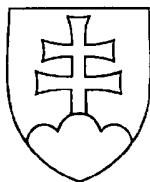


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 260

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 471/04,
C07D 209/86
A61K 31/44
/(C07D 471/04,
C07D 221:00,
C07D 209:00)

- (21) Číslo prihlášky: **1239-95**
(22) Dátum podania prihlášky: **3. 10. 1995**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **1. 12. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2004**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 44 35 477.0**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **4. 10. 1994**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 6. 1996**
Vestník ÚPV SR č.: **06/1996**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **12. 11. 2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

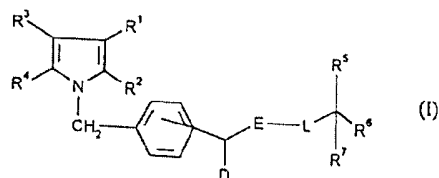
(73) Majiteľ: **BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT, Leverkusen, DE;**

(72) Pôvodca: **Müller Ulrich, Dr., Wuppertal, DE;**
Connell Richard, Dr., Trumbull, CT, US;
Goldmann Siegfried, Dr., Wuppertal, DE;
Grützmann Rudi, Dr., Solingen, DE;
Beuck Martin, Dr., Nilford, CT, US;
Bischoff Hilmar, Dr., Wuppertal, DE;
Denzer Dirk, Dr., Wuppertal, DE;
Domdey-Bette Anke, Dr., Hückeswagen, DE;
Wohlfeil Stefan, Dr., Hilden, DE;

(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Deriváty cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu, spôsob ich výroby, farmaceutické prostriedky tieto látky obsahujúce a ich použitie**

(57) Anotácia:
Opísané sú deriváty cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu všeobecného vzorca (I), spôsob ich výroby, karboxylové kyseliny ako medziprodukty na ich prípravu, farmaceutické prostriedky tieto látky obsahujúce a ich použitie, obzvlášť na výrobu antiaterosklerotických liečiv.



Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu, spôsobu ich výroby, farmaceutických prostriedkov tieto látky obsahujúcich a ich použitia, obzvlášť v antiaterosklerotických liečivách.

Doterajší stav techniky

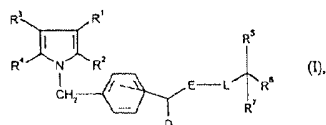
Je známe, že zvýšená hladina triglyceridov (hypertriglyceridémia) a cholesterolu (hypercholesterolémia) v krvi je asociovaná s genézou aterosklerotických zmien stien ciev a koronárnymi ochoreniami srdca.

Podstatne zvýšené riziko pre vznik koronárných ochorení srdca sa vyskytuje okrem toho vtedy, keď sa obidva tieto rizikové faktory vyskytujú v kombinácii, čo opäť prichádza s nadprodukciou apolipoproteínu B-100. Je teda veľká potreba mať k dispozícii účinný liek na potlačenie aterosklerózy, ako i koronárných ochorení srdca.

Deriváty cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu sú známe z patentových dokumentov EP-A-0 234 708, EP-A-0 300 676, US-A-4 775 680 a z týchto dokumentov je známe aj ich použitie na liečenie a prevenciu tromboembolických chorôb, cerebrálnej ischémie, cerebrálnych spazmov, arytmií, obehového šoku, myokardovej ischémie a na ovplyvnenie agregácie trombocytov a s tým súvisiacich ochorení. Z uvedených derivátov sú zlúčeninám podľa vynálezu štruktúrne najbližšie zlúčeniny z EP-A-0 300 676, ktoré sa však v konkrétne uvedených príkladoch od zlúčenín podľa predloženého vynálezu zreteľne líšia.

Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu teda sú deriváty cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu všeobecného vzorca (I)



v ktorom

R^1 a R^2 tvoria pyridylový kruh, ktorý je prípadne substituovaný 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi substituentmi; R^3 a R^4 vrátane dvojitej väzby, ktorá ich spája, tvoria fenylový kruh alebo šesťčlenný cykloalkénový kruh, pričom každý z týchto kruhov môže byť prípadne substituovaný 1 až 3 rovnakými substituentmi, pričom, uvedené substituenty na pyridylom, fenylovom alebo cykloalkénovom kruhu sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej atómy fluóru, chlóru alebo brómu, trifluórmetylovú skupinu, karboxylovú skupinu, hydroxylovú skupinu, lineárnu alebo rozvetvenú alkoxylovú skupinu obsahujúcu od 1 do 4 atómov uhlíka, lineárnu alebo rozvetvenú alkoxykarbonylovú skupinu obsahujúcu v alkoxylovej časti od 1 do 4 atómov uhlíka, prípadne substituovanú lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, v ktorej sú prípadne substituenty vybrané zo skupiny zahrnujúcej hydroxylovú skupinu a lineárne alebo rozvetvené alkoxylové skupiny obsahujúce až 3 atómy uhlíka, D znamená atóm vodíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 4 až 12 uhlíkových atómov alebo lineárnu, alebo roz-

vetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu až 12 uhlíkových atómov,

E znamená skupinu -CO- alebo -CS-,

L znamená skupinu všeobecného vzorca -NR⁹, v ktorej R⁹ znamená vodíkový atóm alebo lineárnu, alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu až 6 uhlíkových atómov, ktorá je prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou alebo fenylovou skupinou,

R⁵ znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo skupiny zahrnujúcej nitroskupinu, karboxylovú skupinu, atómy halogénov, kyanoskupinu alebo lineárnu, alebo rozvetvenú alkenylovú skupinu obsahujúcu od 2 do 6 atómov uhlíka, lineárnu alebo rozvetvenú alkoxykarbonylovú skupinu obsahujúcu v alkoxylovej skupine od 1 do 6 uhlíkových atómov, alebo prípadne substituovanú lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu od 1 do 6 uhlíkových atómov, pričom uvedené prípadné substituenty alkylovej skupiny sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, lineárnu alebo rozvetvenú alkoxylovú skupinu obsahujúcu od 1 do 6 atómov uhlíka, lineárnu, alebo rozvetvenú alkoxykarbonylovú skupinu zahrnujúcu v alkoxylovej časti od 1 do 6 uhlíkových atómov,

alebo je uvedený fenylový kruh, ďalej prípadne substituovaný skupinou vzorca -OR¹⁰ alebo -NR¹¹R¹², v ktorej

R¹⁰ znamená vodíkový atóm alebo priamu, alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkenylovú skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami a

R¹¹ a R¹² sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú fenylovú skupinu, vodíkový atóm alebo priamu, alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, alebo znamenajú priamu, alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná skupinou vzorca -NR¹³R¹⁴, pričom

R¹³ a R¹⁴ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu, alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami,

R⁶ znamená lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu až 6 uhlíkových atómov, ktorá je prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou a

R⁷ znamená vodíkový atóm, prípadne ich izoméry alebo soli.

Deriváty cykloalkano-indolu a cykloalkano-izindolu sa môžu vyskytovať tiež vo forme svojich solí. Všeobecne tu ide o soli s organickými alebo anorganickými bázami alebo kyselinami.

V rámci predloženého vynálezu sú výhodné fyziologicky neškodné soli. Fyziologicky neškodné soli zlúčenín podľa predloženého vynálezu môžu byť soli s minerálnymi kyselinami, karboxylovými kyselinami alebo sulfónovými kyselinami. Obzvlášť výhodná je napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina toluénsulfónová, kyselina benzénsulfónová, kyselina naftalendisulfónová, kyselina octová, kyselina propiónová, kyselina mliečna, kyselina vínna, kyselina citrónová, kyselina fumarová, kyselina maleínová alebo kyselina benzoová.

Fyziologicky neškodné soli môžu byť tiež kovové alebo amónne soli zlúčenín podľa predloženého vynálezu, ktoré majú voľnú karboxylovú skupinu. Obzvlášť výhodné sú napríklad soli sodné, draselné, horečnaté alebo vápenaté, alebo amóniové soli, ktoré sú odvodené od amoniaku alebo organických aminor, ako je napríklad etylamín, dietylamin, trietylamin, dietanolamin, trietanolamin, dicyklohexylamin,

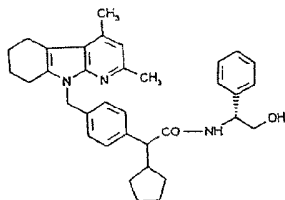
dimetylaminoetanol, arginín, lyzín, etyléndiamín alebo 2-fenyletylamin.

