz); 6,8 (t, 1H); 6,3 - 6,4 (d, 1H); 3,6 - 4,0 (dublet dubletov, 2H); 2,9 (m, 1H); 1,18 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz); 1,13 (d, 3H, $J = 7$ Hz).

Príklad 41

(Zlúčenina XLIII kde R^{3a} predstavuje atóm chlóru a R predstavuje terc-butyl)

Pri zlúčenine bola uskutočnená chromatografia na silikagéli. Použitý eluent bol gradient 90 % etylacetát/hexán až 5 % metanol/etylacetát, aby sa poskytol druhý diastereoizomér, ktorý bol premytý éterom/hexány, aby poskytol svetložltú pevnú látku, 15 mg, 193 °C (rozklad). Výťažok 13 %.

APCI-MS vypočítané pre $C_{18}H_{18}ClF_3N_2O_2S$ (418,073): $(M + H + CH_3CN)^+ = 460,1$, 100 %.

Pri zlúčenine bola uskutočnená chromatografia na silikagéli. Použitý eluent bol gradient 90 % etylacetát/hexán až 5 % metanol/etylacetát, aby sa

poskytol ďalší diastereoizomér, ktorý bol rekryštalizovaný z etylacetátu/metanolu/hexánu, aby poskytol svetlohnedú pevnú látku, 9 mg. Výťažok 8 %.

APCI-MS vypočítané pre $C_{18}H_{18}ClF_3N_2O_2S$ (418,073): $(M + H + CH_3CN)^+$
= 460,1, 100 %.

Príklad 42

(Zlúčenina XLIV kde R^{3a} predstavuje atóm chlóru a R predstavuje metyl)

Syntetizovaná obdobným spôsobom, ako bolo opísané skôr. Surový produkt reakcie bol premytý éterom a mal čistotu 95 % pomocou HPLC analýzy (výťažok 82 %). 1H NMR(DMSO): 11,82 (široký s, 1H), 9,25 (široký s, 1H), 7,55 (široký s, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 2,2, 8,7 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 6,4 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 3,82 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 3,59 (d, 1H, J = 13,5 Hz), 2,00 (s, 3H).

Príklad 43

(Zlúčenina XLIV kde R^{3a} predstavuje atóm chlóru a R predstavuje etyl)

Čistená chromatografiou na silikagéli (EtOAc eluent, výťažok 75 %). 1H NMR ($CDCl_3$): 7,4 (široký s, 1H), 7,35 (široký s, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 2,2, 8,2 Hz), 6,92 (d, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,35 (d, 1H), 3,4 - 3,6 (dd, 2H), 2,48 (q, 2H), 1,20 (t, 3H).

Príklad 44

(Zlúčenina XLIV kde R^{3a} predstavuje atóm chlóru a R predstavuje i-propyl)

Bledožltá pevná látka, 30 mg, teplota topenia = 220 - 221 °C. Výťažok 76 %. APCI-MS vypočítané pre $C_{17}H_{16}ClF_3N_2OS$ (388,062): $(M + H + CH_3CN)^+$ = 430,1, 88 %.

Príklad 45

(Zlúčenina XLIV kde R^{3a} predstavuje atóm fluóru a R predstavuje i-propyl)

Oranžová pevná látka, 14 mg, teplota topenia = 215 - 216 °C. Výťažok 40 %. APCI-MS vypočítané pre C₁₇H₁₆F₄N₂OS (372,092): (M + H + CH₃CN)⁺ = 414,1, 100 %.

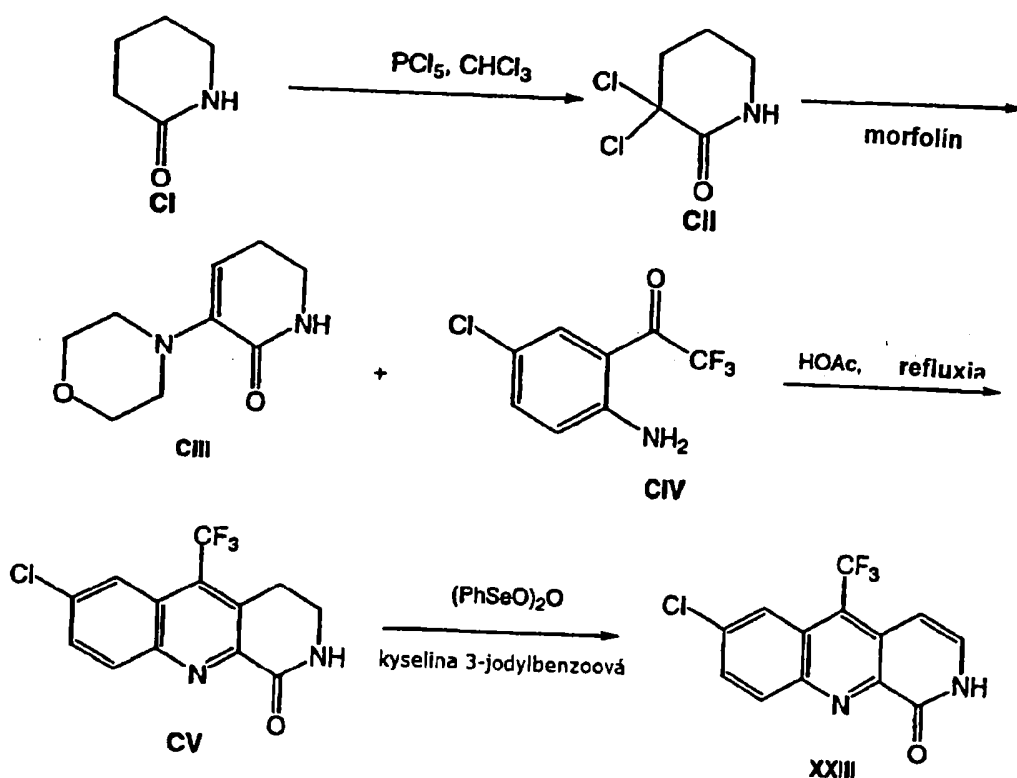
Príklad 46

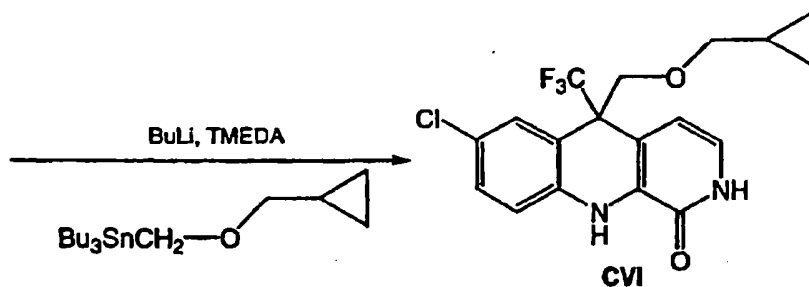
(Zlúčenina XLIV kde R^{3a} predstavuje atóm chlóru a R predstavuje terc-butyl)

Biela pevná látka, 9 mg, teplota topenia = 247 - 249 °C. Výťažok 36 %. APCI-MS vypočítané pre C₁₈H₁₈ClF₃OS (402,078): (M + H + CH₃CN)⁺ = 444,1, 100 %.

Príklad 47

(Zlúčenina CVI)





Krok A: Príprava zlúčeniny CII.

Do 50 °C roztoku 20,8 g chloridu fosforečného v 150 ml chloroformu bolo po kvapkách pridané 2,97 g 2-piperidónu (CI) počas 15 minút. Reakčná zmes bola zahriata na 75 °C a 4,5 hodiny miešaná pri tejto teplote. Ochladená reakčná zmes bola pomaly naliata do 150 ml ľadovej vody pri intenzívnom miešaní a udržiavaní teploty od 25 - 30 °C. Po ďalších 15 minútach miešania bola zmes extrahovaná dichlórmetánom a extrakty boli premyté najskôr vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, potom soľankou, vysušené síranom sodným a odparené, aby poskytli 4,5 g zlúčeniny CII ako čistú pevnú látku.

Krok B: Príprava zlúčeniny CV

Zmes 4,39 g 3,3-dichlór-piperidónu (CII) a 13 ml morfolínu bola zahrievaná pri teplote 128 °C počas 2 hodín, a potom odparená do sucha. Takto získaný surový morfolínenamín (CIII) bol zmiešaný s 6,43 g zlúčeniny CIV a 60 ml kyseliny octovej a bol miešaný 6 hodín pri refluxovaní a cez noc pri izbovej teplote. Odparenie rozpúšťadla a následná tritúrácia vodou poskytli ako produkt pevnú látku, ktorá po rekryštalizácii z etylacetátu/hexánu poskytla 6,27 g zlúčeniny CV.

Krok C: Príprava zlúčeniny XXIII

Zmes 500 mg zlúčeniny CV, 700 mg kyseliny 3-jodylbenzoovej (pripravenej podľa opisu v Barton, J. Chem. Soc. Perkins Trans. I, 1947 - 1952

(1982), 30 mg kyseliny benzénselenínovej (70 %, od Aldrich Chemical Co.) a 35 ml bezvodého toluénu bola refluxovaná 19 hodín. Zmes bola odparená do sucha, bolo pridaných 80 ml vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a zmes bola intenzívne miešaná 30 minút. Bola získaná žltá pevná látka, ktorá bola premytá vodou a metanolom, aby poskytla 390 mg zlúčeniny XXIII ako svetložlté kryštály.

Krok D: Príprava tributyl(cyklopropylmetoxymetyl)stania

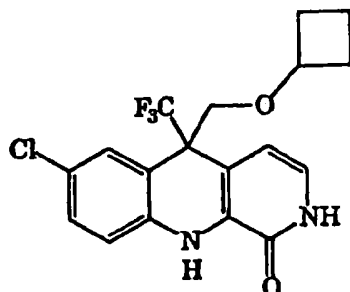
Do roztoku 1,15 g cyklopropylkarbinolu v 30 ml bezvodého THF sa pridalo 312 mg 98 % hydridu sodného. Po hodine miešania sa pridalo 2,8 g jódmetyltributylstania (pripraveného podľa opisu v Seitz et al., Synthetic Commun. 13, 129 (1983)) a reakčná zmes bola miešaná pri izbovej teplote 24 hodín, a následne naliata do vody a extrahovaná hexánmi. Extrakty boli premyté soľankou, vysušené a odparené na surový produkt, ktorý bol čistený veľmi rýchlou chromatografiou (eluenty hexány, a potom 30 % etylacetát/hexány), aby poskytol 1,03 g tributyl(cyklopropylmetoxymetyl)stania ako bezfarebný olej.

Krok E: Príprava zlúčeniny CVI

Do $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ roztoku 565 mg tributyl(cyklopropylmetoxymetyl)stania a 0,5 ml TMEDA v 5 ml bezvodého THF sa pridalo 0,53 ml 2,5M butyllítia v hexáne. Po 5 minútach sa pridalo v jednej dávke 100 mg zlúčeniny XXIII a zamiešaná suspenzia bola miešaná 45 min pri teplote $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Studená reakčná zmes bola prudko ochladená pridaním vodného roztoku chloridu amónneho, a potom extrahovaná etylacetátom. Extrakty boli premyté soľankou, vysušené síranom sodným a odparené na olejovú pevnú látku, ktorá bola triturovaná hexánom, aby sa odstránil vedľajší produkt tetraalkylcín. Surová pevná látka bola čistená preparatívnym TLC (eluent 75 % EtOAc/hexány), aby po kryštalizácii poskytla ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{hexány}$) 23 mg zlúčeniny CVI (teplota topenia $250\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Príklad 48

(Zlúčenina CVII)

**Krok A: Príprava tributyl(cyklobutyloxymetyl)stania**

Do roztoku 2,3 g cyklobutanolu v 60 ml bezvodého THF sa pridalo 624 mg 98 % hydridu sodného. Po 2 hodinách miešania sa pridalo 5,6 g jódmetyltributylstania (pripraveného podľa opisu v Seitz et al., *Synthetic Commun.* 13, 129 (1983)) a reakčná zmes bola miešaná 48 hodín pri izbovej teplote, a potom naliata do vody a extrahovaná hexánom. Extrakty boli premyté soľankou, vysušené a odparené na surový produkt, ktorý bol čistený veľmi rýchlou chromatografiou (eluenty hexán a potom 67 % etylacetát/hexány), aby poskytol 1,64 g tributyl(cyklobutyloxymetyl)stania ako bezfarebný olej.

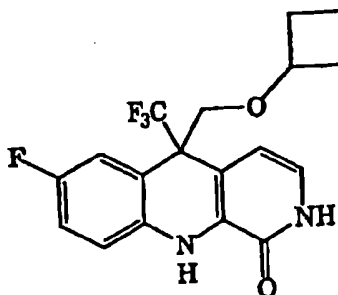
Krok B: Príprava zlúčeniny CVII

Do $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ roztoku 565 mg tributyl (cyklobutyloxymetyl)stania a 0,5 ml TMEDA v 5 ml bezvodého THF sa pridalo 0,625 ml 1,6 M butyllítia v hexáne. Po 5 minútach sa pridalo v jednej dávke 75 mg zlúčeniny XXIII a zamiešaná suspenzia bola miešaná 40 min pri teplote $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Studená reakčná zmes bola prudko ochladená pridaním vodného roztoku chloridu amónneho, a potom extrahovaná etylacetátom. Extrakty boli premyté soľankou, vysušené síranom sodným a odparené na olejovitú pevnú látku, ktorá bola triturovaná hexánom, aby sa odstránil vedľajší produkt tetraalkylcín. Surová pevná látka bola čistená preparatívnou TLC (eluent 75 % EtOAc/hexány), aby poskytla 11,3 mg

zlúčeniny CVII (teplota topenia 245 °C).

Príklad 49

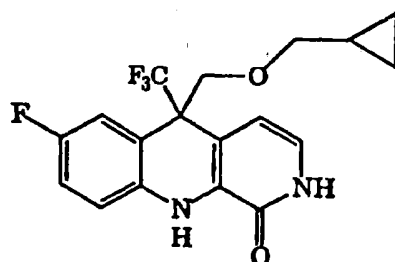
Zlúčenina CVIII



Do -78 °C roztoku 565 mg tributyl cyklobutyloxymetylstanu a 0,5 ml TMEDA v 5 ml bezvodého THF sa pridalo 0,626 ml 1,6 M butyllítia v hexáne. Po 5 minútach sa pridalo v jednej dávke 100 mg zlúčeniny IX a zamiešaná suspenzia bola 40 min miešaná pri teplote -50 °C. Studená reakčná zmes bola prudko ochladená pridaním vodného roztoku chloridu amónneho, a potom extrahovaná etylacetátom. Extrakty boli premyté soľankou, vysušené síranom sodným a odparené na olejovitú pevnú látku, ktorá bola triturovaná hexánom, aby sa odstránil vedľajší produkt tetraalkylcín. Surová pevná látka bola čistená preparatívnou TLC (eluent 75 % EtOAc/hexány), aby poskytla 12 mg zlúčeniny CVIII (teplota topenia 224 °C).

Príklad 50

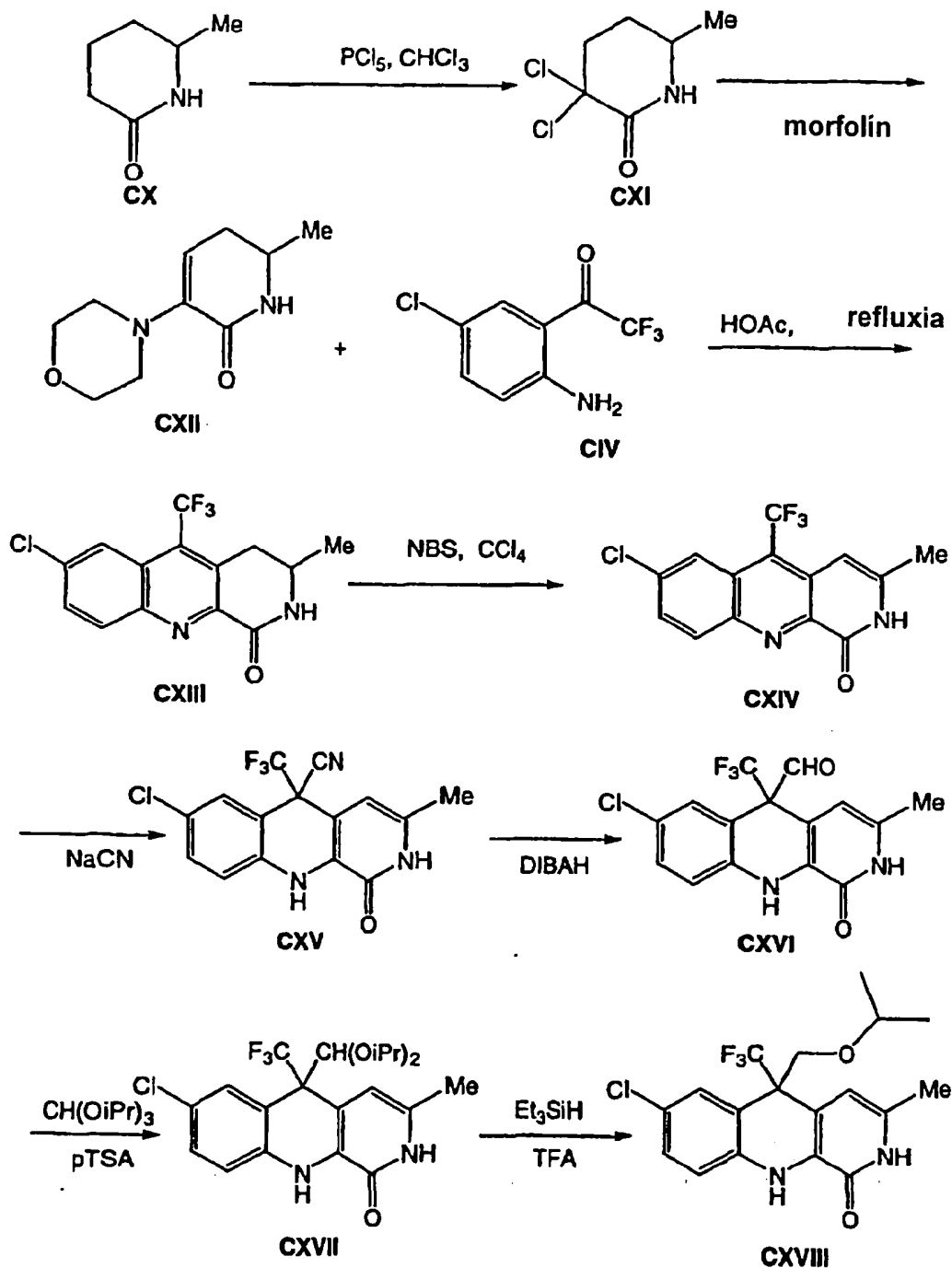
Zlúčenina CIX



Do $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ roztoku 800 mg tributyl cyklopropylmetoxymetylstaná a 0,7 ml TMEDA v 7 ml bezvodého THF sa pridalo 0,90 ml 1,6 M butyllítia v hexáne. Po 5 min sa pridalo v jednej dávke 100 mg zlúčeniny IX a zamiešaná suspenzia bola miešaná 40 minút pri teplote $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Studená reakčná zmes bola prudko ochladená pridaním vodného roztoku chloridu amónneho, a potom extrahovaná etylacetátom. Extrakty boli premyté soľankou, vysušené síranom sodným a odparené na olejovitú pevnú látku, ktorá bola triturovaná hexánom, aby sa odstránil vedľajší produkt tetraalkylcín. Surová pevná látka bola čistená preparatívnou TLC (eluent 75 % EtOAc/hexány), aby poskytla 20 mg zlúčeniny CIX ako kryštalickú pevnú látku (teplota topenia $203 - 204\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Príklad 51

Zlúčenina CXVIII



Krok A: Príprava zlúčeniny CXI

Do 50 °C roztoku 31,9 g chloridu fosforečného v 225 ml chloroformu bolo po dávkach pridané 5,2 g 6-metyl-2-piperidónu (CX) počas 15 min. Reakčná zmes bola zahriata na 75 °C a miešaná pri tejto teplote 4,5 hod a potom cez

noc pri izbovej teplote. Ochladená reakčná zmes bola pomaly naliata do 225 ml ľadovej vody pri intenzívnom miešaní a udržiavaní teploty od 25 - 30 °C. Po ďalších 10 min miešania sa pridal nadbytočný vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a po 10 min bola zmes extrahovaná dichlórmetánom a extrakty boli premyté soľankou, vysušené síranom sodným a odparené, aby poskytli 6,7 g zlúčeniny CXI ako čistú pevnú látku.

Krok B: Príprava zlúčeniny CXIII

Zmes 1,56 g 6-metyl-3,3-dichlór Piperidónu (CXI) a 4,5 ml morfolínu bola zahrievaná pri teplote 128 °C počas 2 hod a potom odparená do sucha. Takto získaný surový morfolínenamín (CXII) bol zmiešaný s 2,14 g zlúčeniny CIV a 20 ml kyseliny octovej a bol miešaný 3 hod za refluxovania a cez noc pri izbovej teplote. Odparenie rozpúšťadla a následná triturácia vodou poskytli ako produkt pevnú látku, ktorá po rekryštalizácii z etylacetátu/hexánu poskytla 1,86 g zlúčeniny CXIII.

Krok C: Príprava zlúčeniny CXIV

Zmes 1,5 g zlúčeniny CXIII, 850 mg brómsukcínimidu a 150 mg Vazo52 v 250 ml chloridu uhličitého bola refluxovaná 1 hod a rozpúšťadlá boli odstránené rotačnou evaporáciou. Rekryštalizácia surového produktu poskytla 680 mg zlúčeniny CXIV vo forme žltých kryštálov.

Krok D: Príprava zlúčeniny CXV

Zmes 1,28 g, zlúčeniny CXIV, 250 mg kyanidu sodného a 25 ml DMF bola miešaná 22 hod pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola zriedená etylacetátom, tri krát premytá vodou, vysušená síranom sodným a odparená. Rekryštalizácia z éteru/hexánu poskytla 1,07 g zlúčeniny CXV.

Krok E: Príprava zlúčeniny CXVI

Do suspenzie 500 mg zlúčeniny CXV v 50 ml vodného roztoku dichlórmetánu pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bolo po kvapkách pridané 6,6 ml 1M hydridu diizobutylhlinitého v toluéne. Po 2 hod pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bola reakčná zmes naliata do zmesi 250 ml 3N HCl a 250 ml etylacetátu, ktorá bola miešaná 10 min. Organická vrstva bola premytá vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vysušená síranom sodným a odparená na 508 mg zlúčeniny CXVI.

Krok F: Príprava zlúčeniny CXVII

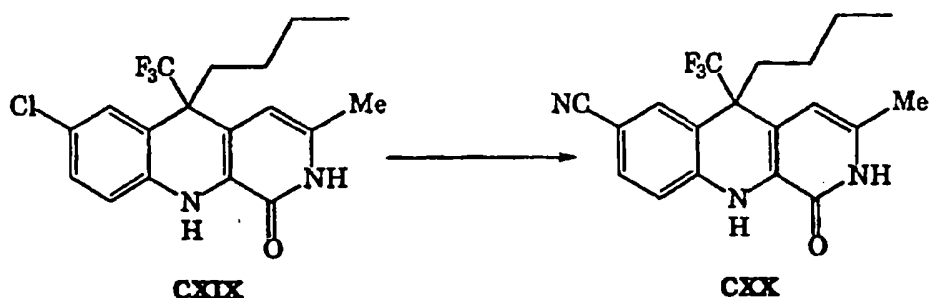
Zmes 900 mg zlúčeniny CXVI, 180 mg kyseliny p-toluénsulfónovej, 10 ml triizopropylortomravčanu a 10 ml izopropanolu bola miešaná hodinu pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola zriedená etylacetátom, tri krát premytá 0,1N NaOH, vodou a potom soľankou, vysušená síranom sodným a odparená na surový olej, ktorý bol čistený veľmi rýchlou chromatografiou (67 % EtOAc/hexány), aby poskytol 600 mg zlúčeniny CXVII.

Krok G: Príprava zlúčeniny CXVIII

Zmes 583 mg zlúčeniny CXVII, 6 ml trietylsilánu, 12 ml kyseliny trifluóroctovej a 12 ml bezvodého dichlórmetánu bola miešaná cez noc pri izbovej teplote a potom odparená do sucha. Surový produkt bol rozpustený v etylacetáte, dva krát premytý vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, následne soľankou, vysušený síranom sodným a odparený na 570 mg pevnej látky. Táto bola rozpustená v horúcej zmesi etylacetátu a dichlórmetánu a v ochladenom roztoku sa usadilo 140 mg kryštalického vedľajšieho produktu. Matečná kvapalina bola podrobená veľmi rýchlej chromatografii na silikagéli (eluované 33 %, 50 % a 67 % etylacetátom/hexánom), aby poskytla 235 mg zlúčeniny CXVIII ako bezfarebné kryštály (teplota topenia = $234 - 235\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Príklad 52

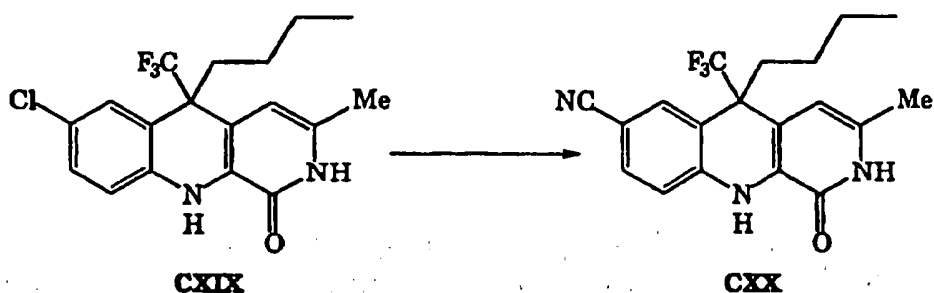
Zlúčenina CXIX



Do -78 °C zmesi 107 mg zlúčeniny CXIV v 10 ml bezvodého THF a 1 ml TMEDA bol po kvapkách pridaný 1,0 ml 1,6 M butyllítia a zmes bola miešaná 30 min pri teplote -78 °C. Studená reakčná zmes bola prudko ochladená pridaním vodnej kyseliny citrónovej a potom extrahovaná etylacetátom. Extrakt bol premytý soľankou, vysušený síranom sodným a odparený na olej, ktorý bol čistený veľmi rýchlou chromatografiou (eluent 33 % EtOAc/hexány), aby poskytol po rekryštalizácii z éteru/hexánu 60 mg zlúčeniny CXIX ako kryštalickú pevnú látku (teplota topenia 206 - 208 °C).

Príklad 53

Zlúčenina CXX

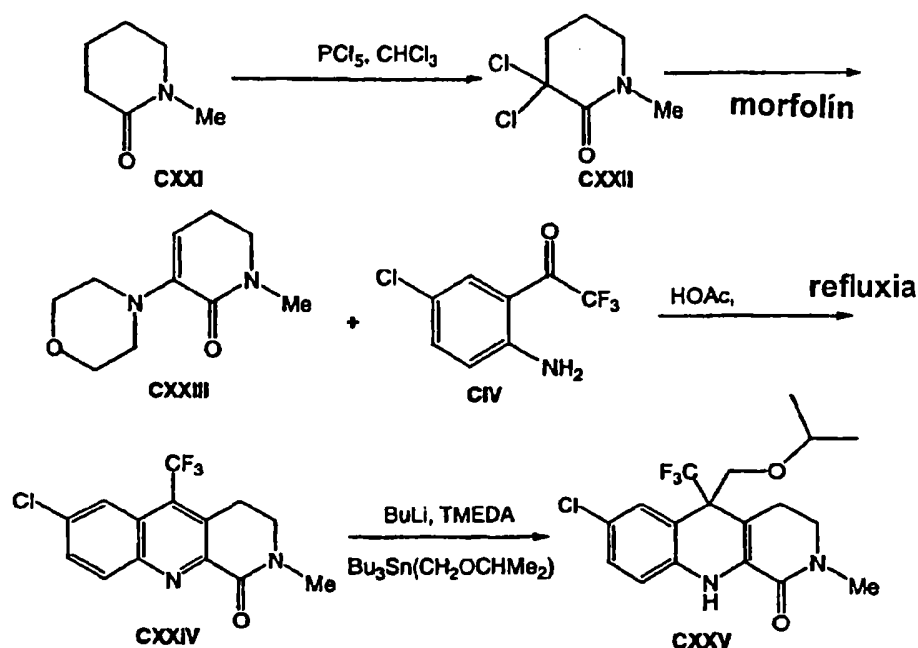


Odplynená zmes 41 mg zlúčeniny CXIX, 26 mg kyanidu zinočnatého, 90 mg Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂, 16 mg zinkového prachu a 1,5 ml N-metylpyrolidónu bola miešaná 25 hodín pod dusíkom pri teplote 150 °C. Ochladená reakčná zmes zriedená etylacetátom a prefiltrovaná cez priehradku skladajúcu sa z vrstiev piesku, silikagélu a celitu. Filtrát bol premytý 2N NaOH a soľankou, vysušený síranom sodným a odparený. Veľmi rýchla chromatografia (eluent 50

% EtOAc/hexány) po rekryštalizácii z éteru/hexánu poskytla 16 mg zlúčeniny CXX ako kryštalickú pevnú látku (teplota topenia 254 - 255 °C).

Príklad 54

Zlúčenina CXXV



Krok A: Príprava zlúčeniny CXXII

Do 50 °C roztoku 20,8 g chloridu fosforečného v 150 ml chloroformu bolo po dávkach pridaných 3,39 ml 1-metyl-2-piperidónu (CXXI) počas 15 minút. Reakčná zmes bola zahriata na 75 °C a 4,5 hod miešaná pri tejto teplote. Ochladená reakčná zmes bola pomaly naliata do 150 ml ľadovej vody pri intenzívnom miešaní a udržiavaní teploty od 25 - 30 °C. Po ďalších 15 min miešania bola zmes extrahovaná dichlórmetánom a extrakty boli premyté najskôr vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, potom soľankou, vysušené síranom sodným a odparené, aby poskytli 5,0 g zlúčeniny CXXII ako čistý olej.

Krok B: Príprava zlúčeniny CXXIV

Zmes 1,0 g zlúčeniny CXXII a 5 ml morfolínu bola zahrievaná 1,25 hod pri teplote 128 °C a potom odparená do sucha. Zvyšok bol rozpustený v dichlórmetáne, premytý vodou, vodnou kyselinou citrónovou, vysušený a odparený na 0,5 g zlúčeniny CXXIII ako olej.

Takto získaný surový morfolínenamín (CXXIII) bol zmiešaný s 500 mg zlúčeniny CIV a 9 ml kyseliny octovej a bol miešaný 4,5 hodiny za refluxovania. Po odparení rozpúšťadla bol surový produkt rozdelený medzi dichlórmetán a vodu a organická vrstva bola premytá vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vysušená, odparená a čistená veľmi rýchlou chromatografiou (10 % MeOH/dichlórmetán), aby poskytla 453 mg zlúčeniny CXXIV ako pevnú látku.

Krok C: Príprava tributyl(izopropoxymetyl)stania

Do roztoku 4,6 ml diizopropylamínu v 40 ml bezvodého THF pri teplote -20 °C bolo po kvapkách pridané najskôr 12,0 ml 2,5 M butyllítia a potom 8,1 ml hydridu tributylcínicitého. Po 10 minútach miešania bol tento roztok ochladený na -78 °C a bolo po kvapkách pridané 3,25 g chlórmetylizopropyléru (Molina et al., Synthesis, 944 (1982)). Po 10 minútach bol chladiaci kúpeľ odstránený a reakčná zmes bola miešaná 1,5 hod pri teplote okolitého prostredia. Zmes bola naliata do vody a extrahovaná hexánom a extrakty sa vysušili síranom sodným a odparili. Surový produkt bol destilovaný (0,2 mm, 110 - 130 °C), aby poskytol 7,8 g tributyl(izopropoxymetyl)stania ako bezfarebnej kvapaliny.

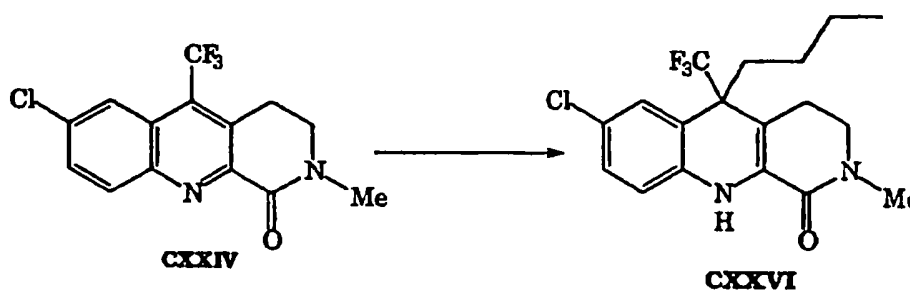
Krok D: Príprava zlúčeniny CXXV

Do -78 °C roztoku 719 mg tributyl(izopropoxymetyl)stania a 0,4 ml TMEDA v 4 ml bezvodého THF sa pridalo 0,53 ml 2,5M butyllítia v hexáne. Po 5 min sa pridalo v jednej dávke 100 mg zlúčeniny XXIV a zamiešaná suspenzia bola miešaná 45 minút pri teplote -78 °C. Studená reakčná zmes bola prudko ochladená pridaním vodného roztoku chloridu amónneho a potom extrahovaná etylacetátom. Extrakty boli premyté soľankou, vysušené síranom sodným a

odparené na olejovitú pevnú látku. Surová pevná látka bola čistená veľmi rýchlou chromatografiou (eluent 50 % EtOAc/hexány) a potom preparatívnou TLC (eluent 50 % EtOAc/hexány), aby poskytla 2 mg zlúčeniny CXXV [MS, $(M+H)^+ = 389,0$].

Príklad 55

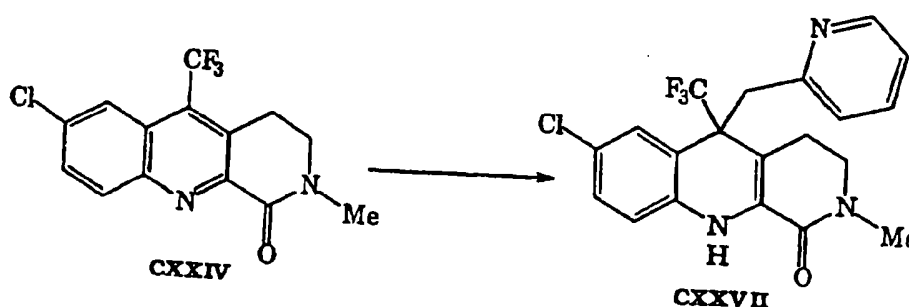
Zlúčenina CXXVI



Do $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ roztoku 225 mg zlúčeniny CXXIV v 20 ml bezvodého THF a 2 ml TMEDA bolo po kvapkách pridané 1,22 ml 2,5 M butyllítia a zmes bola miešaná 30 min pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Studená reakčná zmes bola prudko ochladená pridaním vodného roztoku chloridu amónneho a potom extrahovaná etylacetátom. Extrakty boli premyté 1N HCl, vodou, soľankou, vysušené síranom sodným a odparené na olej, ktorý bol čistený veľmi rýchlou chromatografiou (eluent 10 - 20 % EtOAc/hexány) a potom preparatívnou TLC (eluent 50 % EtOAc/hexány), aby poskytol 7 mg zlúčeniny CXXVII ako kryštalickú pevnú látku (teplota topenia $221 - 223\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Príklad 56

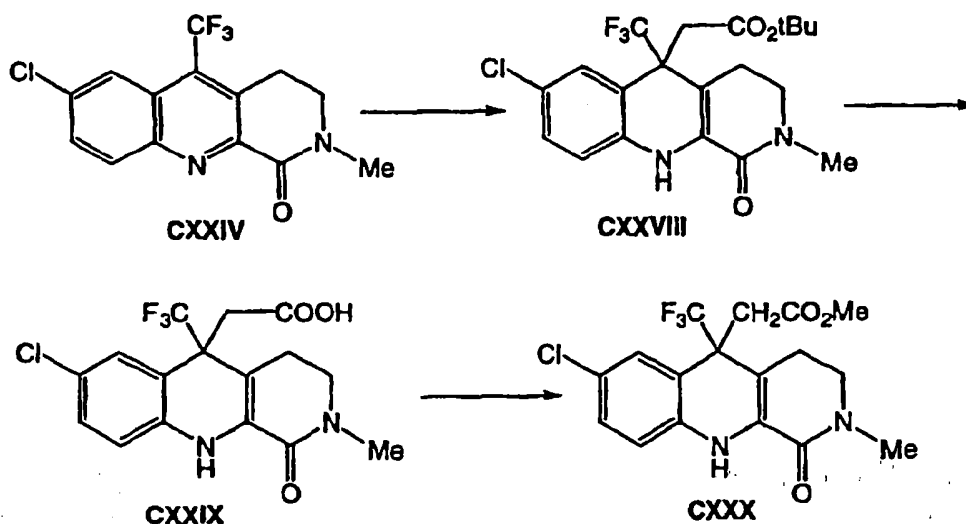
Zlúčenina CXXVII



Do -78 °C roztoku 1,07 ml diizopropylamínu v 10 ml bezvodého THF bolo po kvapkách pridané 3,1 ml 2,5M butyllítia. Po 15 min sa pridalo 0,755 ml 2-metylpyridínu a zmes bola miešaná 20 min pri teplote -78 °C. Bolo pridané 600 mg zlúčeniny CXXIV a po 30 min bola studená reakčná zmes prudko ochladená pridaním vodného roztoku chloridu amónneho a potom extrahovaná etylacetátom. Extrakty boli premyté 0,1N HCl, vodou, soľankou, vysušené síranom sodným a odparené na olej, ktorý bol čistený veľmi rýchlou chromatografiou (eluent 50 % EtOAc/hexán, následne 5 % MeOH/CH₂Cl₂) a potom preparatívnou TLC (eluent 5 % MeOH/CH₂Cl₂), aby poskytol po rekryštalizácii z dichlórmetánu/hexánu 60 mg zlúčeniny CXXVII ako kryštalickú pevnú látku (teplota topenia 192 - 193 °C).

Príklad 57

Zlúčenina CXXX



Krok A: Príprava zlúčeniny CXXVIII

Do -78 °C roztoku 0,45 ml diizopropylamínu v 10 ml bezvodého THF bolo po kvapkách pridaných 0,90 ml 1,6 M butyllítia. Po 15 min bolo po kvapkách pridané 0,45 ml terc-butylacetátu a zmes bola miešaná 30 min pri teplote -78

°C, potom sa nechala, aby sa zahriala na 0 °C. Reakčná zmes bola znovu ochladená na -78 °C, po kvapkách sa pridal 315 mg zlúčeniny CXXIV rozpustenej v 8 ml THF a zmes bola miešaná 30 min pri teplote -78 °C a 30 min pri teplote 0 °C. Studená reakčná zmes bola prudko ochladená pridaním vodného roztoku chloridu amónneho, a potom extrahovaná etylacetátom. Extrakty boli premyté vodou a soľankou, vysušené síranom sodným a odparené na 400 mg zlúčeniny CXXVIII ako čistú pevnú látku.

Krok B: Príprava zlúčeniny CXXIX

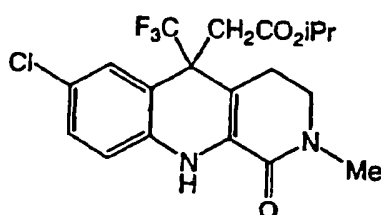
Zmes 183 mg zlúčeniny CXXVIII, 12 ml dichlórmétánu a 4,0 ml kyseliny trifluóroctovej bola miešaná 1 hod pri teplote 50 °C. Ochladená reakčná zmes bola naliata do vody a extrahovaná dichlórmétanom. Po vysušení síranom sodným boli extrakty odparené, aby poskytli 183 mg zlúčeniny CXXIX ako čistú pevnú látku.

Krok C: Príprava zlúčeniny CXXX

Roztok 30 mg zlúčeniny CXXIX, 0,100 ml tonylchloridu a 2,0 ml metanolu bol miešaný cez noc pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola zriedená etylacetátom, premytá vodou a soľankou, vysušená síranom sodným a odparená na surový produkt. Tento bol čistený preparatívnou TLC (eluent 50 % EtOAc/hexány), ako poskytol po rekryštalizácii z éteru/hexánu 15 mg zlúčeniny CXXX ako kryštalickú pevnú látku (teplota topenia 200 - 201 °C).

Príklad 58

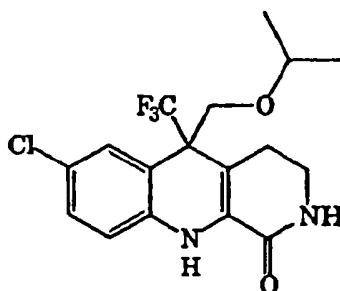
Zlúčenina CXXXI



Zmes 50 mg zlúčeniny CXXIX, 5 ml izopropanolu a 20 kvapiek kyseliny sírovej bola cez noc refluxovaná. Reakčná zmes bola naliata do vody a extrahovaná etylacetátom. Extrakty boli premyté vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vysušené a odparené na olej. Ten bol čistený veľmi rýchlou chromatografiou (eluent 25 % EtOAc/hexány), aby poskytol pevnú látku, ktorá po rekryštalizácii z éteru/hexánu poskytla 24 mg zlúčeniny CXXXI ako kryštalickú pevnú látku (teplota topenia 153 - 154 °C).

Príklad 59

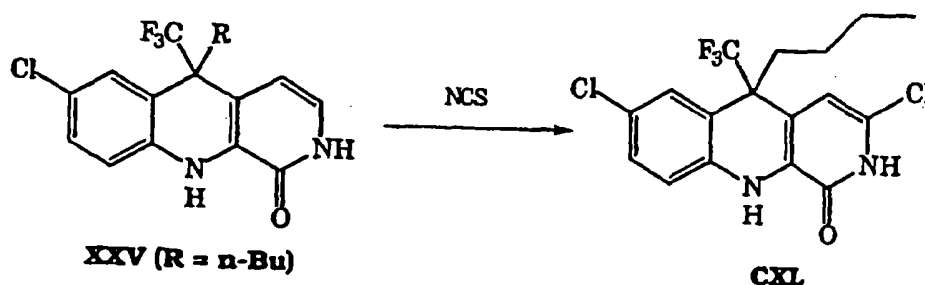
Zlúčenina CXXXIX



Do -78 °C roztoku 719 mg tributyl(izopropoxymetyl)stania a 0,4 ml TMEDA v 4 ml bezvodého THF sa pridalo 0,53 ml 2,5M butyllítia v hexáne. Po 5 min sa pridalo v jednej dávke 100 mg zlúčeniny CV a zamiešaná suspenzia bola počas 35 min ponechaná, aby sa zahriala na -20 °C. Studená reakčná zmes bola prudko ochladená pridaním vodného roztoku chloridu amónneho a potom extrahovaná etylacetátom. Extrakty boli premyté soľankou, vysušené síranom sodným a odparené na olejovitú pevnú látku, ktorá bola triturovaná hexánom, aby sa odstránil vedľajší produkt tetraalkylcín. Surová pevná látka bola čistená veľmi rýchlou chromatografiou (eluent 50 % EtOAc/hexány) a potom preparatívnu TLC (eluent 67 % EtOAc/hexány), aby poskytla po kryštalizácii (éter/hexány) 13 mg zlúčeniny CXXXIX (teplota topenia 163 - 164 °C).

Príklad 60

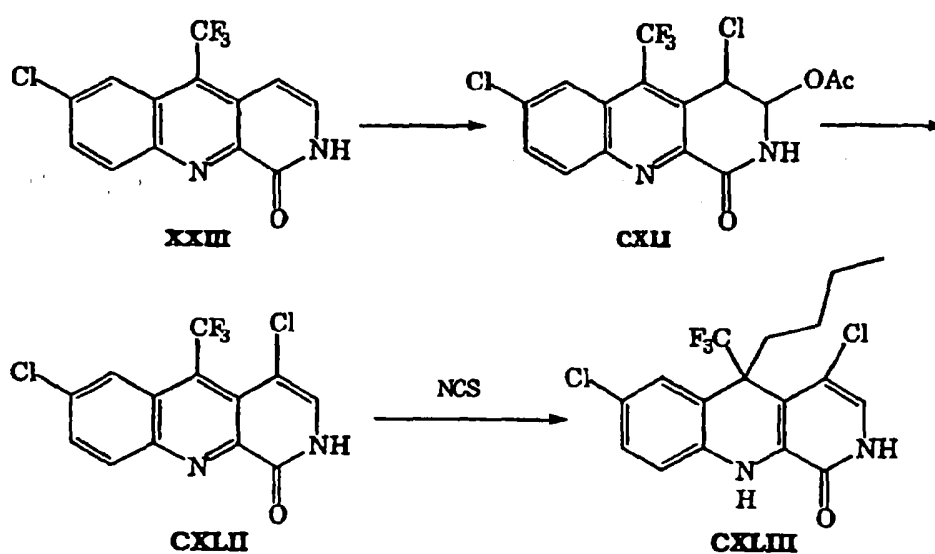
Zlúčenina CXL



Do 0 °C roztoku zlúčeniny XXV (R = n-butyl) v 4 ml bezvodého acetonitrilu sa pridalo 60 mg N-chlórsukcínimidu. Po 30 min bol chladiaci kúpeľ odstránený a reakčná zmes bola miešaná 1,5 hod pri teplote okolitého prostredia. Zmes bola zriedená etylacetátom, dva krát premytá vodou a raz soľankou, vysušená síranom sodným a odparená, aby po kryštalizácii z éteru/hexánu poskytla 48 mg zlúčeniny CXL ako čisté kryštály (teplota topenia 234 - 236 °C).