Cykloalkénový zvyšok (R^3/R^4) znamená za zahrnutia dvojitej väzby základnej štruktúry v rámci predloženého vynálezu všeobecne štvorčlenný až osemčlenný, výhodne päťčlenný až osemčlenný, uhľovodíkový zvyšok, ako je napríklad cyklobuténový, cyklopenténový, cyklohexénový, cyklohepténový alebo cyklookténový zvyšok. Výhodný je cyklopenténový, cyklohexénový, cyklookténový a cyklohepténový zvyšok.

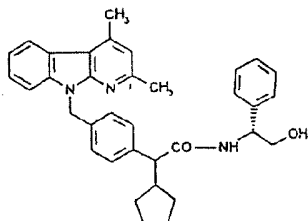
Heterocyklus (R^5) znamená v rámci predloženého vynálezu všeobecne nasýtený alebo nenasýtený päťčlenný až sedemčlenný, výhodne päťčlenný až šesťčlenný, heterocyklus, ktorý môže obsahovať až 3 heteroatómy zo skupiny, zahrnujúcej síru, dusík a/alebo kyslík. Ako príklad je možné uviesť pyridylovú, tienylovú, furylovú, pyrolylovú, tiazolylovú, oxazolylovú, imidazolylovú, morfolinylovú alebo piperidylovú skupinu. Výhodná je pyridylová skupina a tienylová skupina.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu existovať v stereoizomérnych formách, ktoré sa chovajú buď ako obraz a zrkadlový obraz (enantioméry), alebo nie ako obraz a zrkadlový obraz (diastereoméry). Vynález sa týka tak enantiomérov alebo diastereomérov, ako aj ich zodpovedajúcich zmesí. Tieto zmesi enantiomérov a diastereomérov sa dajú známymi spôsobmi rozdeliť na stereoizoméne jednotné súčasti.

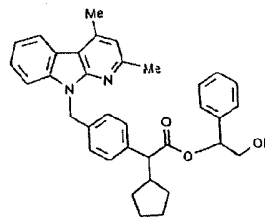
Výhodnou zlúčeninou je derivát cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu všeobecného vzorca (I), ktorým je N-[(R)-fenylglycinolamid] kyseliny 2-[4-(2,4-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro- α -karbolín-9-yl)metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej vzorca



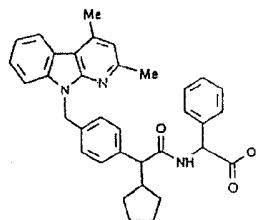
a jeho soli a derivát cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu všeobecného vzorca (I), ktorým je N-[(R)-fenylglycinolamid] kyseliny 2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej vzorca



a jeho soli a derivát cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu všeobecného vzorca (I), ktorým je [1-(R,S)-1-fenyl-2-hydroxy-etyl]-ester kyseliny 2-(R,S)-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej vzorca



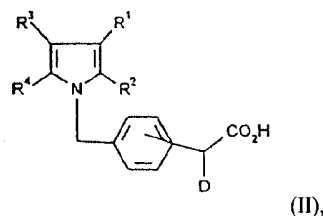
a jeho soli a derivát cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu všeobecného vzorca (I), ktorým je [N-(1-(R,S)-1-fenyl-2-karboxy-metyl)-amid kyseliny 2-(R,S)-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej vzorca



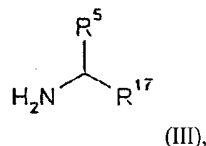
a jeho soli.

Ďalej je predmetom predloženého vynálezu spôsob výroby derivátov cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu všeobecného vzorca (I), ktorého podstata spočíva v tom, že sa

karboxylové kyseliny všeobecného vzorca (II)

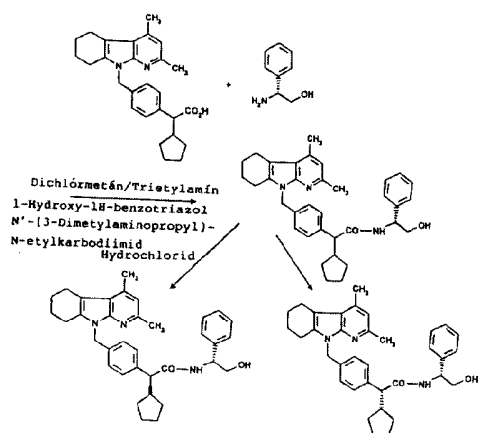


v ktorom majú R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a D uvedený význam, amidujú so zlúčeninami všeobecného vzorca (III)



v ktorom má R^5 uvedený význam a R^{17} má význam uvedený pre R^6 , ale neznamená karboxylovú skupinu, v inertnom rozpúšťadle a za prítomnosti báz a/alebo pomocných látok a prípadne sa funkčné skupiny menia hydrolýzou, esterifikáciou alebo redukciami.