Príklad 61

Zlúčenina CXLIII



Krok A: Príprava zlúčeniny CXLII

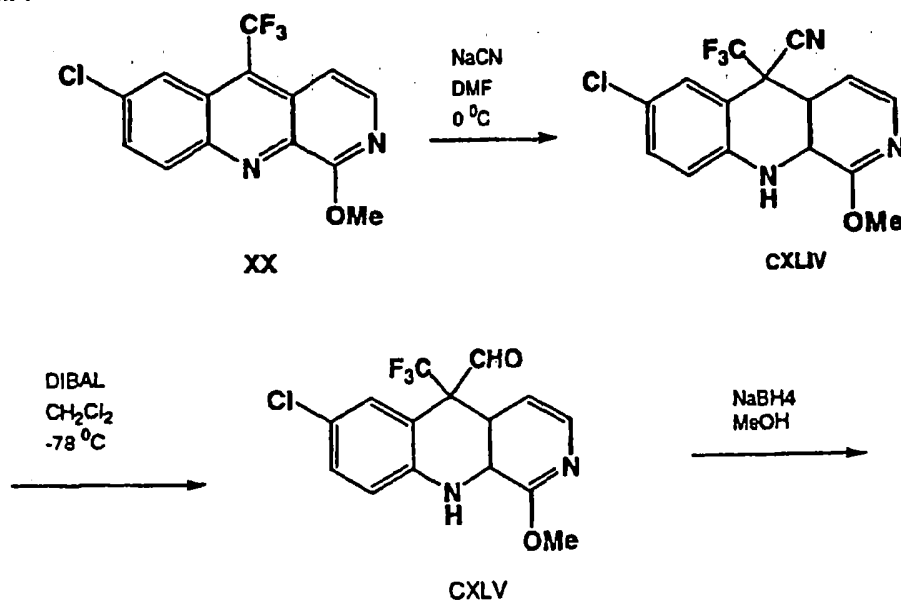
Zmes 200 mg zlúčeniny XXIII a 105 mg N-chlórsukcínimidu v 20 ml kyseliny octovej bola 1 hod refluxovaná. Rozpúšťadlo bolo odparené, surový produkt reakcie bol rozpustený v etylacetáte a tento roztok bol dva krát premytý vodou a raz soľankou, vysušený síranom sodným a odparený, aby poskytol ako medziprodukt adície pevnú látku CXXI. Táto látka bola zahrievaná 3 hod bez prímiesí pri teplote 130 - 140 °C, aby poskytla 125 mg zlúčeniny CXLII, ako svetložlté kryštály.

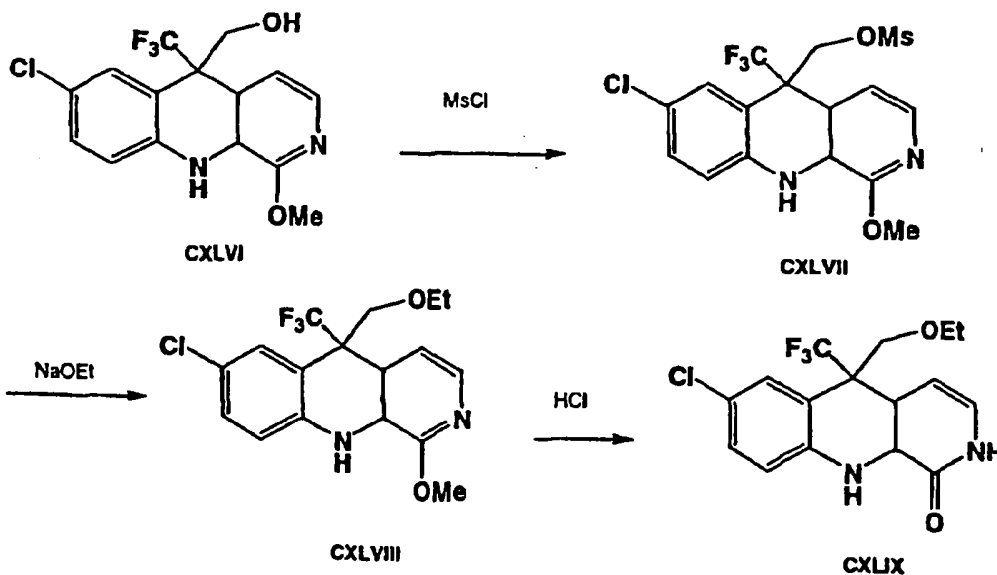
Krok B: Príprava zlúčeniny CXLIII

Do -78 °C zmesi 100 mg zlúčeniny CXLII v 10 ml bezvodého THF a 1 ml TMEDA bolo po kvapkách pridané 1,5 ml 1,6 M butyllítia a zmes bola miešaná 30 min pri teplote -78 °C. Studená reakčná zmes bola prudko ochladená pridaním vodnej kyseliny citrónovej a potom extrahovaná etylacetátom. Extrakty boli premyté vodou a soľankou, vysušené síranom sodným a odparené na surový produkt, ktorý bol čistený veľmi rýchlou chromatografiou (eluent 25 - 50 % EtOAc/hexány), aby poskytol po rekrystalizácii z éteru 11 mg zlúčeniny CXLIII ako kryštalickú pevnú látku (teplota topenia 252 - 255 °C).

Príklad 62

CXLIX





Krok A: Príprava zlúčeniny CXLIV

Do 0 °C suspenzie zlúčeniny XX (700 mg, 1,7 mmol) v DMF (70 ml) sa pridal NaCN (167 mg, 3,4 mmol). Po miešaní cez noc bola reakcia zriedená EtOAc a premytá nasýteným roztokom NaHCO₃, vodou a soľankou. Odparenie poskytlo hnedú pevnú látku (CXLIV, 800 mg).

Krok B: Príprava zlúčeniny CXLV

Do -78 °C roztoku zlúčeniny CXLIV (800 mg) v dichlórmetáne (35 ml) sa pridal roztok 1 M DIBAL v dichlórmetáne (3,8 ml). Reakcia bola ochladená 3N HCl a zriedená EtOAc, premytá 3N HCl (3 x), nasýteným roztokom NaHCO₃ a soľankou. Organická fáza sa vysušila Na₂SO₄ a odparila na bledooranžovú pevnú látku (CXLV, 750 mg).

Krok C: Príprava zlúčeniny CXLVI

Suspensia zlúčeniny CXLV (750 mg) a NaBH₄ (140 mg) v MeOH (7 ml) bola miešaná 15 min. Reakcia bola zriedená EtOAc, premytá vodou (2 x) a

soľankou. Organická fáza sa vysušila Na_2SO_4 a odparila na bledooranžovú pevnú látku, ktorá bola triturovaná éterom, aby poskytla zlúčeninu CXLVI (570 mg).

Krok D: Príprava zlúčeniny CXLVII

Do 0 °C roztoku zlúčeniny CXLVI (330 mg) a DIEA (0,95 ml) v DMF (4 ml) sa pridal MsCl (0,21 ml). Reakcia bola zriedená EtOAc, premytá zriedenou HCl (2 x), nasýteným roztokom NaHCO_3 a soľankou. Organická fáza sa vysušila Na_2SO_4 a odparila na hustý oranžový olej (CXLVII, 480 mg).

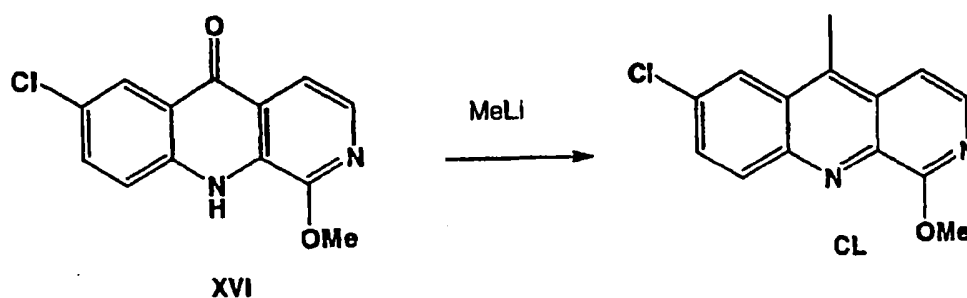
Krok E: Príprava zlúčeniny CXLVIII

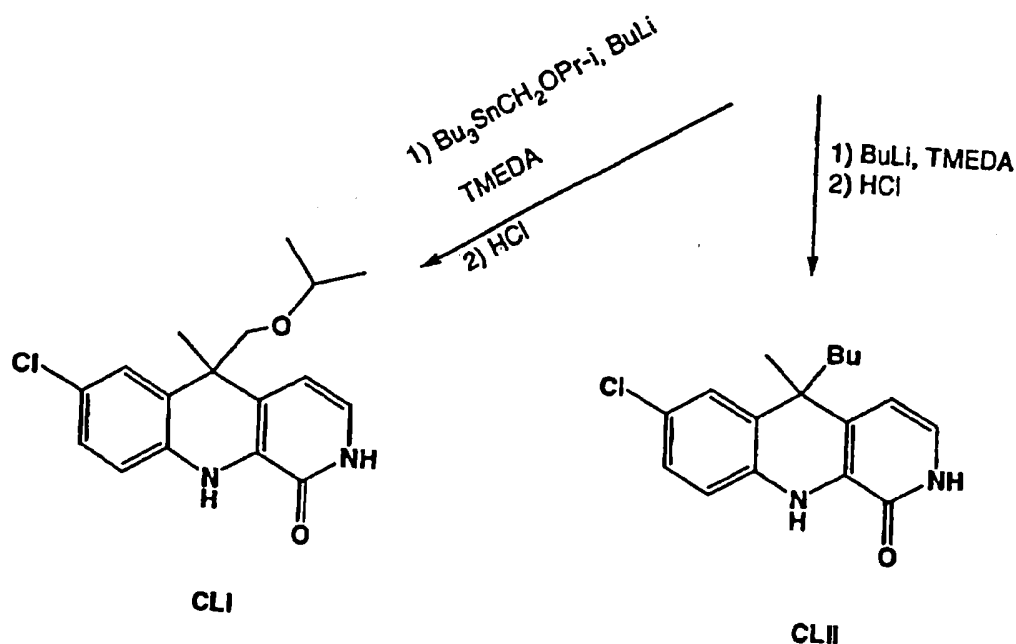
Roztok zlúčeniny CXLVII (415 mg) v EtOH (100 ml) a 21 % NaOEt v EtOH (150 ml) bol miešaný 3 dni. Reakcia bola zriedená EtOAc, premytá vodou (2 x) a soľankou. Organická fáza sa odparila a podrobila chromatografii, aby poskytla oranžový olej (CXLVIII, 73 mg).

Krok F: Príprava zlúčeniny CXLIX

Roztok zlúčeniny CXLVIII (70 mg) v EtOH (8 ml) a koncentrovanej HCl (4 ml) bol refluxovaný 1 hod. Reakcia bola zriedená EtOAc, zneutralizovaná KOH a premytá soľankou. Organická fáza sa vysušila Na_2SO_4 a triturovala éterom, aby poskytla hnedú pevnú látku (CXLIX, 46 mg), teplota topenia 240 - 245 °C.

Príklad 61a





Krok A:

Do 0 °C suspenzie zlúčeniny XVI (1,1 g, 3,2 mmol) v THF (10 ml) sa pridal roztok 1,4 M MeLi v éteri (6,6 ml, 9,3 mmol). Po 10 min miešania bola reakcia prudko ochladená nasýteným roztokom NH₄Cl, rozdelená medzi EtOAc a nasýtený roztok NH₄Cl a premytý soľankou. Organická fáza sa vysušila Na₂SO₄ a odparila, aby poskytla 0,97 g žltej pevnej látky (CL, výťažok 88 %).

Krok B:

Do -78 °C roztoku zlúčeniny CL (100 mg, 0,39 mmol) v THF (1 ml) a TMEDA (0,1 ml) sa pridal roztok 1,6 M BuLi v hexáne (0,73 ml, 1,16 mmol). Reakcia sa nechala, aby sa zahriala na 0 °C, následne bola prudko ochladená nasýteným roztokom NH₄Cl, rozdelená medzi EtOAc a nasýtený roztok NH₄Cl a premytá soľankou. Organická fáza sa vysušila Na₂SO₄ a odparila. Veľmi rýchla chromatografia (15 % EtOAc/hexány) poskytla 41 mg oranžového oleja.

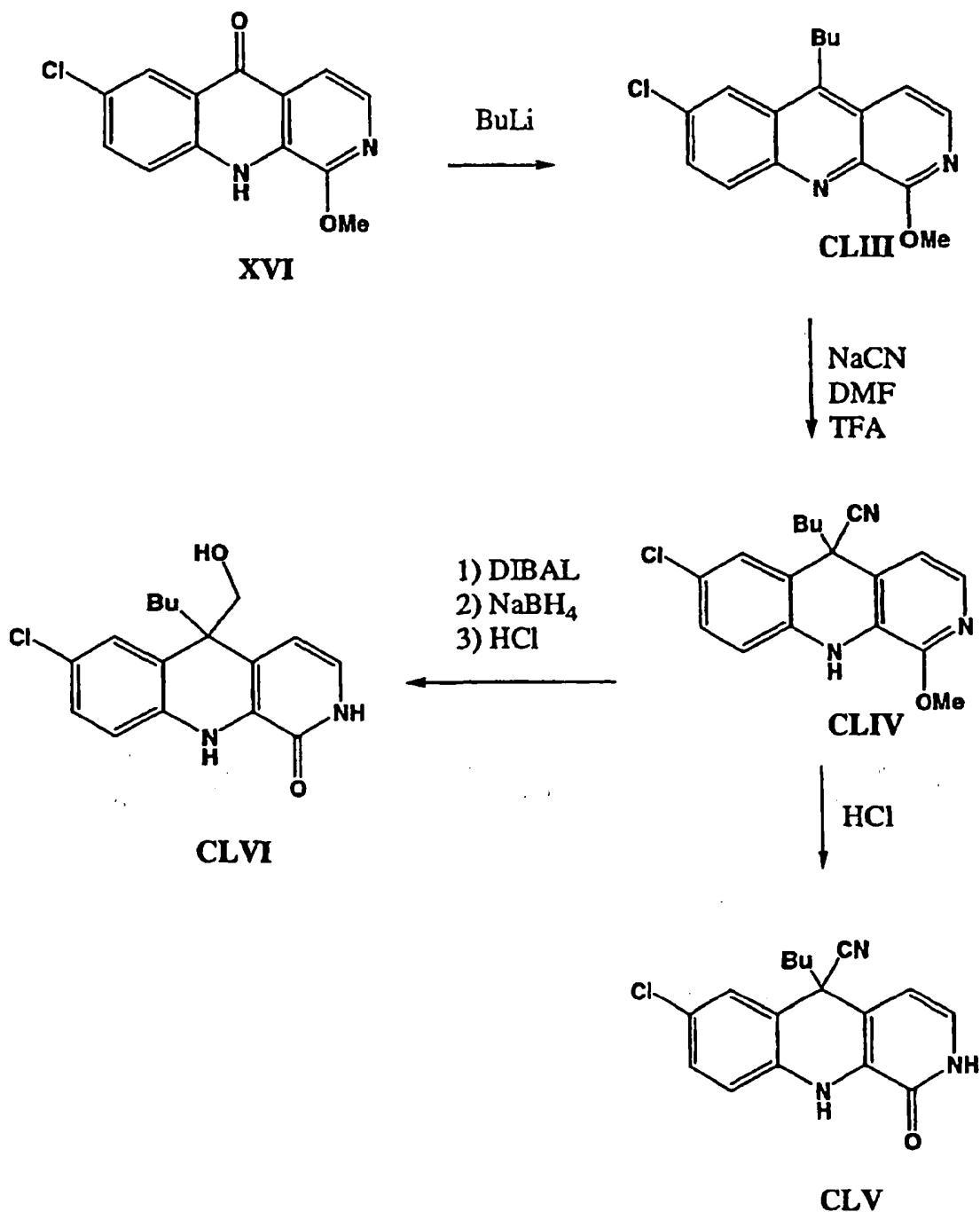
Demetylácia: Olej (41 mg) bol 1 hod refluxovaný v koncentrovanej HCl (1 ml) a EtOH (3 ml). Reakcia bola zriedená EtOAc, premytá 10 % NaOH,

následne vodou a soľankou. Organická fáza sa vysušila Na_2SO_4 a odparila. Kryštalizácia z éteru/hexánu poskytla 24 mg hnedej pevnej látky (CLII).

Príklad 62a

Zlúčenina CLI bola pripravená podľa opisu z CLII.

Príklad 63



Krok A:

Zlúčenina CLIII bola pripravená podľa opisu v zlúčenine CL.

Krok B:

Suspenzia zlúčeniny CLIII (408 mg, 1,36 mmol) a NaCN (124 mg, 2,04 mmol) v DMF (4,5 ml) a TFA (0,11 ml, 1,36 mmol) bola miešaná cez noc. Reakcia bola zriedená EtOAc, premytá nasýteným roztokom NaHCO₃, následne vodou a soľankou. Organická fáza sa vysušila Na₂SO₄ a odparila. Veľmi rýchla chromatografia (25 % EtOAc/hexány) poskytla 390 mg oranžovej pevnej látky (CLIV, výťažok 88 %).

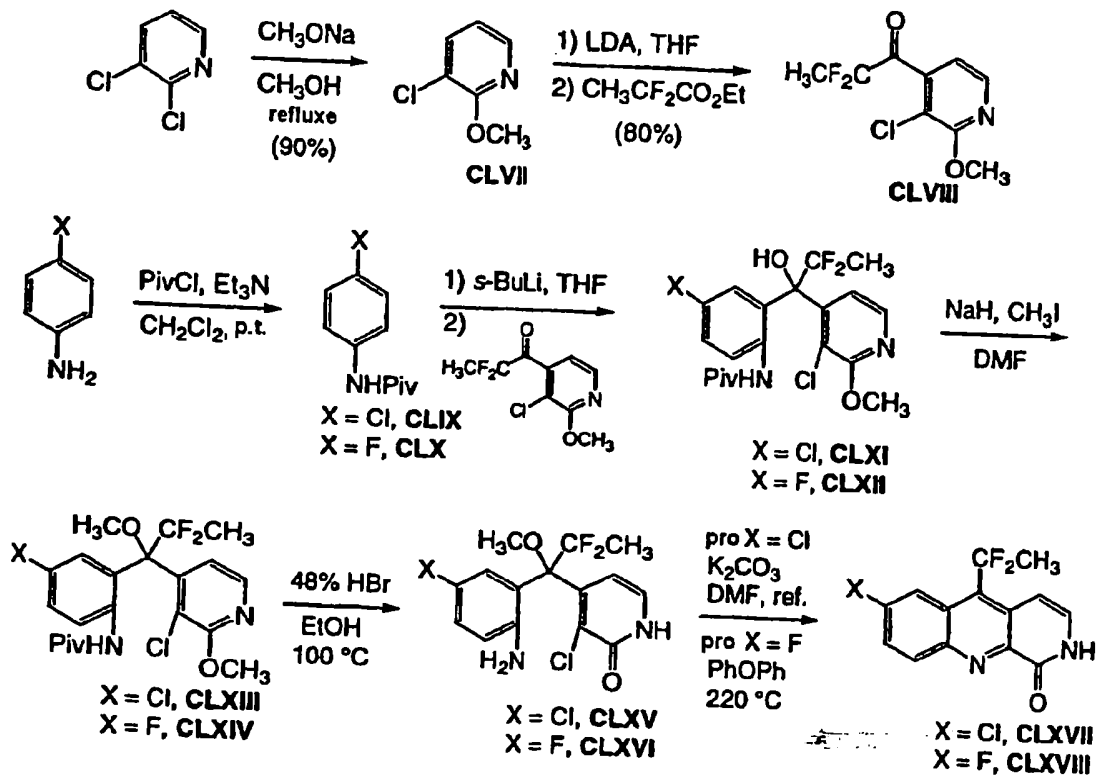
Krok C:

Zlúčenina CLIV bola upravená pomocou HCl, aby poskytla zlúčeninu CLV, ako je opísané v zlúčenine CLII.

Príklad 64

Zlúčenina CLIV (200 mg) bola upravená pomocou DIBAL v dichlórmétáne pri teplote -78 °C, aby po zmiešaní s 3N HCl/EtOAc poskytla oranžový olej (187 mg, 93 %). Aldehyd bol redukovaný na alkohol pomocou NaBH₄ v MeOH pri takmer kvantitatívnom výťažku. Podľa opisu v zlúčenine CLII prebehla demetylácia, aby poskytla zlúčeninu CLVI.

Příklad 65



Krok A:

2,3-dichlórpyridín (9,717 g, 65 mmol) bol upravený pomocou 25 % hmotn. metanolátu sodného v metanole (74,4 ml, 325,0 mmol). Výsledná mliečna suspenzia bola zahrievaná do refluxu 15 hod a 30 min. Reakčná zmes bola ochladená na izbovú teplotu, ochladená H₂O (150 ml) a extrahovaná EtOAc (2 x). Zhromaždené organické fázy boli premyté soľankou, vysušené MgSO₄, prefiltrované a odparené vo vákuu. Zvyšok bol destilovaný vo vákuu (65 °C/8 mmHg), aby poskytol zlúčeninu CLVII (8,354 g, výťažok 90 %) ako bezfarebný olej.

Krok B:

Do zamiešaného roztoku zlúčeniny CLVII (2,152 g, 15,0 mmol) v bezvodom THF (20 ml) pri teplote -78 °C bol pomaly pridaný LDA (2M roztok v THF, 7,50 ml, 15,0 mmol). Po 1 hodine pri teplote -78 °C bol po kvapkách pridaný CH₃CF₂COOEt (1,30 ml, 10,0 mmol). Reakčná zmes bola miešaná 2 hod pri teplote -78 °C a potom ešte ďalšiu hodinu pri teplote 0 °C. Reakcia bola prudko ochladená nasýteným vodným roztokom NH₄Cl a extrahovaná EtOAc (3 x). Zhromaždené organické fázy boli premyté soľankou, vysušené MgSO₄, prefiltrované a odparené vo vákuu. Zvyšok bol čistený stĺpcovou chromatografiou (hexán: Et₂O = 9:1), aby poskytol zlúčeninu CLVIII (1,864 g, výťažok 79 %).

Krok C.

Do zamiešaného roztoku 4-chlóranylínu (13,47 g, 104,5 mmol) v bezvodom CH₂Cl₂ (300 ml) pri teplote 0 °C sa pridal trietylamin (21,85 ml, 156,8 mmol) a pivaloylchlorid (15,60 ml, 125,4 mmol). Reakčná zmes bola miešaná 1,5 hod pri izbovej teplote. Reakcia bola prudko ochladená 1N HCl (150 ml) a extrahovaná CH₂Cl₂ (2 x). Zhromaždené organické vrstvy boli premyté nasýteným vodným roztokom NaHCO₃, soľankou, vysušené bezvodým MgSO₄,

prefiltrované a odparené vo vákuu. Šedobiela pevná látka bola suspendovaná v hexánoch (100 ml) a miešaná 10 min pri izbovej teplote. Produkt bol prefiltrovaný a vysušený vo vákuu, aby poskytol zlúčeninu CLIX (21,687 g, výťažok 98 %) ako bielu pevnú látku, teplota topenia 149 - 150 °C.

Krok D:

Do zamiešaného roztoku 4-fluóranilínu (10,0 ml, 0,104 mmol) v bezvodom CH_2Cl_2 (300 ml) pri teplote 0 °C sa pridal trietylamín (21,9 ml, 0,157 mmol) a pivaloylchlorid (15,6 ml, 0,125 mmol). Po 3 hod pri izbovej teplote bola reakčná zmes prudko ochladená 1N HCl (250 ml) a extrahovaná CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). Zhromaždené organické vrstvy boli premyté nasýteným vodným roztokom NaHCO_3 , soľankou, vysušené bezvodým MgSO_4 , prefiltrované a odparené vo vákuu, aby poskytli biely ihlicovitý kryštál. Kryštál bol omytý hexánom a vysušený vo vákuu, aby poskytol zlúčeninu CLX (19,4 g, výťažok 96 %) ako biely kryštál.

Krok E:

Do zamiešaného roztoku 4-chlór-n-pivaloylanilínu CLIX (3,36 g, 15,9 mmol) v bezvodom THF (60 ml) pri teplote -78 °C bolo po kvapkách pridané sek-butyllítium (1,3 M v hexáne, 25 ml, 31,8 mmol). Po 2 hod pri teplote 0 °C bola reakčná zmes ochladená znovu na -78 °C a po kvapkách sa pridal roztok zlúčeniny CLVIII (3,12 g, 13,24 mmol) v THF (20 ml). Reakčná zmes bola zahriata na -20 °C až -30 °C a miešaná 2,5 hod. Reakcia bola prudko ochladená nasýteným vodným roztokom NH_4Cl a extrahovaná etylacetátom. Zhromaždená organická fáza bola premytá soľankou, vysušená MgSO_4 , prefiltrovaná a odparená vo vákuu. Čistenie veľmi rýchlou chromatografiou poskytlo zlúčeninu CLXI (4,14 g, výťažok 70 %) ako bielu pevnú látku.

Krok F:

Do zamiešaného roztoku 4-fluór-N-pivaloylanilínu CLX (730 mg, 3,74 mmol) v bezvodom THF (15 ml), pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa pridalo sek-butyllítium (1,3 M v hexáne, 5,75 ml, 7,48 mmol). Po 1,5 hod pri teplote $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bola reakčná zmes ochladená znovu na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a po kvapkách sa pridala roztok zlúčeniny CLVIII (734 mg, 3,10 mmol) v THF (3 ml). Reakčná zmes bola miešaná 1 hod pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom miešaná 1 hod pri teplote medzi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakcia bola prudko ochladená nasýteným vodným roztokom NH_4Cl a extrahovaná etylacetátom (3 x 60 ml). Zhromaždené organické fázy boli premyté soľankou, vysušené MgSO_4 , prefiltrované a odparené vo vákuu. Čistenie veľmi rýchlou chromatografiou poskytlo zlúčeninu CLXII (1,864 g, výťažok 67 %) ako bielu pevnú látku.

Krok G:

Do zamiešaného roztoku zlúčeniny CLXI (4,134 g, 9,24 mmol) v bezvodom DMF (100 ml) pri teplote $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bol v 3 dávkach pridávaný NaH (60 % roztok v minerálnom oleji, 450 mg, 11,25 mmol). Výsledná suspenzia bola miešaná 10 min a pridala sa MeI (750 μl , 11,8 mmol). Po 2 hod pri izbovej teplote sa pridala ďalšia dávka NaH (25 mg, 0,625 mmol) a MeI (0,55 mmol). Po 45 minútach miešania pri izbovej teplote bola reakcia prudko ochladená nasýteným vodným roztokom NH_4Cl a extrahovaná etylacetátom (2 x). Zhromaždené organické fázy boli premyté soľankou, vysušené MgSO_4 , prefiltrované a odparené, aby poskytli bielu pevnú látku. Pevná látka bola triturovaná hexánom a prefiltrovaná, aby poskytla zlúčeninu CLXIII (4,156 g, výťažok 98 %) ako bielu pevnú látku.

Krok H:

Do zamiešaného roztoku zlúčeniny CLXII (1,846 g, 4,3 mmol) v bezvodom DMF (25 ml) pri teplote $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa pridala NaH (60 % roztok v minerálnom oleji, 225 mg, 5,57 mmol). Výsledná suspenzia bola miešaná 10 min a pridala sa MeI (410 μl , 6,45 mmol). Reakčná zmes bola miešaná 2 hod pri

teplote 0 °C a potom ešte ďalšiu 1,5 hod pri izbovej teplote. Reakcia bola ochladená vodou (50 ml) a extrahovaná etylacetátom (3 x 100 ml). zhromaždené organické fázy boli premyté soľankou, vysušené MgSO₄, prefiltrované a odparené. Zvyšok bol čistený stĺpcovou chromatografiou (hexán : EtOAc = 6 : 1), aby poskytol zlúčeninu CLXIV (1,72 g, výťažok 99 %) ako bledú pevnú látku.

Krok J:

Do zamiešaného roztoku zlúčeniny CLXIII (4,156 g, 9 mmol) v etanole (20 ml) sa pridala HBr (48 % vodný roztok, 40 ml, 360 mmol). Reakčná zmes bola zahrievaná 48 hod na 100 °C a starostlivo neutralizovaná koncentrovaným NaOH (50 % hmotnostných) a nasýteným vodným roztokom Na₂CO₃ na pH 8 - 9 a extrahovaná etylacetátom. Organická fáza bola premytá soľankou, vysušená MgSO₄, prefiltrovaná a odparená, aby poskytla svetložltú pevnú látku. Pevná látka bola triturovaná éterom a prefiltrovaná, aby poskytla zlúčeninu CLXV (3,2 g, výťažok 98 %).

Krok K:

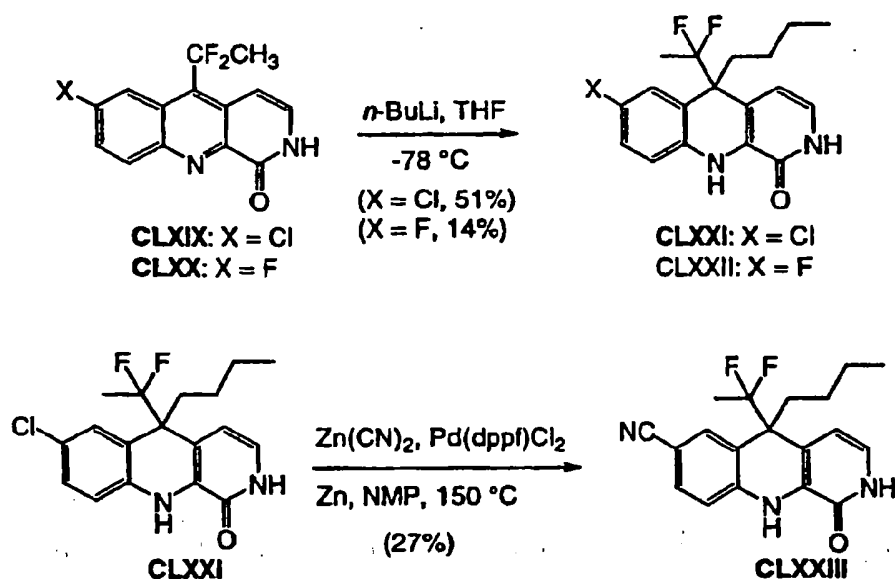
Do zamiešaného roztoku zlúčeniny CLXIV (445 mg, 1,0 mmol) v etanole (6 ml) sa pridala HBr (48 % roztok v H₂O, 3,4 ml, 30 mmol). Reakčná zmes bola zahrievaná 48 hod na 100 °C. Zmes bola ochladená na 0 °C, starostlivo zneutralizovaná koncentrovaným NaOH (50 % hmotnostných) a nasýteným vodným roztokom Na₂CO₃ na pH 8 - 9 a extrahovaná etylacetátom (3 x). Zhromaždené organické fázy boli premyté soľankou, vysušené MgSO₄, prefiltrované a odparené, aby poskytli bielu pevnú látku. Pevná látka bola premytá éterom a prefiltrovaná, aby poskytla zlúčeninu CLXVI (307 mg, výťažok 88 %).

Krok L:

Do zamiešaného roztoku zlúčeniny CLXV (187 mg, 0,515 mmol) v bezvodom DMF (25 ml) sa pridal K_2CO_3 (142 mg, 1,03 mmol). Reakčná zmes bola zahrievaná 3 hod za refluxovania. Reakčná zmes bola ochladená na izbovú teplotu a ochladená H_2O (20 ml). Pevná látka bola odfiltrovaná, premytá vodou a hexánom a vysušená vo vákuu, aby poskytla zlúčeninu CLXVII (150 mg, výťažok 99 %) ako hnedú pevnú látku.

Krok M:

Suspenzia zlúčeniny CLXVI (690 mg, 2 mmol) v difenyléteri (5 ml) bola zahrievaná 1,5 hod pri teplote $225\text{ }^\circ\text{C}$. Reakčná zmes bola ochladená na izbovú teplotu a zriedená éterom. Vyzrážala sa čierna pevná látka, ktorá bola odfiltrovaná, aby poskytla zlúčeninu CLXVIII (527 mg, výťažok 95 %) ako surový produkt.



Krok N:

Do zamiešanej suspenzie zlúčeniny CLXIX (87 mg, 0,295 mmol) v bezvodom THF (5 ml) pri teplote $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sa pomaly pridalo n-butyllítium (n-BuLi) (2,5 M v hexáne, 1,18 ml, 2,95 mmol). Výsledný hnedý roztok bol miešaný 3

hod a 30 min pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakcia bola ochladená vodou (20 ml) a extrahovaná etylacetátom (2 x). Zhromaždené organické vrstvy boli premyté soľankou, vysušené MgSO_4 , prefiltrované a odparené. Zvyšok bol čistený stĺpcovou chromatografiou (EtOAc : hexán = 3 : 2), aby poskytol zlúčeninu CLXXI (53 mg, výťažok 51 %) ako bledožltú pevnú látku, teplota topenia $120 - 122\text{ }^{\circ}\text{C}$, MS (ES): $(\text{M}+\text{H})^+ = 353,3$, $(\text{M}-\text{H})^- = 351,2$.

Príklad 66

Krok O:

Do zamiešaného roztoku zlúčeniny CLXX (95 mg, surová) v bezvodom THF (6 ml) pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa pomaly pridalo $n\text{-BuLi}$ (1,6 M v hexáne, 1,5 ml, 2,4 mmol). Reakčná zmes bola miešaná 30 min pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakcia bola prudko ochladená nasýteným vodným roztokom NH_4Cl a extrahovaná etylacetátom (3 x 50 ml). Zhromaždené vrstvy etylacetátu boli premyté soľankou, vysušené MgSO_4 , prefiltrované a odparené. Zvyšok bol čistený veľmi rýchlou stĺpcovou chromatografiou (CH_2Cl_2 : MeOH = 100 : 4), aby poskytol zlúčeninu CLXXII (16 mg, výťažok 14 %) ako bielu pevnú látku, teplota topenia $267 - 270\text{ }^{\circ}\text{C}$, MS (ES): $(\text{M}+\text{H})^+ = 337,3$, $(\text{M}-\text{H})^- = 335,3$.

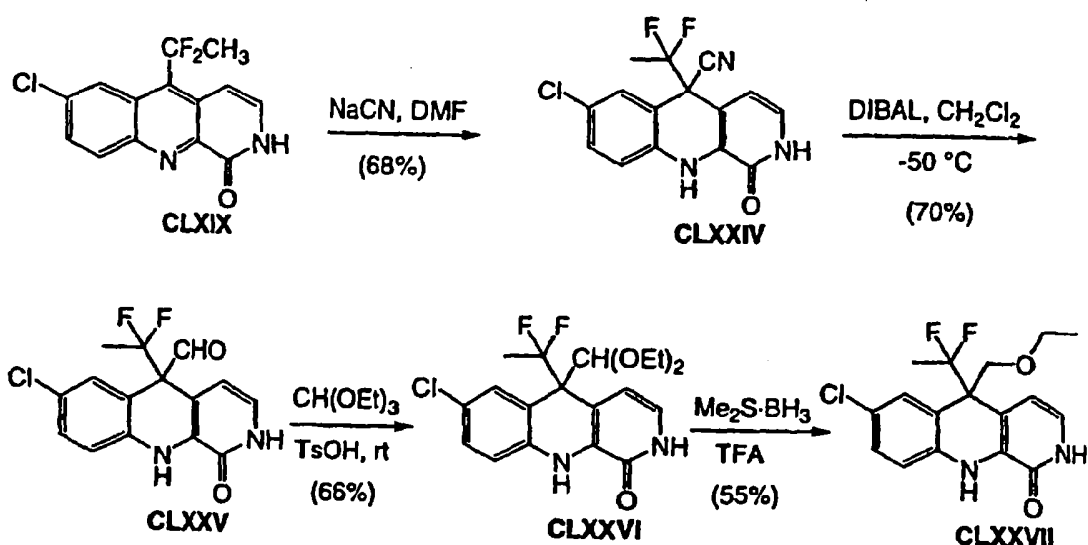
Príklad 67

Krok P:

Odplynená zmes zlúčeniny CLXXI (105 mg, 0,298 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (72 mg, 0,595 mmol), {adukt dichlór[1,1'-bis(difenyfosfino)ferocén]paládium(II) dichlórmetánu} (98 mg, 0,12 mmol) a zinkového prášku (24 mg, 0,36 mmol) v 1-metyl-2-pyrolidinóne (3 ml) bola zahrievaná 48 hodín pri teplote $150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakčná zmes bola ochladená na izbovú teplotu, zriedená etylacetátom, prefiltrovaná cez celitovú priehradku a premytá etylacetátom. Filtrát bol premytý 2N NH_4OH , soľankou, vysušený MgSO_4 , prefiltrovaný a odparený. Zvyšok bol

čistený veľmi rýchlou stĺpcovou chromatografiou (EtAOc : hexán : AcCN = 7 : 20 : 3), aby poskytol zlúčeninu CLXXIII (28 mg, výťažok 27 %) ako svetložltú pevnú látku. Teplota topenia 132,2 - 134,7 °C, MS (ES): (M+H)⁺ = 344,3, (M-H)⁻ = 342,3.

Príklad 68



Krok A:

Do roztoku zlúčeniny CLXIX (694 mg, 2,355 mmol) v bezvodom DMF (15 ml) sa pridala NaCN (258 mg, 5,0 mmol). Reakčná zmes bola miešaná cez noc pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola prefiltrovaná cez celitovú priehradku a premytá CH₂Cl₂. Do filtrátu sa pridalo 100 ml H₂O a zmes bola extrahovaná CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). Zhromaždené organické vrstvy boli premyté nasýteným vodným roztokom NaHCO₃, soľankou, vysušené MgSO₄, prefiltrované a odparené. Zvyšok bol čistený stĺpcovou chromatografiou (CH₂Cl₂ : MeOH = 100 : 4), aby poskytol zlúčeninu CLXXIV (520 mg, výťažok 68 %).

Krok B:

Do zamiešaného roztoku zlúčeniny CLXXIV (518 mg, 1,61 mmol) v bezvodom CH_2Cl_2 (20 ml) pri teplote $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bol pomaly pridaný DIBAL (1M v CH_2Cl_2 , 2,0 ml, 2,0 mmol). Po 3 hod pri teplote $-50\text{ }^\circ\text{C}$ sa pridala ďalšia dávka 1M (2,6 ml, 2,6 mmol). Reakčná zmes bola miešaná 2 hod pri teplote $-50\text{ }^\circ\text{C}$. Reakcia bola prudko ochladená 1N HCl (20 ml) a extrahovaná etylacetátom (3 x 150 ml). Zhromaždené organické vrstvy boli premyté nasýteným vodným roztokom NaHCO_3 , soľankou, vysušené MgSO_4 , prefiltrované a odparené. Zvyšok bol kryštalizovaný v malom objeme éteru, aby poskytol zlúčeninu CLXXV (364 mg, výtťažok 70 %) ako biely kryštál (70 %).

Krok C:

Roztok zlúčeniny CLXXV (165 mg, 0,5 mmol), $\text{CH}(\text{OEt})_3$ (5 ml, 29,5 mmol) a monohydrátu kyseliny p-toluénsulfónovej (245 mg, 1,29 mmol) bol miešaný 18 hod pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola neutralizovaná 1N NaOH a extrahovaná etylacetátom. Organická vrstva bola premytá soľankou, vysušená MgSO_4 , prefiltrovaná a odparená vo vákuu. Zvyšok bol čistený stĺpcovou chromatografiou (EtOAc : hexán = 2 : 1), aby poskytol zlúčeninu CLXXVI (131 mg, výtťažok 66 %).

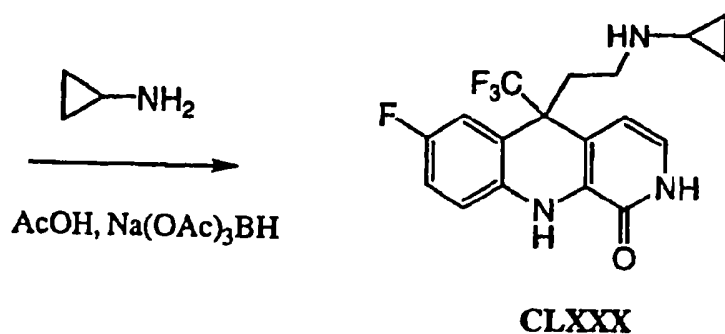
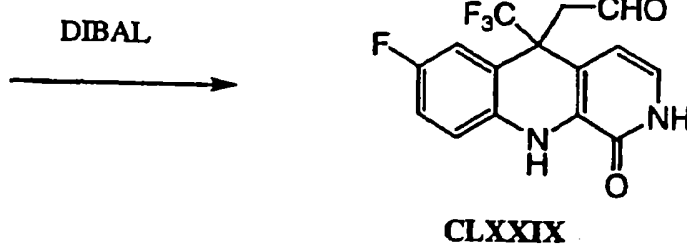
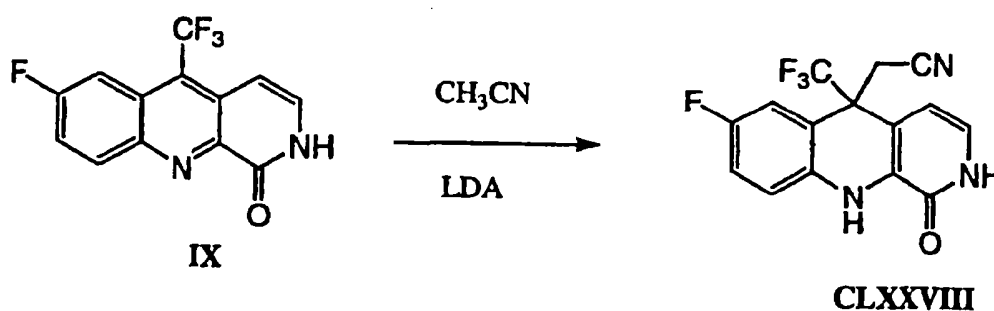
Krok D:

Do zamiešaného roztoku zlúčeniny CLXXVI (130 mg, 0,326 mmol) v TFA (2,5 ml) /TFAA (0,08 ml) pri teplote $0\text{ }^\circ\text{C}$ bol po kvapkách pridaný $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (10,0 - 10,2 M, 150 μl , 1,515 mmol). Po 2 hod miešania pri izbovej teplote bola po kvapkách pridaná ďalšia dávka $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (10,0 - 10,2 M, 120 μl , 1,21 mmol). Po ďalších 2 hod miešania pri izbovej teplote bolo rozpúšťadlo TFA odstránené vo vákuu. Zvyšok bol neutralizovaný 1N NaOH a extrahovaný etylacetátom (3 x 50 ml). Zhromaždené organické vrstvy boli premyté nasýteným vodným roztokom NaHCO_3 , soľankou, vysušené MgSO_4 , prefiltrované a odparené. Zvyšok bol rozpustený v 3 ml 4N HCl v dioxáne a 3 ml MeOH. Zmes bola miešaná 2 hod pri izbovej teplote, aby došlo k hydrolyze

vytvoreného $B(OCCF_3)_3$. Následne bola zmes odparená a extrahovaná etylaceátom (3 x 50 ml). Zhromaždené organické vrstvy boli premyté 1N NaOH, soľankou, vysušené $MgSO_4$, prefiltrované a odparené. Zvyšok bol čistený stĺpcovou chromatografiou ($CH_2Cl_2 : MeOH = 100 : 4$), aby poskytol zlúčeninu CLXXVII (64 mg, výťažok 55 %), teplota topenia 265 - 267 °C, MS (ES) : $(M+H)^+ = 355,3$, $(M-H)^- = 353,3$.

Príklady 101, 111, 112 a 113 boli pripravené spôsobom opísaným v príklade 4.

Príklad 110



Krok A:

0,37 ml bezvodého acetonitrilu bolo rozpustených v 10 ml bezvodého THF a ochladené na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Bol pridaný roztok 4,0 ml 2M lítiumdiizopropylamidu v zmesi heptánu/THF/etylbenzénu. Zmes sa nechala miešať 20 min pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. V jednej dávke sa pridal aromatický medziprodukt IX (500 mg). Zmes bola miešaná ďalšiu 1 hodinu pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a prudko ochladená nasýteným vodným chloridom amónnym. Rozdelenie medzi EtOAc/vodu, vysušenie síranom horečnatým a odparenie poskytli hnedý olej. Čistenie veľmi rýchlou chromatografiou (60 % EtOAc/hexán, silikagél) poskytlo 400 mg zlúčeniny CLXXVIII ako žltú pevnú látku (výťažok 70 %).