Spôsob podľa predloženého vynálezu je možné znázorňovať pomocou nasledujúcej reakčnej schémy:



Ako rozpúšťadlá pre amidáciu sú pritom vhodné inertné organické rozpúšťadlá, ktoré sa za daných reakčných podmienok nemenia. K týmto patria étery, ako je napríklad dietyléter alebo tetrahydrofurán, halogénované uhľovodíky, ako je napríklad dichlórmetán, trichlórmetán, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán, trichlórétán, tetrachlórétán, 1,2-dichlórétylén alebo trichlórétylén, uhľovodíky, ako je napríklad benzén, toluén, xylén, hexán, cyklohexán alebo ropné frakcie, ďalej nitrometán, dimetylformamid, acetón, acetonitril alebo triamid kyseliny hexametylfosforečnej. Rovnako tak je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel. Obzvlášť výhodný je dichlórmetán, tetrahydrofurán, acetón alebo dimetylformamid.

Ako bázy sa pri spôsobe podľa predloženého vynálezu môžu použiť všeobecne anorganické alebo organické bázy. K týmto patria výhodne hydroxidy alkalických kovov, ako je napríklad hydroxid sodný alebo hydroxid draselný, hydroxidy kovov alkalických zemín, ako je napríklad hydroxid bárnatý, uhličitany alkalických kovov, ako je napríklad uhličitán sodný alebo uhličitán draselný, uhličitany kovov alkalických zemín, ako je napríklad uhličitán vápenatý, alkoholáty alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, ako je napríklad metanolát sodný alebo draselný, etanolát sodný alebo draselný, alebo *tert*-butylát draselný, organické amíny (trialkyl(C_1-C_6)amíny), ako je napríklad trietylamin alebo heterocykly ako je napríklad 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán (DABCO), 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-én (DBU), pyridín, diaminopyridín, metylpiperidín alebo morfolín. Je tiež možné použiť ako bázy alkalické kovy, ako je sodík alebo ich hydridy, ako je napríklad hydrid sodný. Výhodný je uhličitán sodný a draselný a trietylamin.

Bázy sa používajú v množstve 1 mól až 5 mól, výhodne 1 mól až 3 mól, vzťahujúc na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca (II).

Reakcia sa všeobecne vykonáva pri teplote v rozmedzí 0 °C až 150 °C, výhodne 20 °C až 110 °C.

Reakcia sa môže vykonávať pri normálnom, zvýšenom alebo zníženom tlaku, napríklad v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa, zvyčajne sa pracuje pri normálnom tlaku.

Amidácia môže prípadne tiež prebiehať cez aktivovaný stupeň halogenidov kyselín, ktoré sa môžu vyrobiť zo zodpovedajúcich kyselín reakciou s tionylchloridom, chloridom fosforitým, chloridom fosforečným, bromidom fosforitým alebo oxalylchloridom.

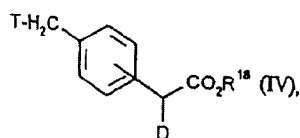
Uvedené bázy sa môžu prípadne tiež použiť ako kyseliny viažuce pomocné prostriedky pre amidáciu.

Ako pomocné prostriedky sú vhodné tiež dehydratačné reagenty. K týmto patria napríklad karbodiimidy, ako je napríklad diizopropylkarbodiimid, dicyklohexylkarbodiimid alebo hydrochlorid *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-etylkarbodiimidu, karbonylové zlúčeniny, ako je napríklad karbonyldiimidazol, 1,2-oxazoliové zlúčeniny ako je napríklad 2-etyl-5-fenyl-1,2-oxazolium-3-sulfon, anhydrid kyseliny propánfosforečnej, izobutylchlorformát, benzotriazolyl-oxy-tris-(dimethylamino)-fosfónium-hexyl-fluórfosfát, difenylesteramid kyseliny fosfónovej alebo chlorid kyseliny metánsulfónovej, prípadne za prítomnosti báz, ako je trietylamin, etylmorfolín, *N*-metylpiperidín, dicyklohexylkarbodiimid alebo hydroxysukcinimid.