Krok B:

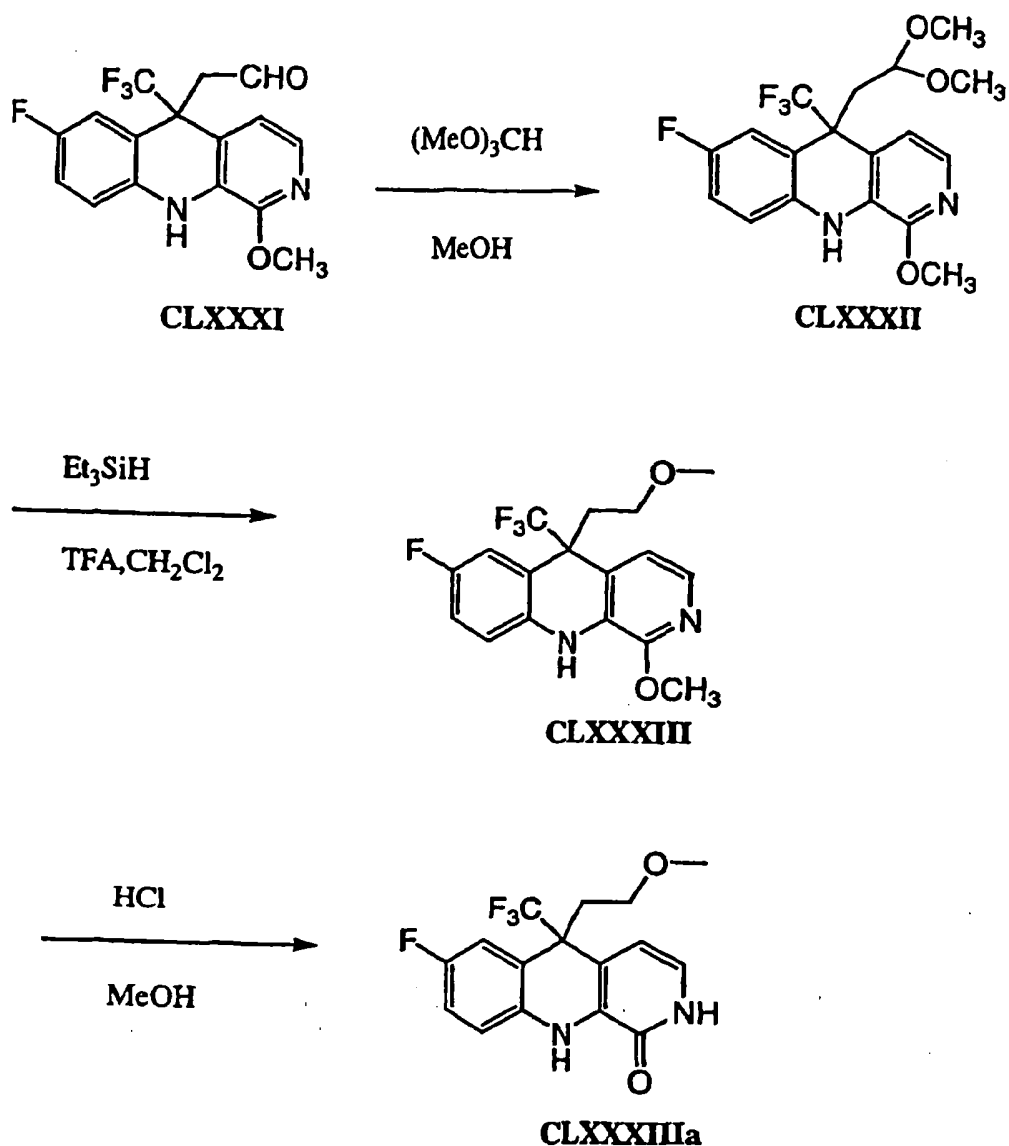
820 mg nitrilu CLXXVIII bolo rozpustených v 6 ml dichlórmetánu a ochladených na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Bolo pridaných 7,3 ml (3 ekvivalenty) 1M roztoku hydridu diizobutylhlinitého v dichlórmetáne. Zmes bola zahrievaná 2 hodiny na $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zmes bola prudko ochladená 3N HCl a extrahovaná EtOAc. Vysušenie síranom sodným a odparenie poskytli žltý olej, ktorý po veľmi rýchlej chromatografii (60 % EtOAc/hexán, silikagél) poskytol aldehyd CLXXIX (605 mg, výťažok 73 %).

Krok C:

V banke bolo zmiešaných 240 mg aldehydu CLXXIX, 0,061 ml cyklopropylamínu (1,2 ekvivalenty), 314 mg triacetoxybórhydridu sodného (2,0 ekvivalenty) a 0,042 ml (1,0 ekvivalent) kyseliny octovej a miešané 1 hodinu pri teplote $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zmes bola rozdelená medzi EtOAc/nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, vysušená síranom horečnatým a odparená. Veľmi rýchla chromatografia (10 % metanol/dichlórmetán, silikagél) poskytla 145 mg zlúčeniny CLXXX ako žltú pevnú látku (výťažok 53 %).

Príklady 104 - 106, 108 - 109 a 199 - 120 boli pripravené spôsobom opísaným v príklade 110.

Príklad 122



Krok A:

Aldehyd CLXXXI (83 mg), trimetylortomravčan (1 ml) a hydrát kyseliny p-toluénsulfónovej (91 mg, 2 ekvivalenty) boli rozpustené v 2 ml metanolu a 2 hod refluxované. Roztok bol ochladený a odparený do žltého oleja. Čistenie veľmi

rýchlou chromatografiou (20 % EtOAc/hexán, silikagél) poskytlo acetal CLXXXII ako číry olej (87 mg, výťažok 93 %).

Krok B:

Zlúčenina CLXXXII bola rozpustená v 1 ml dichlórometánu. Bol pridaný 1 ml kyseliny trifluóroctovej a 0,393 ml trietylsilánu (10 ekvivalentov). Roztok bol 1 hodinu miešaný pri teplote 25 °C, potom sa odparil na žltý olej. Čistenie preparatívnou TLC (20 % EtOAc/hexán, silikagél) poskytlo zlúčeninu CLXXXIII ako číry olej (29 mg, výťažok 33 %).

Krok C:

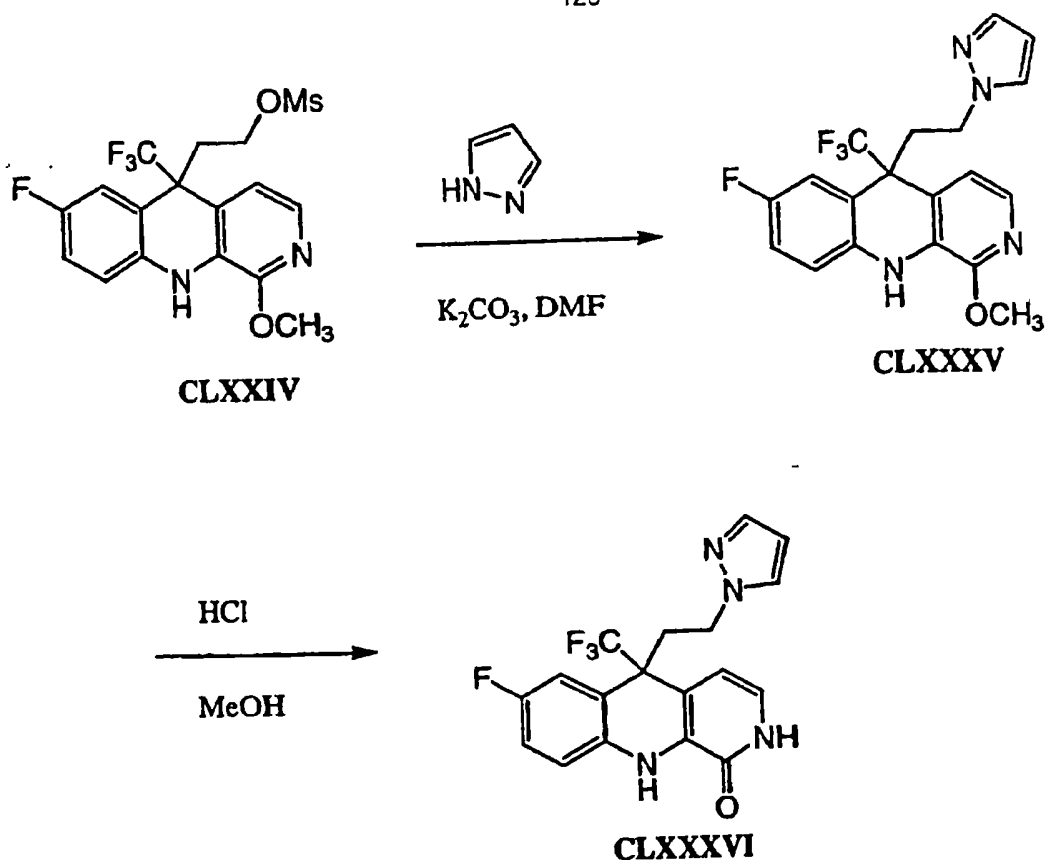
Zlúčenina CLXXXIII (29 mg) bola rozpustená v 2 ml metanolu. Bolo pridaných 0,5 ml koncentrovanej HCl. Roztok bol zahrievaný hodinu do refluxu a potom ochladený. Bol rozdelený medzi EtOAc/nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, raz premytý vodou, vysušený síranom horečnatým a odparil sa do hnedého oleja. Čistenie preparatívnou TLC (10 % metanol/dichlórometán, silikagél) poskytlo 12 mg zlúčeniny CLXXXIIIa ako hnedú pevnú látku (výťažok 43 %).

Príklady 107 a 118 boli pripravené spôsobom opísaným v príklade 122.

Príklady 124, 126, 127 - 130 a 135 boli pripravené spôsobom opísaným v príklade 30.

Príklad 123 bol pripravený spôsobom opísaným v príklade 28.

Príklad 115



Krok A:

Zlúčeniny CLXXXIV (75 mg), uhličitan draselný (249 mg, 10 ekvivalentov) a pyrazol (122 mg, 10 ekvivalentov) boli rozpustené v 1 ml bezvodého DMF a zahrievané 18 hodín pri teplote 100 °C. Zmes bola ochladená, rozdelená medzi Et/OAc/vodu, raz premytá vo vode a vysušená síranom horečnatým. Čistenie preparatívnou TLC (30 % EtOAc/hexán, silikagél) poskytlo zlúčeninu CLXXXV ako žltý olej (36 mg, výťažok 51 %).

Krok B:

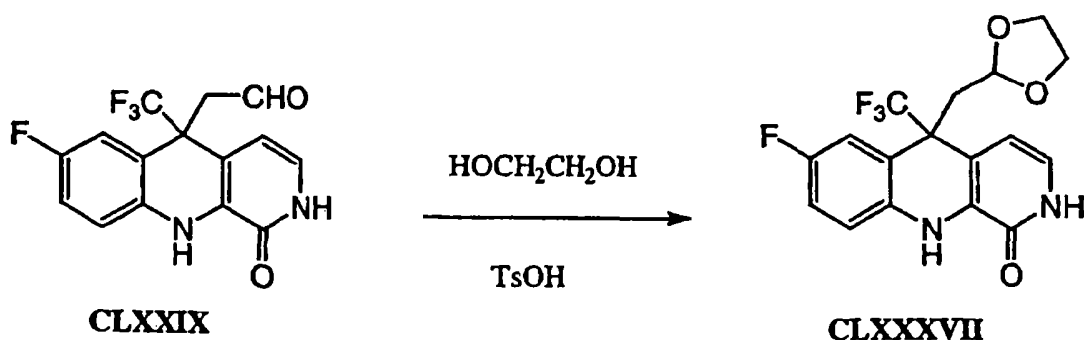
Zlúčenina CLXXXV (36 mg) bola rozpustená v 2 ml metanolu. Bol pridaný 1 ml koncentrovanej HCl, roztok bol zahrievaný 1 hodinu do refluxu a potom ochladený. Bol rozdelený medzi EtOAc/nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, raz premytý vodou, vysušený síranom horečnatým a odparený na žltý olej. Čistenie preparatívnou TLC (5 % metanol/dichlórmetán, silikagél) poskytlo 23 mg zlúčeniny CLXXXVI ako bielu

pevnú látku (výťažok 66 %).

Príklady 114 a 116 boli pripravené spôsobom opísaným v príklade 115.

Príklady 125, 131, 144 a 145 boli pripravené spôsobom opísaným v príklade 28.

Príklad 146

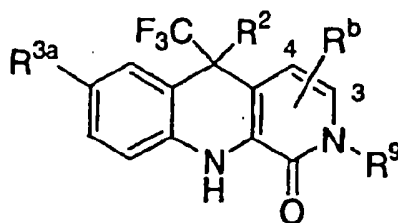


86 mg aldehydu CLXXIX, 0,145 ml etylénglykolu (10 ekvivalentov) a 25 mg hydrátu kyseliny p-toluénsulfónovej (0,5 ekvivalentov) bolo rozpustených v 1,5 ml benzénu. Roztok bol zahrievaný 30 min do refluxu a potom ochladený. Bol rozdelený medzi EtOAc/nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného a raz premytý vodou. Objem organickej fázy bol zredukovaný rotačnou evaporáciou. Výsledná biela zrazenina bola prefiltrovaná a premytá vodou a toluénom, aby sa získala čistá zlúčenina CLXXXVII (70 mg, výťažok 73 %).

Pomocou chirálnych kolón bola uskutočnená chirálna HPLC separácia, ktorá poskytla enantioméry (R) a (S) vo viac ako 99 % príkladov.

Nasledujúce zlúčeniny boli pripravené vyššie opísanými spôsobmi.

Tabuľka 1*



(I)

Pr. č.	R ^b	R ²	R ^{3a}	R ⁹	Hmot. spekt.	Teplota topenia [°C]
1	H	(6-metylpyrid-2-yl)metyl	F	H		
2	H	cyklopropylacetylenyl	F	H		
3	H	n-propyl	F	H		
4	H	n-butyl	F	H		
5	H	4-fluórfenylmetyl	F	H		
6	H	2-pyridylmetyl	F	H		
7	H	i-propyl	F	H		
8	H	3-pyridylmetyl	F	H		
9	H	4-pyridylmetyl	F	H		
10	H	3-propinyl	F	H		
11	H	2-pyridyletynyl	F	H		
12	H	2-(2-pyridyl)etyl	F	H		
13	3-Cl	n-propyl	F	H		
14	H	3-propenyl	F	H		
15	H	2-cyklopropyletynyl	F	H		
16	H	etynyl	F	H		
17	H	2-etoxyetyl	F	H		
17a	H	2-chlóretyl	F	H		
18	H	n-butyl	Cl	H		245-248
19	H	2-pyridylmetyl	Cl	H		270-275
20	H	2-cyklopropyletynyl	Cl	H		220-222

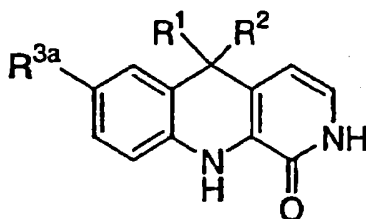
21	H	cyklopropylacetylenyl	Cl	H		247-250
22	H	N-cyklopropylaminometyl	Cl	H		230-235
23	H	hydroxymetyl	Cl	H		270-275
24	H	2-pyridylmetyl	Cl	CH ₃		166-168
25	H	2-cyklopropyletyl	Cl	CH ₃		150-152
27	H	n-propoxymetyl	Cl	H		162-165
28	H	i-propoxymetyl	Cl	H		185-190
29	H	metoxyetyl	Cl	H		268-271
29a	H	diizopropoxymetyl	Cl	H		
30	H	i-propylaminometyl	Cl	H		235-240
31	H	N-metyl-i-propylaminometyl	Cl	H		105-110
32	H	cyklopropylaminometyl	Cl	H		242-245
33	H	n-propylaminometyl	Cl	H		243-245
34	H	cyklobutylaminometyl	Cl	H		250-254
35	H	i-butylaminometyl	Cl	H		210-215
36	H	i-propoxymetyl	Cl	H		195-197
37	H	n-butyl	CN	H		
38	H	i-propoxymetyl	CN	H		
39	H	cyklopropyltiometyl	Cl	H		
39a	H	cyklopropylsulfoxymetyl	Cl	H		
40	H	i-propylsulfoxymetyl	Cl	H		
41	H	terc-butylsulfoxymetyl	Cl	H		
42	H	metyltiometyl	Cl	H		
43	H	etyltiometyl	Cl	H		
44	H	i-propyltiometyl	Cl	H		
45	H	i-propyltiometyl	F	H		
46	H	terc-butyltiometyl	Cl	H		
47	H	cyklopropylmetoxymetyl	Cl	H		
48	H	cyklobutoxymetyl	Cl	H		
49	H	cyklobutoxymetyl	F	H		
50	H	cyklopropylmetoxymetyl	F	H		

51	3-CH ₃	i-propoxymetyl	Cl	H		
52	3-CH ₃	n-butyl	Cl	H		
53	3-CH ₃	n-butyl	CN	H		
60	3-Cl	n-butyl	Cl	H		
61	4-Cl	n-butyl	Cl	H		
62	H	etoxyetyl	Cl	H		240-245
100	H	alyl	F	H		
101	H	2-metyl-1-propenyl	F	H	337,1	
102	H	1-propinyl	F	H		
103	H	kyanometyl	F	H		
104	H	2-(etylamino)etyl	F	H	356,4	
105	H	2-(dimetylamino)etyl	F	H	356,4	
106	H	2-(metylamino)etyl	F	H	340,3	
107	H	2-etoxyetyl	F	H	355,3	
108	H	2-(i-propylamino)etyl	F	H	370,4	
109	H	2-(dietylamino)etyl	F	H	384,4	
110	H	2-(cyklopropylamino)etyl	F	H	366,3	
111	H	pentyl	F	H	353,4	
112	H	i-butyl	F	H	339,4	
113	H	vinyl	F	H	309,3	
114	H	imidazolyletyl	F	H	379,4	
115	H	pyrazolyletyl	F	H	379,3	
116	H	1,2,4-triazolyletyl	F	H	378,3	
117	H	i-propylaminometyl	F	H	356,4	
118	H	2-(i-propoxy)etyl	F	H	369,3	
119	H	2-(metyletylamino)etyl	F	H	370,4	
120	H	2-(i-propylmetylamino)etyl	F	H	384,4	
121	H	2-(pyrolidiny)etyl	F	H	382,4	
122	H	2-(metoxy)etyl	F	H	341,3	
123	H	i-propoxymetyl	F	H	357,1	
124	H	3-pentylaminometyl	F	H	384,4	

125	H	dimetoxymetyl	F	H	357,3	
126	H	i-butylaminometyl	F	H	370,4	
127	H	cyklopropylmetyl aminometyl	F	H	368,3	
128	H	alylaminometyl	F	H	354,3	
129	H	(R)-sek-butylaminometyl	F	H	370,4	
130	H	(S)-sek-butylaminometyl	F	H	370,3	
131	H	dietoxymetyl	F	H	387,3	
132	3-Cl	propyl	F	H		
133	H	butyl	F	Me	353,3	
134	H	2-(i-propoxy)etyl	F	Me	383,3	
135	H	i-propylaminometyl	F	Me	370,4	
136	H	i-propoxymetyl	F	Me	371,1	
137	H	2-etoxyetyl	F	Me	371,1	
138	H	sek-butylaminometyl	F	Me	384,4	
139	H	cyklopentylaminometyl	F	H	382,1	
140	H	cyklobutylaminometyl	F	H	368,3	
141	H	dimetylaminometyl	F	H	342,3	
142	H	pyrolidinylmetyl	F	H	368,3	
143	H	cyklopropylaminometyl	F	H	354,3	
144	H	2-(dimetoxy)etyl	F	H	371,2	
145	H	2-(dietoxy)etyl	F	H	399,3	
146	H	2-(1,3-dioxolanyl)metyl	F	H	369,2	
147	H	2-(metoxy)etyl	F	CH ₃	357,1	

* Ak nie je uvedené inak, stereochemia je (+/-).

Tabuľka 1A*

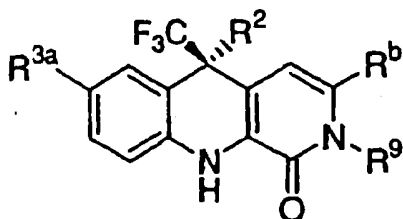


Pr. č.	R ^{3a}	R ¹	R ²	teplota topenia [°C]
61a	Cl	CH ₃	butyl	177-179
62a	Cl	CH ₃	i-propoxymetyl	
63	Cl	CN	butyl	182-185
64	Cl	CH ₂ OH	butyl	260-265
64a	Cl	CHF ₂	butyl	198-200
64b	Cl	CHF ₂	i-propoxymetyl	138-142
65	Cl	CF ₂ CH ₃	n-butyl	
66	F	CF ₂ CH ₃	n-butyl	
67	CN	CF ₂ CH ₃	n-butyl	
68	Cl	CF ₂ CH ₃	etoxymetyl	

* Ak nie je uvedené inak, stereochemia je (+/-).

Nasledujúce zlúčeniny boli pripravené z racemických zmesí spôsobmi uvedenými vyššie.

Tabuľka 1B

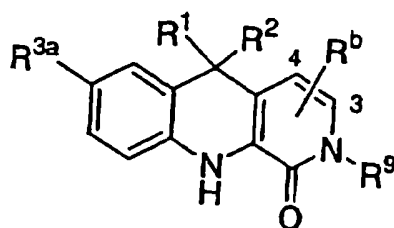


Pr. č.	R ^{3a}	R ⁹	R ²	R ^b	teplota topenia [°C]
200	F	H	2-pyridylmetyl	H	
201	F	H	butyl	H	
202	Cl	H	2-pyridylmetyl	H	
203	Cl	H	2-cyklopropyletyl	H	
204	F	H	2-(6-metyl)pyridylmetyl	H	
205	F	Me	butyl	H	
206	Cl	H	i-propoxymetyl	H	
207	Cl	H	i-propylaminometyl	H	
208	Cl	H	cyklopropylaminometyl	H	
209	Cl	Me	i-propoxymetyl	H	
210	F	H	i-propoxymetyl	H	
211	Cl	H	i-propylmetylaminometyl	H	
212	Cl	H	2-metoxyletyl	H	
213	Cl	H	cyklobutoxymetyl	H	
214	Cl	H	etoxymetyl	H	
215	CN	H	i-propoxymetyl	H	
216	Cl	H	i-propoxymetyl	Me	

* Ak nie je uvedené inak, stereochemia je (+/-).

Nasledujúca tabuľka obsahuje názorné príklady podľa tohto vynálezu. Každý údaj v tabuľke je určený na dosadenie do všeobecného vzorca na začiatku tabuľky. Napríklad zlúčenina v tabuľke 2 je určená na spárovanie s jedným z 1a - 11a, jedným z 1b - 4b, jedným z 1c - 4c, jedným z 1d - 5d a jedným z 1 - 60e.