Kyseliny viažuce činidlá a dehydratačné činidlá sa používajú všeobecne v množstve 0,5 mól až 3 mól, výhodne 1 mól až 5 mól, vzťahujúc na jeden mól zodpovedajúcej karboxylovej kyseliny.

Obmeny funkčných skupín, napríklad hydrolyzou, esterifikáciou a redukciami, ako i delenie izomérov a tvorba solí, sa vykonávajú pomocou bežných metód.

Karboxylové kyseliny všeobecného vzorca (II) sú nové a môžu sa vyrobiť tak, že sa nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca (IV)

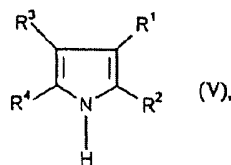


v ktorom má D uvedený význam,

T znamená typickú odštiepitelnú skupinu, ako je napríklad chlór, bróm, jód, tosylát alebo mesylát, výhodne bróm a

R^{18} znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

so zlúčeninami všeobecného vzorca (V)



v ktorom majú R^1 , R^2 , R^3 a R^4 uvedený význam,

v inertných rozpúšťadlách a za prítomnosti bázy.

Ako rozpúšťadlá pre tento spôsob sú vhodné bežné organické rozpúšťadlá, ktoré sa za daných reakčných podmienok nemenia. K týmto patria étery, ako je napríklad dietyléter, dioxán, tetrahydrofurán alebo glykoldimetyléter, halogénované uhľovodíky, ako je napríklad dichlórmetán, trichlórmetán, tetrachlórmetán, dichlórétylén, trichlórétylén alebo chlórbenzén, uhľovodíky, ako je napríklad benzén, toluén, xylén, hexán, cyklohexán alebo ropné frakcie, ďalej etylester kyseliny octovej, nitrometán, dimetylformamid, dimetylsulfoxid, acetón, acetonitril alebo triamid kyseliny hexametylfosforečnej. Rovnako tak je možné použiť zmesi uvedených rozpúšťadiel. Obzvlášť výhodný je tetrahydrofurán alebo dimetylformamid.

Ako bázy sa pri tomto spôsobe podľa predloženého vynálezu môžu použiť všeobecne anorganické alebo organické

ké bázy. K týmto patria výhodne hydroxidy alkalických kovov, ako je napríklad hydroxid sodný alebo hydroxid draselný, hydroxidy kovov alkalických zemín, ako je napríklad hydroxid bárnatý, uhličitany alkalických kovov, ako je napríklad uhličitán sodný alebo uhličitán draselný, uhličitany kovov alkalických zemín, ako je napríklad uhličitán vápenatý, alkoholáty alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, ako je napríklad metanolát sodný alebo draselný, etanolát sodný alebo draselný alebo *terc*-butylát draselný, organické amíny (trialkyl(C_1-C_6)amíny), ako je trietylamin, alebo heterocykly, ako je napríklad 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán (DABCO), 1,8-diazabicyklo-[5.4.0]undec-7-én (DBU), pyridín, diaminopyridín, metylpiperidín alebo morfolín. Je tiež možné použiť ako bázy alkalické kovy, ako je sodík alebo ich hydridy, ako je napríklad hydrid sodný. Výhodný je uhličitán sodný a draselný, trietylamin, pyridín, *terc*-butylát draselný, DBU alebo DABCO.

Bázy sa používajú v množstve 0,05 mól až 10 mól, výhodne 1 mól až 2 móly, vzťahujúc na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca (IV).

Reakcia sa všeobecne vykonáva pri teplote v rozmedzí -30 °C až 100 °C, výhodne -10 °C až 60 °C.

Táto reakcia sa všeobecne vykonáva pri normálnom tlaku, môže sa ale vykonávať tiež pri zvýšenom alebo zníženom tlaku, napríklad v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (III) sú známe.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (IV) sú známe alebo sa môžu pomocou známych metód vyrobiť.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (V) sú známe alebo sa môžu pomocou známych metód vyrobiť.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca (I) majú nepredpokladateľné farmakologické spektrum účinku.

Môžu nachádzať použitie v liečivách na redukciu zmien cievnych stien a na ošetrovanie koronárnych ochorení srdca, srdcovej insuficiencie, porúch výkonu mozgu, ischemických ochorení mozgu, apoplexie, porúch prekrvenia, porúch mikrocirkulácie a trombózy.