Tabuľka 2



č.	R ¹
1a	CF ₃
2a	CHF ₂
3a	CH ₃
4a	cyklopropyl
5a	CF ₂ CF ₃
6a	metyl
7a	etyl
8a	propyl
9a	butyl
10a	CN
11a	hydroxymetyl

č.	R ^{3a}
1b	H
2b	chlór
3b	fluór
4b	CH ₃

č.	R ⁰
1c	3-chlór
2c	4-metyl
3c	4-chlór
4c	H

č.	R ⁹
1d	H
2d	metyl
3d	etyl
4d	propyl
5d	butyl

č.	R ²
1e	(6-metylpyrid-2-yl)metyl
2e	cyklopropylacetylenyl
3e	n-propyl
4e	n-butyl
5e	4-fluórfenylmetyl
6e	2-pyridylmetyl
7e	i-propyl
8e	3-pyridylmetyl
9e	4-pyridylmetyl
10e	3-propinyl
11e	2-pyridyletinyl
12e	2-(2-pyridyl)etyl
13e	n-propyl
14e	3-propenyl
15e	2-cyklopropyletyl
16e	etynyl
17e	2-etoxyetyl

18e	2-chlóretyl
19e	N-cyklopropylaminometyl
20e	hydroxymetyl
21e	n-propoxymetyl
22e	i-propoxymetyl
23e	metoxyetyl
24e	diizopropoxymetyl
25e	propylaminometyl
26e	N-metyl-i-propylaminometyl
27e	n-propylaminometyl
28e	cyklobutylaminometyl
29e	i-butylaminometyl
30e	cyklopropyltiometyl
31e	i-propylsulfoxymetyl
32e	terc-butylsulfoxymetyl
33e	metyltiometyl
34e	etyltiometyl
35e	i-propyltiometyl
36e	cyklopropylmetoxymetyl
37e	cyklobutoxymetyl
38e	kyanometyl
39e	2-(etylamino)etyl
40e	2-(dimetylamino)etyl
41e	2-(metylamino)etyl
42e	2-(i-propylamino)etyl
43e	2-(cyklopropylamino)etyl
44e	pentyl
45e	vinyl
46e	imidazolyletyl
47e	pyrazolyletyl
48e	1,2,4-triazolyletyl

49e	2-(metyletylamino)etyl
50e	2-(i-propyletylamino)etyl
51e	2-(pyrolidiny)etyl
52e	3-pentylaminometyl
53e	dimetoxymetyl
54e	i-butylaminometyl
55e	cyklopropylmetyl aminometyl
56e	alylaminometyl
57e	(R)-sek-butylaminometyl
58e	(S)-sek-butylaminometyl
59e	1,3-dioxolanylmetyl
60e	1,3-dioxanylmetyl

Použitelnosť

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú inhibičnú aktivitu na reverznú transkriptázu a inhibičnú účinnosť na HIV. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) majú inhibičnú aktivitu na reverznú transkriptázu HIV, a sú teda užitočné ako antivírusové látky na liečbu HIV infekcie a s ňou spojených chorôb. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) majú inhibičnú aktivitu na reverznú transkriptázu HIV a sú účinné ako inhibítory rastu HIV. Schopnosť zlúčenín podľa tohto vynálezu inhibovať vírusový rast alebo infekčnosť je demonštrovaná v štandardnej skúške vírusového rastu alebo infekčnosti, napr. pomocou analýzy opísanej ďalej.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa tohto vynálezu sú tiež užitočné pri inhibícii HIV vo vzorke *ex vivo*, ktorá obsahuje HIV, alebo sa očakáva, že bude napadnutá HIV. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu je možné teda použiť na inhibíciu HIV prítomného vo vzorke telovej tekutiny (napr. vzorka séra alebo spermii), ktorá obsahuje HIV, alebo existuje podozrenie, že obsahuje alebo bude napadnutý HIV.

Zlúčeniny poskytnuté týmto vynálezom sú tiež užitočné ako štandardy alebo referenčné zlúčeniny na použité v testoch alebo analýzach na stanovenie schopnosti látky inhibovať vírusovú replikáciu alebo reverznú transkriptázu HIV, napr. vo farmaceutickom výskumnom programe. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu je teda možné v takýchto analýzach použiť ako kontrolné alebo referenčné zlúčeniny a ako štandardy na kontrolu akosti. Zlúčeniny podľa tohto vynálezu je možné dodávať v komerčnej súprave alebo obale na použitie ako takýto štandard alebo referenčnú zlúčeninu.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu vykazujú špecificitu k reverznej transkriptáze HIV, a preto môžu byť zlúčeniny podľa tohto vynálezu tiež užitočné ako diagnostické reagensie v diagnostických analýzach na detekciu reverznej transkriptázy HIV. Inhibícia aktivity reverznej transkriptázy v analýze (ako sú napr. analýzy tu opísané) zlúčeninou podľa tohto vynálezu by ukazovala na prítomnosť reverznej transkriptázy HIV a vírusu HIV.

Ako sa tu používa "μg" znamená mikrogram, "mg" znamená miligram, "g" znamená gram, "μl" znamená mikroliter, "ml" znamená mililiter, "l" znamená liter, "nM" znamená nanomolárny, "μM" znamená mikromolárny, "mM" znamená milimolárny, "M" znamená molárny a "nm" znamená nanometer. "Sigma" označuje Sigma-Aldrich Corp. zo St. Louis, MO.

Zlúčeniny testované v nižšie opísanej analýze sa považujú za aktívne, ak vykazujú $K_i \leq 10 \mu\text{M}$. Uprednostňované zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú $K_i \leq 1 \mu\text{M}$. Uprednostňovanejšie zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú $K_i \leq 0,1 \mu\text{M}$. Ešte uprednostňovanejšie zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú $K_i \leq 0,01 \mu\text{M}$. Ešte viacej uprednostňované zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú $K_i \leq 0,001 \mu\text{M}$.

Pomocou nižšie opísanej metodiky sa zistilo, že rad zlúčenín podľa tohto vynálezu vykazuje $K_i \leq 10 \mu\text{M}$, čo potvrdzuje použiteľnosť zlúčenín podľa tohto vynálezu ako účinných inhibítorov reverznej transkriptázy HIV.

Analýza HIV RNA

DNA plazmidy a *in vitro* RNA transkripcie:

Podľa Erickson-Viitanen et al., AIDS Research and Human Retroviruses, 5, 577 (1989), bol pripravený plazmid pDAB 72 obsahujúci gag aj pol sekvencie BH10 (páry báz 113 - 1816) klonované do PTZ 19R. Plazmid bol linearizovaný s BamHI pred generovaním *in vitro* RNA transkriptu pomocou súpravy Riboprobe Gemini system II (Promega) T7 RNA polymerázou. Syntetizovaná RNA bola očistená pôsobením DNázy zbavenej RNázy (Promega), extrakciou fenol-chloroformom a precipitáciou etanolom. RNA transkripty boli rozpustené vo vode a skladované pri teplote -70 °C. Koncentrácia RNA bola stanovená na základe A₂₆₀.

Sondy:

Biotinylované záchytné sondy boli očistené pomocou HPLC po syntéze na DNA syntetizátore firmy Applied Biosystems (Foster City, CA) adíciou biotínu na 5' terminálny koniec oligonukleotidu, pomocou biotín-fosforamiditovej reagentie podľa Cocuzza, Tet. Lett., 30, 6287 (1989). Gag biotinylovaná záchytná sonda (5'-biotín-CTAGCTCCCTGCTTGCCCACTACTA 3') bola komplementárna k nukleotidom 889-912 z HXB2 a pol biotinylovaná záchytná sonda (5'-biotín-CCCTATCATTTTTGGTTTCCAT 3') bola komplementárna k nukleotidom 2374-2395 z HXB2. Oligonukleotidy konjugované alkalickou fosfatázou použité ako záznamové sondy boli pripravené od Syngene (San Diego, CA). Pol záznamová sonda (5' CTGTCTTACTTTGATAAAACCTC 3') bola komplementárna k nukleotidom 2403-2425 z HXB2. Gag záznamová sonda (5' CCCAGTATTTGTCTACAGCCTTCT 3') bola komplementárna k nukleotidom 950-973 z HXB2. Všetky pozície nukleotidov sú rovnaké ako v GenBank Genetic Sequence Data Bank, ako je prístupná prostredníctvom Genetics Computer Group Sequence Analysis Software Package (Devereau, Nucleic Acids Research, 12, 387 (1984)). Záznamové sondy boli pripravené

ako 0,5 μM dávky v 2x SSC (0,3M NaCl, 0,03M citrónan sodný), 0,05M Tris s hodnotou pH = 8,8, 1 mg/ml BSA. Biotinylované záchytné sondy boli pripravené ako 100 μM dávky vo vode.

Platne pokryté streptavidínom:

Platne pokryté streptavidínom boli získané od DuPont Biotechnology System (Boston, MA).

Bunkové a vírusové dávky:

Bunky MT-2 a MT-4 boli udržiavané v RPMI 1640 doplnenom 5 % fetálnym telacím sérom (FCS) pre bunky MT-2 alebo 10 % FCS pre bunky MT-4, 2 mM L-glutamín a 50 $\mu\text{g/ml}$ gentamicín, všetko od firmy Gibco. HIV-1 RF bol rozšírený v bunkách MT-4 v rovnakom médiu. Vírusové dávky boli pripravené približne 10 dní po akútnej infekcii buniek MT-4 a uložené ako alikvotné časti pri $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Infekčné titre dávok HIV-1 (RF) boli 1 - 3 x 10^7 jednotiek tvoriacich plak (PFU, Plaque forming units)/ml merané testovaním tvorby plakov na bunkách MT-2 (pozri ďalej). Každá použitá alikvotná časť vírusovej zásoby použitá na infekciu bola rozmrazená iba raz.

Na vyhodnotenie protívirusovej účinnosti boli bunky, ktoré boli podrobené infekcii, subkultivované jeden deň pred infekciou. V deň infekcie boli bunky znovu suspendované v množstve 5 x 10^5 buniek/ml v RPMI 1640, 5 % FCS pre rozsiahle infekcie alebo v množstve 2 x 10^6 buniek/ml v Dulbeccovom modifikovanom Eagles médiu s 5 % FCS na infekciu na mikrotitračných platniach. Bol pridaný vírus a kultivácia pokračovala 3 dni pri teplote 37 $^{\circ}\text{C}$.

Analýza HIV RNA:

Bunkové lyzáty alebo čistená RNA v 3M alebo 5M GED boli zmiešané s 5M GED a záchytnou sondou do konečnej 3M koncentrácie guanidínium-

izotiokyanátu a konečnej 30 nM koncentrácie oligonukleotidu biotínu. Bola uskutočnená hybridizácia na uzatvorených platniach protkanivovej kultúry s 96 jamkami s uzatvoreným dnom v tvare U (Nunc alebo Costar) počas 16 - 20 hodín pri teplote 37 °C. RNA hybridizačná reakcia bola zriedená trojnásobne deionizovanou vodou ku konečnej 1M koncentrácii guanidínium-izotiokyanátu a alikvotné časti (150 µl) boli premiestnené do jamiek mikrotiračných platní pokrytých streptavidínom. Počas 2 hodín prebiehala väzba záchytnej sondy a záchytnej sondy-RNA hybridu na imobilizovaný streptavidín pri izbovej teplote, následne boli platne premyté šesť krát pufrom na premývanie platní firmy DuPont ELISA (roztok chloridu sodného pufovaným fosfátom (PBS), 0,05 % Tween 20). Druhá hybridizácia záznamovej sondy na imobilizovaný komplex záchytnej sondy a hybridizovanej cieľovej RNA bola uskutočnená v premytej jamke pokrytej streptavidínom pridaním 120 µl hybridizačnej zmesi obsahujúcej 4 x SSC, 0,66 % Tritón x 100, 6,66 % deionizovaný formamid, 1 mg/ml BSA a 5 nM záznamovej sondy. Po hybridizácii počas 1 hodiny pri teplote 37 °C bola doštička znovu šesť krát premytá. Pridaním 100 µl 0,2 mM roztoku 4-metyumbelifyrylfosforečnanu (MUBP, JBL Scientific) v pufri (2,5 M dietanolamín s hodnotou pH = 8,9 (JBL Scientific), 10 mM MgCl₂, 5 mM dihydrátu octanu zinočnatého a 5 mM kyseliny N-hydroxyetyletyléndiamíntrioctovej) bola zabezpečená aktivita imobilizovanej alkalickéj fosfatázy. Platne boli inkubované pri 37 °C. Fluorescencia pri 450 nm bola nameraná pomocou fluorimetra pre mikroplatne (Dynatck) excitovaného pri 465 nm.

Vyhodnotenie zlúčeniny v bunkách MT-2 infikovaných HIV-1 na základe mikroplatní:

Hodnotené zlúčeniny boli rozpustené v DMSO a zriedené v kultivačnom médiu na dvojnásobok najvyššej koncentrácie, ktorá môže byť testovaná, a maximálnu koncentráciu DMSO 2 %. Ďalšie trojdielne, po sebe nasledujúce riedenie zlúčeniny v kultivačnom médiu bolo uskutočnené priamo na mikrotitračných platniach s dnom v tvare U (Nunc). Po zriedení zlúčeniny boli

pridané bunky MT-2 (50 μ l) do konečnej koncentrácie 5×10^5 na ml (1×10^5 na jamku). Bunky boli inkubované so zlúčeninami v CO₂ inkubátore počas 30 minút pri teplote 37 °C. Na vyhodnotenie protivírusovej účinnosti bolo do kultivačných jamiek obsahujúcich bunky a roztoky testovaných zlúčenín pridané vhodné riedenie (50 μ l) vírusovej dávky HIV-1 (RF). Konečný objem v každej jamke bol 200 μ l. Na každej platni bolo osem jamiek ponechaných neinfikovaných, pričom namiesto vírusu sa pridalo 50 μ l média, a osem jamiek bolo infikovaných za absencie akejkoľvek protivírusovej zlúčeniny. Na vyhodnotenie toxicity zlúčenín boli paralelne kultivované platne bez vírusovej infekcie.

Po 3 dňoch kultivácie pri teplote 37 °C vo vlhkej komore vo vnútri CO₂ inkubátora bolo z platní infikovaných HIV odstránené všetko okrem 25 μ l média/jamka. K bunkám a ostávajúcemu médiu v každej jamke bolo pridaných 37 μ l 5M GED obsahujúce biotinylovanú záchytnú sondu do konečnej koncentrácie 3M GED a 30 nM záchytnej sondy. V rovnakej jamke mikroplatne použitej pre vírusovú kultúru bola uskutočnená hybridizácia záchytnej sondy k HIV RNA v bunkovom lyzáte uzatvorením platne strojom na uzatváranie platní (Costar) a inkubáciou počas 16 - 20 hod v inkubátore pri teplote 37 °C. Následne bola do každej jamky pridaná destilovaná voda na trojnásobné zriedenie hybridizačnej reakcie a 150 μ l tejto zriedenej zmesi bolo premiestnených na mikrotitračnú platňu pokrytú streptavidínom. HIV RNA bola kvantitatívne stanovená, ako je opísané vyššie. Ku každej mikrotitračnej platni sa zhotovila štandardná krivka, ktorá sa pripravila pridaním známych množstiev pDAB 72 RNA transkriptu *in vitro* do jamiek obsahujúcich lyzované neinfikované bunky, aby sa určilo množstvo vírusovej RNA vytvorenej počas infekcie.

S cieľom štandardizovať vírusové inokulum použité na hodnotenie zlúčenín na protivírusovú aktivitu sa zvolilo také riedenie vírusu, ktoré malo za následok hodnotu IC₉₀ (koncentrácia zlúčeniny potrebná na zníženie hladiny HIV RNA o 90 %) pre dideoxycytidín (ddC) 0,2 μ g/ml. Hodnoty IC₉₀ iných

protivírusových zlúčenín, viacej aj menej účinných ako ddC, boli reprodukovateľné pomocou niekoľkých dávok HIV-1 (RF) pri dodržaní tohto postupu. Táto koncentrácia vírusu zodpovedala $\sim 3 \times 10^5$ PFU (merané testovaním tvorby plaku na bunkách MT-2) na testovaciu jamku a typicky tvorila 75 % maximálnej hladiny vírusovej RNA dosiahnuteľnej v akomkoľvek vírusovom inokulu. Pri testovaní HIV RNA boli hodnoty IC_{90} určené z percenta redukcie čistého signálu (signál zo vzoriek infikovaných buniek mínus signál zo vzoriek neinfikovaných buniek) v analýze RNA vzhľadom na čistý signál z infikovaných neliečených buniek na rovnakej kultivačnej platni (priemer z ôsmich jamiek). Platný priebeh jednotlivých testov infekčnosti a RNA analýzy bol posudzovaný podľa troch kritérií. Požadovalo sa, aby vírusová infekcia mala za následok signál RNA analýzy rovný alebo väčší ako signál generovaný z 2 ng pDAB 72 transkriptu RNA *in vitro*. IC_{90} pre ddC, určená v každom testovacom behu, by mala byť medzi 0,1 a 0,3 $\mu\text{g/ml}$. A konečná úroveň hladiny vírusovej RNA vytvorená účinným inhibítorom reverznej transkriptázy by mala byť menšia ako 10 % úrovne dosiahnutej neinhibovanou infekciou. Zlúčenina bola považovaná za aktívnu, ak jej IC_{90} bola nižšia ako 20 μM .

Pri testoch protivírusovej účinnosti bola všetka manipulácia v mikrotitračných platniach, ktorá nasledovala po počiatočnom pridaní 2x koncentrovaného roztoku zlúčeniny do jedného radu jamôk, uskutočňovaná pomocou Perkin Elmer/Cetus ProPette.

Proteínová väzba a rezistencia mutantov

S cieľom charakterizovať NNRTI zlúčeniny pokiaľ ide o ich klinický účinný potenciál sa skúmal účinok plazmatických proteínov na protivírusovú účinnosť a merania protivírusovej účinnosti voči štandardným typom a mutantným variáciám HIV, ktoré vnášajú zmeny aminokyselín v známom mieste väzby pre NNRTI zlúčeniny. Logická úvaha pre túto testovaciu stratégiu má dva kroky:

1. Veľa liečiv sa rozšiahlo viaže na plazmatické proteíny. Aj keď väzbová afinita je pri väčšine liečiv na hlavné zložky ľudskej plazmy, menovite ľudský sérový albumín (HSA) alebo alfa-1-kyslý glykoproteín (AAG), nízka, tieto hlavné zložky sú vo vysokej koncentrácii prítomné v krvi. Iba voľné alebo neviazané liečivo je schopné prestúpiť membránu infikovanej bunky, aby interagovalo s cieľovým miestom (t. j. reverznou transkriptázou HIV-1, RT HIV-1). Účinok pridaného HSA+AAG na protivírusovú účinnosť na tkanivovej kultúre teda bližšie odráža účinnosť danej zlúčeniny v klinickom uskutočnení. Koncentrácia zlúčeniny potrebná na 90 % inhibíciu replikácie vírusu, ako sa meria v citlivom detekčnom spôsobe založenom na vírusovej RNA, sa označí ako IC_{90} . Potom sa pri známej hodnote IC_{90} pre testované zlúčeniny spočítal násobok vzrastu v prítomnosti alebo po pridaní hladín HSA a AAG, ktoré odrážajú *in vivo* koncentrácie (45 mg/ml HSA, 1 mg/ml AAG). Čím nižší je násobok vzrastu, tým vyššia bude schopnosť interakcie zlúčeniny s cieľovým miestom.

2. Kombinácia vysokej rýchlosti replikácie vírusu v infikovanom jedincovi a slabá presnosť vírusovej RT má za následok tvorbu kvázi-druhov alebo zmesí druhov HIV v infikovanom jedincovi. Takéto druhy zahŕňajú väčšinu druhov štandardného typu, ale tiež mutantných variantov HIV a podiel daného mutantu bude odrážať jeho relatívna zdatnosť a rýchlosť replikácie. Pretože mutantné varianty vrátane mutantov so zmenami v sekvencii aminokyselín vírusovej RT pravdepodobne existujú už skôr v kvázi-druhoch u infikovaného jedinca, bude celková účinnosť pozorovaná v klinickom uskutočnení odrážať schopnosť liečiv inhibovať nielen štandardné typy HIV-1, ale tiež mutantné varianty. Vytvorili sme preto na známom genetickom pozadí mutantné varianty HIV-1, ktoré vnášajú substitúcie aminokyselín v pozíciách, o ktorých sa uvažuje, že budú zapojené do väzby NNRTI, a zmerali schopnosť testovaných zlúčenín inhibovať replikáciu týchto mutantných vírusov. Koncentrácia zlúčeniny potrebná na 90 % inhibíciu replikácie vírusu, meraná v citlivom detekčnom spôsobe založenom na vírusovej RNA, sa značí IC_{90} . Je žiaduce získať zlúčeninu, ktorá má vysokú aktivitu voči rôznym mutantom.

Dávkovanie a prípravky

Protivírusové zlúčeniny podľa tohto vynálezu je možné podať ako liečbu vírusových infekcií pomocou ľubovoľného prostriedku, ktorý vytvára kontakt aktívnej látky s miestom pôsobenia látky, t. j. vírusovou reverznou transkriptázou v tele cicavca. Je možné ich podať pomocou ľubovoľných konvenčných prostriedkov dostupných na použitie v spojení s liečivami, a to buď ako samostatné terapeutické látky alebo v kombinácii s terapeutickými látkami. Je možné ich podať samostatne, ale prednostne sa podávajú spoločne s farmaceutickou nosnou látkou vybranou na základe zvoleného spôsobu podania a štandardnej farmaceutickej praxe.

Podaná látka sa samozrejme bude líšiť v závislosti od známych faktorov, ako sú napr. farmakodynamické charakteristiky konkrétnej látky a režim a spôsob ich podania, vek, zdravotný stav a hmotnosť užívajúceho, povaha a rozsah príznakov, druh súbežnej liečby, frekvencia liečby a požadovaný účinok. Je možné očakávať, že denná dávka aktívnej zložky bude asi 0,001 až asi 1000 miligramov na kilogram telesnej hmotnosti s tým, že uprednostňovaná dávka je asi 0,1 až asi 30 mg/kg.

Dávkové formy prostriedkov vhodné na podanie obsahujú od asi 1 mg do asi 100 mg aktívnej zložky na jednotku. V týchto farmaceutických prostriedkoch bude aktívna zložka bežne prítomná v množstve asi 0,5 - 95 % hmotnosti podľa celovej hmotnosti prostriedku. Aktívnu zložku je možné podať orálne v pevných dávkových formách, ako sú napr. kapsuly, tablety alebo prášky, alebo v kvapalných dávkových formách, ako sú napr. tinktúry, sirupy a suspenzie. Je možné ju tiež podať parenterálne, v sterilných kvapalných dávkových formách.

Želatinové kapsuly obsahujú aktívnu zložku a práškové nosné látky, ako je napr. laktóza, škrob, deriváty celulózy, stearan horečnatý, kyselina stearová a pod. Podobné riedidlá je možné použiť na výrobu lisovaných tabliet. Tablety aj kapsuly je možné vyrábať ako produkty s predĺženým uvoľňovaním, aby sa

umožnilo súvislé uvoľňovanie liečiva v priebehu hodín. Lisované tablety môžu byť potiahnuté cukrom alebo filmom, aby sa zatienila nepríjemná chuť a aby bola tableta chránená pred atmosférou, alebo môžu byť potiahnuté entericky s cieľom selektívneho rozpadu v gastrointestinálnom trakte. Kvapalnú dávkovú formu na orálne podanie môžu obsahovať farbivá a ochucujúce látky, aby ich pacient lepšie prijal.

Pre parenterálne roztoky sú všeobecne najvhodnejšie nosné látky voda, vhodný olej, roztok chloridu sodného, vodný roztok dextrózy (glukóza) a príbuzné cukorné roztoky a glykoly, ako napr. propylénglykol alebo polyetylénglykoly. Roztoky na parenterálne podanie prednostne obsahujú vo vode rozpustnú soľ aktívnej zložky, vhodné stabilizátory a ak je to nevyhnutné, pufrové substancie. Vhodnými stabilizátormi sú antioxidanty, ako napr. disiričitan sodný, siričitan sodný alebo kyselina askorbová, buď samotné alebo v kombinácii. Tiež sa používa kyselina citrónová a jej soli a sodná soľ EDTA. Navyše môžu parenterálne roztoky obsahovať konzervovadlá, ako napr. benzalkóniumchlorid, metyl- alebo propylparabén a chlórbutanol. Vhodné farmaceutické nosné látky sú opísané v Remington's Pharmaceutical Sciences, supra, čo je štandardný referenčný text v tomto odbore.

Užitočné farmaceutické dávkové formy na podanie zlúčenín podľa tohto vynálezu je možné uviesť takto:

Kapsuly

Prípravok vo forme kapsuly podľa tohto vynálezu je možné pripraviť tak, že sa každá štandardná tvrdá dvojdielna želatínová kapsula naplní 100 mg aktívnej zložky v prášku, 150 mg laktózy, 50 mg celulózy a 6 mg stearanu horečnatého.

Mäkké želatínové kapsuly

Prípravok vo forme mäkkej želatínovej kapsuly podľa tohto vynálezu je

možné pripraviť takto. Zmes aktívnej zložky v stráviteľnom oleji, ako napr. sójový olej, olej zo semien bavlníka alebo olivový olej, je možné pripraviť a vstreknúť pomocou piestového objemového čerpadla do želatíny, aby sa vytvorili mäkké želatínové kapsuly obsahujúce 100 mg aktívnej zložky. Kapsuly by následne mali byť premyté a vysušené.

Tablety

Prípravok vo forme tablety podľa tohto vynálezu je možné pripraviť konvenčnými spôsobmi tak, že dávkovú jednotku tvorí 100 mg aktívnej zložky, 0,2 mg koloidného oxidu kremičitého, 5 miligramov stearanu horečnatého, 275 mg mikrokryštalickej celulózy, 11 mg škrobu a 98,8 mg laktózy. S cieľom zlepšiť chuť alebo oneskoriť absorpciu je možné použiť vhodné obaly.

Suspenzie

Prípravok vo forme vodnej suspenzie na orálne podanie je možné pripraviť tak, že každých 5 ml obsahuje 25 mg jemne rozdelenej aktívnej zložky, 200 mg natriumkarboxymetylcelulózy, 5 mg benzoanu sodného, 1,0 g roztoku sorbitolu (U.S.P.) a 0,025 mg vanilínu.

Injekcie

Parenterálny prípravok vhodný na podanie pomocou injekcie je možné pripraviť zamiešaním 1,5 % hmotnosti aktívnej zložky v 10 % objemu propylénglykolu a vody. Roztok sa sterilizuje bežne používanými spôsobmi.

Kombinované podanie terapeutických látok

Tento vynález poskytuje spôsob liečby infekcie HIV, ktorý obsahuje kombinované podanie hostiteľovi v prípade potreby terapeuticky účinného množstva:

- (a) zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a
- (b) aspoň jednej zlúčeniny vybranej zo skupiny pozostávajúcej z

inhibítorov reverznej transkriptázy HIV a inhibítorov proteázy HIV v jednom alebo viacerých sterilných obaloch.

Každá zložka terapeutickej látky pri tomto kombinovanom spôsobe (t.j. zložka (a) a (b) vymedzená vyššie) môže byť podaná nezávisle v ľubovoľnej samostatnej dávkovej forme, ako napr. formy opísané vyššie, a je možno ju podať rôznymi spôsobmi, ako je opísané vyššie. V nasledujúcom opise sa zložka (b) chápe tak, že predstavuje jednu alebo viacej látok, ako bolo opísané skôr. Každá jednotlivá terapeutická látka obsahujúca zložku (b) môže byť tiež podaná nezávisle v ľubovoľnej samostatnej dávkovej forme, ako napr. formy opísanej vyššie, a je možné ju podať rôznymi spôsobmi, ako je opísané vyššie.

Pri kombinovanom spôsobe podľa tohto vynálezu môže byť zložka (a) a ľubovoľná jedna alebo viacej látok obsahujúcich zložku (b) umiestnených spoločne v jednej dávkovej jednotke (t.j. zmiešané spoločne v jednej kapsule, tablete, prášku alebo tekutine atď.) ako kombinovaný produkt. Keď nie sú zložky (a) a (b) umiestnené spolu v jednej dávkovej jednotke, je možné zložku (a) podať v rovnakom čase ako zložku (b) alebo v ľubovoľnom poradí, napr. je možné podať ako prvú zložku (a) podľa tohto vynálezu a potom podať zložku (b) alebo môžu byť podané v obrátenom poradí. Ak zložka (b) obsahuje viacej ako jednu látku, napr. jeden inhibítor RT a jeden inhibítor proteázy, je možné tieto látky podať spoločne alebo v ľubovoľnom poradí. Ak sa nepodávajú súčasne, potom prednostne medzi podaním zložky (a) a (b) má byť menej ako asi jedna hodina. Spôsob podania zložky (a) a (b) je prednostne orálne. Termíny orálna látka, orálny inhibítor, orálna zlúčenina a pod., ako sa tu používajú, označujú zlúčeniny, ktoré je možné podať orálne. Aj keď sa uprednostňuje, aby zložka (a) aj zložka (b) boli podané rovnakým spôsobom (t.j. napr. obe orálne) alebo v rovnakej dávkovej forme, je možné ich podať, ak je to vyžadované, rôznymi spôsobmi alebo v rôznych dávkových formách (napr. jednu zložku kombinovaného spôsobu je možné podať orálne a druhú zložku je možné podať vnútrožilovo).

Ako ocenia lekári odborníci, dávkovanie kombinovanej liečby podľa vynálezu sa môže líšiť v závislosti od rôznych faktorov, ako sú napr. farmakodynamické charakteristiky konkrétnej látky a režim a spôsob jej podania, vek, zdravia a hmotnosť príjemcu, povaha a rozsah príznakov, druh súbežnej liečby, frekvencia liečby a požadovaný účinok, ako je opísané vyššie.

Lekár odborník ľahko zistí správne dávkovanie zložiek (a) a (b) kombinovaného spôsobu podľa tohto vynálezu na základe tohto opisu. Podľa všeobecného návodu typicky denná dávka môže byť asi 100 miligramov až asi 1,5 gramu každej zložky. Ak zložka (b) predstavuje viac ako jednu zlúčeninu, potom môže denná dávka tvoriť asi 100 miligramov až asi 1,5 gramu každej látky zložky (b). Podľa všeobecného návodu ak sa zlúčeniny zložky (a) a zložky (b) podávajú v kombinácii, je možné množstvo dávky každej látky znížiť o zhruba 70 - 80 % v pomere k bežnej dávke zložky, keď sa podáva samostatne ako jediná látka na liečbu infekcie HIV, so zreteľom na synergický vplyv kombinácie.

Kombinované produkty podľa tohto vynálezu je možné vyrobiť tak, že aj keď sú aktívne zložky umiestnené spolu do jednej dávky jednotky, je fyzický kontakt medzi aktívnymi zložkami minimalizovaný. S cieľom minimalizovať kontakt, je možné, napr. pri orálne podávanom produkte, jednu aktívnu zložku entericky potiahnuť. Pomocou enterického poťahu jednej z aktívnych zložiek je možné nielen minimalizovať kontakt medzi zlúčenými aktívnymi zložkami, ale tiež je možné regulovať uvoľňovanie jednej z týchto zložiek v gastrointestinálnom trakte tak, že jedna z týchto zložiek sa neuvoľní v žalúdku, ale namiesto toho sa uvoľní v črevách. Ďalšie uskutočnenie tohto vynálezu, kde sa požaduje orálne podanie, poskytuje kombinovaný produkt, v ktorom je jedna z aktívnych zložiek potiahnutá materiálom predĺženého uvoľňovania, ktorý spôsobuje predĺžené uvoľňovanie v celom gastrointestinálnom trakte a tiež slúži na minimalizáciu fyzického kontaktu medzi kombinovanými aktívnymi zložkami. Okrem toho môže byť zložka predĺženého uvoľňovania navyše entericky potiahnutá, takže k uvoľňovaniu tejto zložky dochádza iba v čreve. Ešte ďalší

prístup zahŕňa formuláciu kombinovaného produktu, v ktorom je s cieľom väčšieho oddelenia aktívnych zložiek jedna zložka potiahnutá polymérom predĺženého alebo črevného uvoľňovania a druhá zložka je tiež obalená polymérom, ako je napr. hydroxypropylmetylcelulóza s nízkym stupňom viskozity alebo iné vhodné materiály známe v odbore. Obalenie polymérom slúži na vytvorenie ďalšej prekážky interakcie s druhou zložkou. V každom prípravku, kde je zamedzené kontaktu medzi zložkami (a) a (b) prostredníctvom obalu alebo nejakého iného materiálu, je tiež možné zamedziť kontaktu medzi jednotlivými látkami zložky(b).

Dávkové formy kombinovaných produktov podľa tohto vynálezu, v ktorých je jedna aktívna zložka entericky potiahnutá, môžu byť v takej forme tabliet, že entericky potiahnutá zložka a ďalšia aktívna zložka sú zmiešané spolu a potom sa lisujú do tablety, alebo takej, že entericky obalená zložka sa lisuje do jednej vrstvy tablety a ďalšia aktívna zložka sa lisuje do ďalšej vrstvy. Prípadne môže byť s cieľom ďalšieho oddelenia dvoch vrstiev prítomná jedna alebo viacero placebo vrstiev tak, že placebo vrstva sa nachádza medzi vrstvami aktívnych zložiek. Dávkové formy podľa tohto vynálezu môžu mať navyše formu kapsúl, v ktorých je jedna aktívna zložka zlisovaná do tablety, alebo formu množstva mikrotabliet, častíc, granúl alebo "non-perils" liekov, ktoré sú následne entericky potiahnuté. Tieto entericky potiahnuté mikrotablety, častice, granuly alebo "non-perils" lieky sú následne umiestnené do kapsuly alebo stlačené do kapsuly pri súčasnej granulácii druhej aktívnej zložky.

Tieto, rovnako ako ďalšie spôsoby minimalizácie kontaktu medzi zložkami kombinovaných produktov podľa tohto vynálezu, či sa podávajú v jednej dávkovej jednotke alebo sa podávajú v oddelených dávkach, ale v rovnaký čas alebo súčasne rovnakým spôsobom, budú odborníkom ľahko zrejmé na základe tohto opisu.

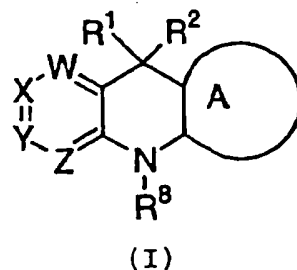
V rozsahu tohto vynálezu sú tiež farmaceutické súpravy užitočné na liečbu infekcie HIV, ktoré obsahujú terapeuticky účinné množstvo

farmaceutického prostriedku obsahujúceho zlúčeninu zložky (a) a jednu alebo viacej zlúčenín zložky (b) v jednom alebo viacerých sterilných obaloch. Sterilizáciu obalu je možné uskutočniť pomocou konvenčnej sterilizačnej metodiky, ktorá je odborníkom dobre známa. Zložka (a) a zložka (b) sa môžu nachádzať v rovnakom sterilnom obale alebo v oddelených sterilných obaloch. Sterilné obaly materiálov môžu podľa potreby obsahovať oddelené obaly alebo jeden alebo viacero obalov s viacerými časticami. Zložka (a) a zložka (b) sa môžu nachádzať oddelene alebo môžu byť fyzicky spojené do jednej dávkovej formy alebo jednotky, ako je opísané vyššie. Ako bude odborníkovi ľahko zrejmé, takéto súpravy môžu ďalej podľa potreby obsahovať jednu alebo viacero rôznych konvenčných zložiek farmaceutických súprav, ako napr. jednu alebo viacero farmaceuticky prijateľných nosných látok, dodatočné ampulky na zmiešanie zložiek atď. V súprave môžu byť tiež zahrnuté inštrukcie, buď ako vložky alebo štítky označujúce množstvo zložiek na podanie, návody na podanie a/alebo ako návody na zmiešanie zložiek.

Ako ocenia odborníci, v svetle vyššie uvedeného vysvetlenia je možné uskutočniť mnohé modifikácie a obmeny tohto vynálezu. Je teda potrebné chápať, že vynález je možné uplatniť aj inak, ako je tu špecifikované, v rozsahu pripojených nárokov.

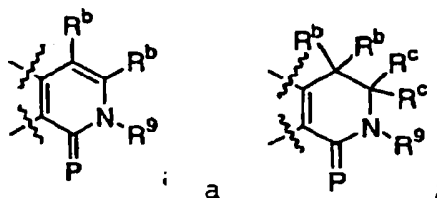
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca (I):



alebo jej stereoizoména forma alebo zmes stereoizomérnych foriem alebo jej farmaceuticky prijateľná forma soli, kde:

A predstavuje cyklický kruh, ktorý sa vyberá z:



P predstavuje atóm kyslíka alebo síry;

R^b pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, F, Cl, Br, I, skupinu -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl, C_{1-4} alkyl-O- alebo C_{1-4} alkyl-NH-, NH_2 ;

R^c pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl a C_{1-4} alkynyl;

W predstavuje atóm N alebo skupinu CR^3 ;

X predstavuje atóm N alebo skupinu CR^{3a} ;

Y predstavuje atóm N alebo skupinu CR^{3b};

Z predstavuje atóm N alebo skupinu CR^{3c};

za predpokladu, že ak dva z W, X, Y a Z predstavujú atóm N, potom zvyšné predstavujú niečo iné ako atóm N;

R¹ sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej C₁₋₄ alkyl substituovaný 0 - 9 atómami halogénu, cyklopropyl, hydroxymetyl a kyanoskupinu;

R² sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 3 skupinami R^{3f}, C₁₋₆ alkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R⁴, C₂₋₆ halogénalkyl, C₂₋₅ alkenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R⁴, C₂₋₅ alkinyl substituovaný 0 - 1 skupinou R⁴, C₃₋₆ cykloalkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d}, fenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} a 3 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d};

R³ sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C₁₋₄ alkyl, -OH, C₁₋₄ alkoxykupinu, OCF₃, CF₃, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_tNR⁵R^{5a}, -NO₂, -CN, -C(O)R⁶, -(CH₂)_tNHC(O)R⁷, -(CH₂)_tNHC(O)NR⁵R^{5a}, -NH₂SO₂R¹⁰, -S-C₁₋₄ alkyl, -S(O)C₁₋₄ alkyl, -S(O)₂C₁₋₄ alkyl, -SO₂NR⁵R^{5a} a 5 - 6-členný heteroaromatický kruh obsahujúci 1 - 4 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S;

R^{3a} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C₁₋₄ alkyl, -OH, C₁₋₄ alkoxykupinu, OCF₃, CF₃, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_tNR⁵R^{5a}, -NO₂, -CN, -C(O)R⁶, -(CH₂)_tNHC(O)R⁷, -(CH₂)_tNHC(O)NR⁵R^{5a}, -NH₂SO₂R¹⁰, -S-C₁₋₄ alkyl, -S(O)C₁₋₄ alkyl, -S(O)₂C₁₋₄ alkyl, -SO₂NR⁵R^{5a} a 5 - 6-členný heteroaromatický kruh obsahujúci 1 - 4 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S;

prípadne R³ a R^{3a} spoločne tvoria -OCH₂O- skupinu;

R^{3b} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy skupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^{5R^{5a}}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^{5R^{5a}}$, $-NH SO_2R^{10}$ a $-SO_2NR^{5R^{5a}}$;

prípadne R^{3a} a R^{3b} spoločne tvoria $-OCH_2O-$ skupinu;

R^{3c} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy skupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^{5R^{5a}}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^{5R^{5a}}$, $-NH SO_2R^{10}$ a $-SO_2NR^{5R^{5a}}$;

prípadne R^{3b} a R^{3c} spoločne tvoria $-OCH_2O-$ skupinu;

R^{3d} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy skupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^{5R^{5a}}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^{5R^{5a}}$, $-NH SO_2R^{10}$ a $-SO_2NR^{5R^{5a}}$;

R^{3e} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy skupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^{5R^{5a}}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^{5R^{5a}}$, $-NH SO_2R^{10}$ a $-SO_2NR^{5R^{5a}}$;

R^{3f} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, -CN, -OH, $O-R^{11}$, OCF_3 , $-O(CO)-R^{13}$, $-OS(O)_2C_{1-4}$ alkyl, $-NR^{12R^{12a}}$, $-C(O)R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NH SO_2R^{10}$ a $SO_2NR^{12R^{12a}}$;

R^4 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} alkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , C_{3-10} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , fenyln substituovaný 0 - 5 skupinami R^{3e} a 5 - 10-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} ;

R^5 a R^{5a} sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H a C_{1-4} alkyl;

případne sa R^5 a R^{5a} spolu s dusíkom, ku ktorému sa pripájajú, spoja a vytvoria 5 - 6-členný kruh obsahujúci 0 - 1 atóm kyslíka alebo dusíka;

R^6 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxykupinu a NR^5R^{5a} ;

R^7 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-3} alkyl a C_{1-3} alkoxykupinu;

R^8 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, (C_{1-6} alkyl)karbonyl, C_{1-6} alkoxykupinu, (C_{1-4} alkoxy)oxykarbonyl, C_{6-10} aryloxykupinu, (C_{6-10} aryl)oxykarbonyl, (C_{6-10} aryl)metylkarbonyl, (C_{1-4} alkyl)karbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)karbonyl, C_{6-10} arylkarbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)karbonyl, C_{1-6} alkylaminokarbonyl, fenylaminokarbonyl, fenyl(C_{1-4} alkoxy)karbonyl a $NR^5R^{5a}(C_{1-6}$ alkyl)karbonyl;

R^9 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkinyl, (C_{1-6} alkyl)karbonyl, C_{1-6} alkoxykupinu, (C_{1-4} alkoxy)karbonyl, C_{6-10} aryloxykupinu, (C_{6-10} aryl)oxykarbonyl, (C_{6-10} aryl)metylkarbonyl, (C_{1-4} alkyl)karbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)karbonyl, C_{6-10} arylkarbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)karbonyl, C_{1-6} alkylaminokarbonyl, fenylaminokarbonyl, fenyl(C_{1-4} alkoxy)karbonyl a $NR^5R^{5a}(C_{1-6}$ alkyl)karbonyl;

R^{10} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej C_{1-4} alkyl a fenyl;

R^{11} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogénalkyl, C_{1-6} alkyl substituovaný C_{3-6} cykloalkylom substituovaným 0 - 2 skupinami R^{3e} , C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkinyl, C_{3-6} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} ;

R^{12} a R^{12a} sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituovaný C_{3-6} cykloalkylom substituovaným 0 - 2 skupinami R^{3e} a C_{3-6} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} ;

prípadne sa R^{12} a R^{12a} môžu spojiť a vytvoriť 4 - 7-členný heterocyklický kruh;

R^{13} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogénalkyl, C_{1-6} alkoxy skupinu, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, $-O-C_{2-6}$ alkenyl, $-O-C_{2-6}$ alkynyl, $NR^{12}R^{12a}$, C_{3-6} karbocykľus a $-O-C_{3-6}$ karbocykľus a

t sa vyberá z 0 a 1.

2. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, kde

R^2 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 3 skupinami R^{3f} , C_{1-5} alkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , C_{2-5} alkenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , C_{2-5} alkynyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^4 , C_{3-6} cykloalkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} , fenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} a 3 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} , pričom heterocyklický systém sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-oxazolyl, 2-tiazolyl, 4-izoxazolyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl a 1,3-dioxanyl;

R^3 a R^{3a} pri každom výskyte sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy skupinu, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a} , NO_2 , $-CN$, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, $NHC(O)NR^5R^{5a}$ a 5 - 6-členný heteroaromatický kruh obsahujúci 1 - 4 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S;

prípadne R^3 a R^{3a} spoločne tvoria $-OCH_2O-$ skupinu;

R^{3b} a R^{3c} pri každom výskyte sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy skupinu, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a} , NO_2 , $-CN$, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$ a $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

prípadne R^{3a} a R^{3b} spoločne tvoria $-OCH_2O-$ skupinu;

R^4 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, Cl, F, C_{1-4} alkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , C_{3-6} karbocykclus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , fenyl substituovaný 0 - 5 skupinami R^{3e} a 5 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} ;

R^5 a R^{5a} sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, CH_3 a C_2H_5 ;

R^6 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, OH, CH_3 , C_2H_5 , OCH₃, OC₂H₅ a NR^5R^{5a} ;

R^7 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$, OCH₃, OC₂H₅ a OCH(CH₃)₂.

3. Zlúčenina podľa nárokov 1 až 2, kde

P predstavuje atóm kyslíka;

Cyklický kruh A predstavuje:



R^b sa pri každom výskyte vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, F, Cl, Br, C_{1-4} alkyl, -CN, C_{1-4} alkyl-NH-, NH_2 ;

R^c sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H a metyl;

W predstavuje skupinu CR^3 ;

X predstavuje skupinu CR^{3a};

Y predstavuje skupinu CR^{3b};

Z predstavuje skupinu CR^{3c};

R² sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 3 skupinami R^{3f}, C₁₋₃ alkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R⁴, C₂₋₃ alkenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R⁴, C₂₋₃ alkynyl substituovaný 0 - 1 skupinou R⁴ a C₃₋₆ cykloalkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d};

R³, R^{3a}, R^{3b} a R^{3c} pri každom výskyte sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C₁₋₃ alkyl, OH, C₁₋₃ alkoxykupinu, F, Cl, Br, I, NR⁵R^{5a}, NO₂, -CN, C(O)R⁶, NHC(O)R⁷ a NHC(O)NR⁵R^{5a};

pripadne R³ a R^{3a} spoločne tvoria -OCH₂O- skupinu;

R^{3e} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C₁₋₄ alkyl, -OH, C₁₋₄ alkoxykupinu, OCF₃, F, Cl, -NR⁵R^{5a}, -C(O)R⁶ a -SO₂NR⁵R^{5a};

R^{3f} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, F, Cl, Br, I, C₁₋₄ alkyl, -CN, -OH, O-R¹¹, -O(CO)-R¹³, -SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹ a -NR¹²R^{12a};

R⁴ sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, Cl, F, C₁₋₄ alkyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e}, C₃₋₅ karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e}, fenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} a 5 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e}, pričom heterocyklický systém sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-oxazolyl, 2-tiazolyl, 4-izoxazolyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl a 1,3-dioxanyl;

R^5 a R^{5a} sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, CH_3 a C_2H_5 ;

R^6 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, OH, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 a NR^5R^{5a} ;

R^7 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 a OC_2H_5 ;

R^8 predstavuje atóm vodíka;

R^9 predstavuje atóm vodíka, metyl, etyl, propyl a i-propyl;

R^{11} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, terc-butyl a C_{3-6} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , pričom C_{3-6} karbocyklus sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a fenyl a

R^{12} a R^{12a} sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, terc-butyl a C_{3-6} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , pričom C_{3-6} karbocyklus sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a fenyl.

4. Zlúčenina podľa nárokov 1 až 3 alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, kde

R^2 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 3 skupinami R^{3f} , C_{1-3} alkyl substituovaný 1 skupinou R^4 , C_{2-3} alkenyl substituovaný 1 skupinou R^4 a C_{2-3} alkinyl substituovaný 1 skupinou R^4 ;

R^3 , R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} pri každom výskyte sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-3} alkyl, OH, C_{1-3} alkoxykupinu, F, Cl, NR^5R^{5a} , NO_2 , -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$ a $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

případne R^3 a R^{3a} spoločne tvoria $-OCH_2O-$ skupinu;

R^{3e} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej CH_3 , $-OH$, OCH_3 , OCF_3 , F , Cl a $-NR^5R^{5a}$;

R^{3f} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H , F , Cl , Br , I , C_{1-4} alkyl, $-OH$, $-CN$, $-OR^{11}$, $-O(CO)-R^{13}$, $-NR^{12}R^{12a}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$ a $-OS(O)_2$ metyl;

R^4 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H , Cl , F , CH_3 , CH_2CH_3 , cyklopropyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , 1-metyl-cyklopropyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , cyklobutyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , fenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} a 5 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O , N a S , substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , pričom heterocyklický systém sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl a 1,3-dioxanyl;

R^5 a R^{5a} sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H , CH_3 a C_2H_5 ;

R^6 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H , OH , CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 a NR^5R^{5a} ;

R^7 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 a OC_2H_5 a

R^9 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H a metyl.

5. Zlúčenina podľa nárokov 1 až 4 alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, kde

R^2 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3f} , metyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , etyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 ,

propyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , etenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 1-propenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 2-propenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , etinyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 1-propinyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 2-propinyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 a cyklopropyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3d} ;

R^{3e} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej CH_3 , $-OH$, OCH_3 , OCF_3 , F , Cl a $-NR^5R^{5a}$;

R^4 sa vyberá zo skupiny zahrňujúcej atóm H , Cl , F , CH_3 , CH_2CH_3 , cyklopropyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , 1-metyl-cyklopropyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , cyklobutyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , fenylyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} a 5 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O , N a S , substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , pričom heterocyklický systém sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl a 1,3-dioxanyl;

R^5 a R^{5a} sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H , CH_3 a C_2H_5 ;

R^6 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H , OH , CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 a NR^5R^{5a} ;

R^7 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 a OC_2H_5 ;

R^8 predstavuje atóm vodíka.

6. Zlúčenina podľa nárokov 1 až 5 alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, kde

R^1 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl, etyl, propyl, i-propyl, butyl, cyklopropyl, CF_3 , CF_2CH_3 , $-CN$ a hydroxymetyl;

R^2 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3f} , metyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , etyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , propyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^4 , etenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 1-propenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 2-propenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , etinyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , 1-propinyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 ;

R^3 , R^{3b} a R^{3c} predstavujú atóm vodíka;

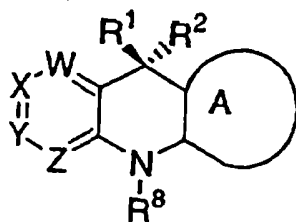
R^{3e} predstavuje CH_3 ;

R^{3f} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, -CN, -OH, -O- R^{11} , -SR 11 , -S(O)R 11 , -S(O) $_2$ R 11 a -NR 12 R 12a ;

R^4 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, cyklopropyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} a 5 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 1 skupinou R^{3e} , pričom heterocyklický systém sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl a 1,3-dioxanyl;

R^{12} a R^{12a} sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, metyl, etyl, propyl, i-propyl a C_{3-6} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , pričom tento C_{3-6} karbocyklus predstavuje cyklopropyl.

7. Zlúčenina podľa nárokov 1 až 6 alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, kde zlúčenina je všeobecného vzorca (Ic).



(Ic)

8. Zlúčenina podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), ktorá sa vyberá z:

7-fluór-2-metyl-5-[(6-metyl-2-pyridinyl)metyl]-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(2-cyklopropyletynyl)-7-fluór-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-propyl-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-butyl-7-fluór-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(4-fluórfenylmetyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(2-pyridylmetyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(izopropyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(3-pyridylmetyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(4-pyridylmetyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(3-propinyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(2-pyridyletynyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-[2-(2-pyridyl)etyl]-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

3-chlór-7-fluór-5-propyl-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(3-propenyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(2-cyklopropyletyl)-7-fluór-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(etinyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(2-etoxyetyl)-5-(trifluórmetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-butyl-7-chlór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(2-pyridylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(2-cyklopropyletyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-cyklopropyletynyl-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(N-cyklopropylaminometyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-hydroxymetyl-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-

1(2H)-ón;

7-chlór-3-metyl-5-(2-pyridylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(2-cyklopropyletyl)-3-metyl-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(n-propoxymetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(i-propoxymetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(2-metoxyletyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(i-propylaminometyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(N-metyl-N-i-propylaminometyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(cyklopropylaminometyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(n-propylaminometyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(cyklobutylaminometyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(cyklobutylaminometyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(i-butylaminometyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(i-propoxymetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-kyano-5-(n-butyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-kyano-5-(i-propoxymetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(cyklopropylsulfanylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(cyklopropánsulfanylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(terc-butylsulfanylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(metylsulfanylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(etylsulfanylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(i-propylsulfanylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-fluór-5-(i-propylsulfanylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(terc-butylsulfanylmetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(cyklopropylmetoxymetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(cyklobutoxymetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(cyklobutoxymetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(cyklopropylmetoxymetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-3-metyl-5-(i-propoxymetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-3-metyl-5-(n-butyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-kyano-3-metyl-5-(n-butyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-2-metyl-5-(i-propoxymetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

3,7-dichlór-5-(n-butyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

4,7-dichlór-5-(n-butyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(etoxyetyl)-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(n-butyl)-5-metyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(i-propoxymetyl)-5-metyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(n-butyl)-5-kyano-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(n-butyl)-5-(hydroxymetyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(n-butyl)-5-difluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(i-propoxymetyl)-5-difluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(n-butyl)-5-(1,1-difluóretyl)-7-fluór-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(n-butyl)-5-(1,1-difluóretyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-kyano-5-(n-butyl)-5-(1,1-difluóretyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

7-chlór-5-(etoxymetyl)-5-(1,1-difluóretyl)-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(allyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(2-metyl-1-propenyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(1-propinyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(kyanometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(etylamino)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(dimetylamino)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(metylamino)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(2-etoxyetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(i-propylamino)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(dietylamino)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(cyklopropylamino)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-pentyl-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(i-butyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-vinyl-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-imidazoletyl-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(pyrazolyetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(1,2,4-triazolyetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(i-propylaminometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(i-propoxymetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(metyletylamino)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(i-propyletylamino)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(pyrolidiny)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(metoxy)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(i-propoxymetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(3-pentylaminometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(dimetoxymetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(i-butylaminometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(cyklopropylmetylaminometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(alylaminometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[(R)-sek-butylaminometyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[(S)-sek-butylaminometyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(dietoxymetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

3-chlór-5-(propyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(butyl)-7-fluór-2-metyl-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(i-propoxy)etyl]-7-fluór-2-metyl-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(i-propylaminometyl)-7-fluór-2-metyl-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(i-propoxymetyl)-7-fluór-2-metyl-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(2-etoxyetyl-7-fluór-2-metyl-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(sek-butylaminometyl)-7-fluór-2-metyl-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(cyklopentylaminometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(cyklobutylaminometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(dimetylaminometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(pyrolidinylmetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-(cyklopropylaminometyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(dimetoxetyl)-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(dietyloxy)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(1,3-dioxolanyl)metyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón;

5-[2-(metoxy)etyl]-7-fluór-5-trifluórmetyl-5,10-dihydrobenzo[b]-1,7-naftyridín-1(2H)-ón.

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ.

9. Farmaceutický prostriedok, obsahujúci farmaceuticky prijateľnú nosnú látku a terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa jedného z nárokov 1 až 8 alebo jej farmaceuticky prijateľné formy soli.

10. Spôsob liečby infekcie HIV, obsahujúci podanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny podľa jedného z nárokov 1 až 8 alebo jej farmaceuticky prijateľnej formy soli hostiteľovi, ktorý potrebuje takúto liečbu.

11. Spôsob liečby infekcie HIV, obsahujúci kombinované podanie hostiteľovi, ktorý to potrebuje, terapeuticky účinného množstva:

(a) zlúčeniny podľa jedného z nárokov 1 až 8 a

(b) aspoň jednej zlúčeniny vybranej zo skupiny pozostávajúcej z inhibítorov reverznej transkriptázy HIV, inhibítorov proteázy HIV, fúzných inhibítorov a CCR-5 inhibítorov.

12. Spôsob podľa nároku 11, kde inhibítor reverznej transkriptázy sa vyberá zo skupiny: AZT, ddC, ddl, d4T, 3TC, delavirdin, efavirenz, nevirapin, Ro 18 893, trovirdin, MKC-442, HBY 097, HBY1293, GW867, ACT, UC-781, UC-782, RD4-2025, MEN 10979 AG1549 (S1153), TMC-120, TMC-125, Calanolide A a PMPA a inhibítor proteázy sa vyberá zo skupiny: saquinavir, ritonavir, indinavir, amprenavir, nelfinavir, palinavir, BMS-232623, GS3333,

KNI-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, VX-175, MK-944 a VX-478, inhibítor CCR-5 sa vyberá z TAK-779 (Takeda), SC-351125 (SCH-C, Schering) a SCH-D (Schering) a fúzny inhibítor sa vyberá z T-20 a T1249.

13. Spôsob podľa nároku 12, kde inhibítor reverznej transkriptázy sa vyberá zo skupiny AZT, efavirenz a 3TC, a inhibítor proteázy sa vyberá zo skupiny saquinavir, ritonavir, nelfinavir a indinavir.

14. Spôsob podľa nároku 13, kde inhibítor reverznej transkriptázy je AZT.

15. Spôsob podľa nároku 13, kde inhibítor proteázy je indinavir.

16. Farmaceutická súprava použiteľná na liečbu infekcie HIV, ktorá obsahuje terapeuticky účinné množstvo:

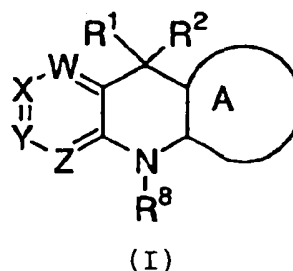
(a) zlúčeniny podľa jedného z nárokov 1 až 8 a

(b) aspoň jednej zlúčeniny vybranej zo skupiny pozostávajúcej z inhibítorov reverznej transkriptázy HIV a inhibítorov proteázy HIV v jednom alebo viacerých sterilných obaloch.

17. Zlúčenina podľa jedného z nárokov 1 - 8 na použitie k liečbe.

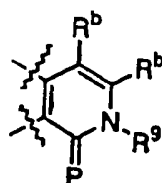
18. Použitie zlúčeniny podľa jedného z nárokov 1 - 8 na výrobu lieku na liečbu infekcie HIV.

19. Zlúčenina všeobecného vzorca (I):



alebo jej stereoizomérna forma alebo zmes stereoizomérnych foriem alebo farmaceuticky prijateľná forma soli, kde:

A je cyklický kruh, ktorý sa vyberá z:



P predstavuje atóm O alebo S;

R^b predstavuje atóm H, F, Cl, Br, I, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl, C₁₋₄ alkyl-O- alebo C₁₋₄ alkyl-NH-;

W predstavuje atóm N alebo skupinu CR³;

X predstavuje atóm N alebo skupinu CR^{3a};

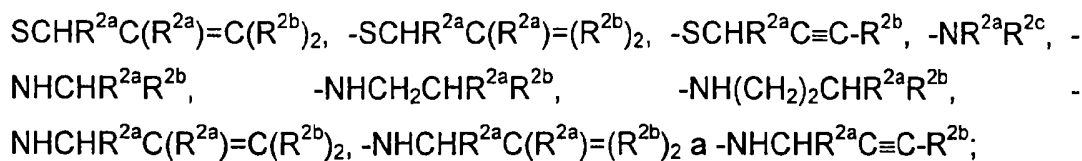
Y predstavuje atóm N alebo skupinu CR^{3b};

Z predstavuje atóm N alebo skupinu CR^{3c};

za predpokladu, že ak dva z W, X, Y a Z predstavujú atóm N, potom zvyšné predstavujú niečo iné ako atóm N;

R¹ sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej C₁₋₃ alkyl substituovaný 0 - 7 atómami halogénu a cyklopropyl;

R² sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej -R^{2c}, -OR^{2c}, -OCHR^{2a}R^{2b}, -OCH₂CHR^{2a}R^{2b}, -O(CH₂)₂CHR^{2a}R^{2b}, -OCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})₂, -OCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})₂, -OCHR^{2a}C≡C-R^{2b}, -SR^{2c}, -SCHR^{2a}R^{2b}, -SCH₂CHR^{2a}R^{2b}, -S(CH₂)₂CHR^{2a}R^{2b}, -



R^{2a} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ a $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

R^{2b} predstavuje atóm H alebo skupinu R^{2c} ;

R^{2c} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej metyl substituovaný 0 - 3 skupinami R^{3f} , C_{1-6} alkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , C_{2-5} alkenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , C_{2-5} alkynyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^4 , C_{3-6} cykloalkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} , fenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} a 3 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} ;

prípadne skupina $\text{-NR}^{2a}\text{R}^{2c}$ predstavuje 4 - 7-členný cyklický amín, v ktorom je 0 - 1 atóm uhlíka nahradený atómom O alebo skupinou NR^5 ;

R^3 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, -OH , C_{1-4} alkoxy skupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $\text{-NR}^5\text{R}^{5a}$, -NO_2 , -CN , $\text{-C}(\text{O})\text{R}^6$, $\text{-NHC}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{-NHC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $\text{-NHSO}_2\text{R}^{10}$, $\text{-SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ a 5 - 6-členný heteroaromatický kruh obsahujúci 1 - 4 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S;

R^{3a} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, -OH , C_{1-4} alkoxy skupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $\text{-NR}^5\text{R}^{5a}$, -NO_2 , -CN , $\text{-C}(\text{O})\text{R}^6$, $\text{-NHC}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{-NHC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $\text{-NHSO}_2\text{R}^{10}$, $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ a 5 - 6-členný heteroaromatický kruh obsahujúci 1 - 4 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S;

prípadne R^3 a R^{3a} spoločne tvoria $\text{-OCH}_2\text{O-}$ skupinu;

R^{3b} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, -OH , C_{1-4}

alkoxyskupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ a $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$;

prípadne R^{3a} a R^{3b} spoločne tvoria $-\text{OCH}_2\text{O}-$ skupinu;

R^{3c} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, $-\text{OH}$, C_{1-4} alkoxyskupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ a $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$;

prípadne R^{3b} a R^{3c} spoločne tvoria $-\text{OCH}_2\text{O}-$ skupinu;

R^{3d} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, $-\text{OH}$, C_{1-4} alkoxyskupina, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ a $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$;

R^{3e} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, $-\text{OH}$, C_{1-4} alkoxyskupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ a $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$;

R^{3f} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{R}^{11}$, $-\text{O}-\text{C}_{3-10}$ karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , OCF_3 , $-\text{O}(\text{CO})-\text{R}^{13}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ alkyl, $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ a $-\text{SO}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12a}$;

R^4 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} alkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , C_{3-10} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , fenyl substituovaný 0 - 5 skupinami R^{3e} a 5 - 10-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} ;

R^5 a R^{5a} sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H a C_{1-4} alkyl;

prípadne sa R^5 a R^{5a} spolu s dusíkom, ku ktorému sa pripájajú, spoja a vytvoria 5 - 6-členný kruh obsahujúci 0 - 1 atóm kyslíka alebo dusíka;

R^6 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy skupinu a NR^5R^{5a} ;

R^7 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-3} alkyl a C_{1-3} alkoxy skupinu;

R^8 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, (C_{1-6} alkyl)karbonyl, C_{1-6} alkoxy skupinu, (C_{1-4} alkoxy)karbonyl, C_{6-10} aryloxy skupinu, (C_{6-10} aryl)oxykarbonyl, (C_{6-10} aryl)metylkarbonyl, (C_{1-4} alkyl)karbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)karbonyl, C_{6-10} arylkarbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)karbonyl, C_{1-6} alkylaminokarbonyl, fenylaminokarbonyl, fenyl(C_{1-4} alkoxy)karbonyl a $NR^5R^{5a}(C_{1-6}$ alkyl)karbonyl;

R^9 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl;

R^{10} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej C_{1-4} alkyl a fenyl;

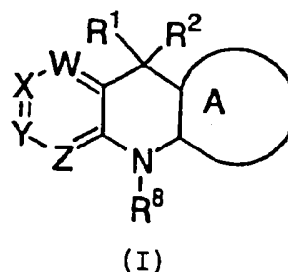
R^{11} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogénalkyl, C_{1-6} alkyl substituovaný C_{3-6} cykloalkylom, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} ;

R^{12} a R^{12a} sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-6} alkyl a C_{3-6} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} ;

prípadne sa R^{12} a R^{12a} môžu spojiť a vytvoriť 4 - 7-členný heterocyklický kruh a

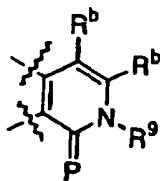
R^{13} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} halogénalkyl, C_{1-6} alkoxy skupinu, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, -O- C_{2-6} alkenyl, -O- C_{2-6} alkynyl, $NR^{12}R^{12a}$, C_{3-6} karbocyklus a -O- C_{3-6} karbocyklus.

20. Zlúčenina všeobecného vzorca (I):



alebo jej stereoizoména forma alebo zmes stereoizoménych foriem alebo farmaceuticky prijateľná forma soli, kde:

A je cyklický kruh, ktorý sa vyberá z:



P predstavuje atóm O alebo S;

R^b predstavuje atóm H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl, C_{1-4} alkyl-O- alebo C_{1-4} alkyl-NH-;

W predstavuje atóm N alebo skupinu CR^3 ;

X predstavuje atóm N alebo skupinu CR^{3a} ;

Y predstavuje atóm N alebo skupinu CR^{3b} ;

Z predstavuje atóm N alebo skupinu CR^{3c} ;

za predpokladu, že ak dva z W, X, Y a Z predstavujú atóm N, potom zvyšné predstavujú niečo iné ako atóm N;

R^1 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej C_{1-3} alkyl substituovaný 0 - 7 atómami halogénu a cyklopropyl;

R^2 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej $-R^{2c}$, $-OR^{2c}$, $-OCHR^{2a}R^{2b}$, $-OCH_2CHR^{2a}R^{2b}$, $-O(CH_2)_2CHR^{2a}R^{2b}$, $-OCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})_2$, $-OCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})_2$, $-OCHR^{2a}C\equiv C-R^{2b}$, $-SR^{2c}$, $-SCHR^{2a}R^{2b}$, $-SCH_2CHR^{2a}R^{2b}$, $-S(CH_2)_2CHR^{2a}R^{2b}$, $-SCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})_2$, $-SCHR^{2a}C(R^{2a})=(R^{2b})_2$, $-SCHR^{2a}C\equiv C-R^{2b}$, $-NR^{2a}R^{2c}$, $-NHCHR^{2a}R^{2b}$, $-NHCH_2CHR^{2a}R^{2b}$, $-NH(CH_2)_2CHR^{2a}R^{2b}$, $-NHCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})_2$, $-NHCHR^{2a}C(R^{2a})=(R^{2b})_2$ a $-NHCHR^{2a}C\equiv C-R^{2b}$;

R^{2a} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ a $CH_2CH_2CH_3$;

R^{2b} predstavuje atóm H alebo radikál R^{2c} ;

R^{2c} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej C_{1-6} alkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , C_{2-5} alkenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^4 , C_{2-5} alkynyl substituovaný 0 - 1 skupinou R^4 , C_{3-6} cykloalkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} , fenyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} a 3 - 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3d} ;

prípadne skupina $-NR^{2a}R^{2c}$ predstavuje 4 - 7-členný cyklický amín, v ktorom je 0 - 1 atóm uhlíka nahradený atómom O alebo skupinou NR^5 ;

R^3 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, $-OH$, C_{1-4} alkoxy skupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^{5a}$ a 5 - 6-členný heteroaromatický kruh obsahujúci 1 - 4 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S;

R^{3a} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy skupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^{5a}$ a 5 - 6-členný heteroaromatický kruh obsahujúci 1 - 4 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S;

prípadne R^3 a R^{3a} spoločne tvoria $-OCH_2O$ skupinu;

R^{3b} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy skupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$ a $-SO_2NR^5R^{5a}$;

prípadne R^{3a} a R^{3b} spoločne tvoria $-OCH_2O-$ skupinu;

R^{3c} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy skupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$ a $-SO_2NR^5R^{5a}$;

prípadne R^{3b} a R^{3c} spoločne tvoria $-OCH_2O-$ skupinu;

R^{3d} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy skupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$ a $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3e} pri každom výskyte sa nezávisle vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy skupinu, OCF_3 , F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$ a $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^4 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, $R^{3d}F$, Cl, Br, I, C_{1-6} alkyl substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , C_{3-10} karbocyklus substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} , fenyl substituovaný 0 - 5 skupinami R^{3e} a 5 - 10 -členný heterocyklický systém obsahujúci 1 - 3 heteroatómy vybrané zo skupiny atómov O, N a S, substituovaný 0 - 2 skupinami R^{3e} ;

R^5 a R^{5a} sa nezávisle vyberajú zo skupiny zahŕňajúcej atóm H a C_{1-4} alkyl;

prípadne sa R^5 a R^{5a} spolu s dusíkom, ku ktorému sa pripájajú, spoja a vytvoria 5 - 6 členný kruh obsahujúci 0 - 1 atóm kyslíka alebo dusíka;

R^6 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxykupinu a NR^5R^{5a} ;

R^7 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-3} alkyl a C_{1-3} alkoxykupinu;

R^8 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, (C_{1-6} alkyl)karbonyl, C_{1-6} alkoxykupinu, (C_{1-4} alkoxy)karbonyl, C_{6-10} aryloxyskupinu, (C_{6-10} aryl)oxykarbonyl, (C_{6-10} aryl)metylkarbonyl, (C_{1-4} alkyl)karbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)karbonyl, C_{6-10} arylkarbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)karbonyl, C_{1-6} alkylaminokarbonyl, fenylaminokarbonyl, fenyl(C_{1-4} alkoxy)karbonyl a $NR^5R^{5a}(C_{1-6}$ alkyl)karbonyl;

R^9 sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej atóm H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkinyl a

R^{10} sa vyberá zo skupiny zahŕňajúcej C_{1-4} alkyl a fenyl.