Ďalej má rozhodujúcu úlohu pri oklúzii ciev proliferácia buniek hladkého svalstva. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú vhodné na inhibíciu tejto proliferácie, a tým na potlačenie aterosklerotických procesov.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa vyznačujú znižovaním ApoB-100-asociovaných lipoproteínov (VLDL a jeho produkty odbúravania, ako napríklad LDL), ApoB-100, triglyceridov a cholesterolu. Tým majú cenné farmakologické vlastnosti, prevyšujúce vlastnosti látok podľa súčasného stavu techniky.

Prekvapujúco spočíva účinok zlúčenín podľa predloženého vynálezu v znížení alebo úplnej inhibícii tvorby a/alebo uvoľňovania ApoB-100-asociovaných lipoproteínov z pečenečných buniek, čo má za následok pokles hladiny VLDL v plazme. Tento pokles VLDL musí byť spojený so znížením hladiny ApoB-100, LDL, triglyceridov a cholesterolu v plazme, znižuje sa teda súčasne viacero uvedených rizikových faktorov, ktoré sa zúčastňujú na zmenách cievnych stien.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu preto použiť na prevenciu a ošetrovanie aterosklerózy, obezity, pankreatitídy a obšipácie.

V nasledujúcom je opísané vyhotovenie používaných testov pre účinné látky.

1. Inhibícia uvoľňovania ApoB-100 asociovaných lipoproteínov

Test na zistenie inhibície uvoľňovania ApoB-100 asociovaných lipoproteínov z pečenečných buniek prebieha in vitro kultiváciou pečenečných buniek prednostne s ľudskými bunkami radu HepG2. Tieto bunky boli pestované v prostredí pre kultúry eukaryotických buniek za štandardných podmienok, prednostne v RPMI 1640 s 10 % telacím fetálnym sérom. Bunky HepG2 syntetizujú a secerajú do kultivačného prostredia ApoB-100-asociované lipoproteínové častice, ktoré sú vytvorené na podobnom princípe ako VLDL-častice, eventuálne LDL-častice, vyskytujúce sa v plazme.

Tieto častice sa môžu zistiť imuno-testom pre ľudské LDL. Tento imunotest prebieha s protilátkou, ktorá bola indukovaná pri králikoch za štandardných podmienok proti ľudskému LDL. Protilátky proti LDL (králičej-anti-LDL) sa čistili afinitnou chromatografiou. Tieto vyčistené králičie anti-LDL protilátky sa adsorbujú na povrch plastiku. Účelne nasleduje táto adsorpcia na plastikovom povrchu mikrotionizovaných doštičiek s 96 priehlinami, výhodne na „MaxiSorp-Platten“. Ak sú v prostredí Hep-G2 buniek prítomné ApoB-100-asociované častice, potom sa tieto môžu viazať na nerozpustené králičie anti-LDL-častice, a tak vzniká komplex, ktorý je viazaný na povrch plastiku. Neviazaná bielkovina sa odstráni vypraním. Imunokomplex nachádzajúci sa na povrchu plastiku sa dokazuje monoklonálnou protilátkou, ktorá bola indukovaná a vyčistená podľa štandardných podmienok proti ľudskému LDL. Tieto protilátky sa konjugovali s enzýmom peroxidázou. Peroxidáza prevedie bezfarebný substrát TMB za prítomnosti H_2O_2 na farebný produkt. Po okyslení reakčnej zmesi H_2SO_4 sa zisťovala špecifická svetelná adsorpcia pri 450 nm, ktorá je mierou množstva ApoB-100-asociovaných častíc, ktoré sa vylučovali Hep G2-bunkami do kultivačného prostredia.

Zlúčeniny podľa vynálezu prekvapujúco inhibujú uvoľňovanie ApoB-100-asociovaných častíc. Hodnota IC_{50} udáva, pri ktorých koncentráciách substancií je svetelná adsorpcia v porovnaní s kontrolou (kontrola rozpúšťadiel bez substancie) inhibovaná o 50 %.

Príklad	IC_{50} [10^{-9} mól/l]
1	28
5	1.1
31	170
50	29

2. Stanovenie sekrécie VLDL in vivo pri škrečkoch

Efekt testovaných substancií na sekréciu VLDL in vivo bol skúmaný pri škrečkoch. Zlaté škrečky sa narkotizovali po premedikácii atropinom (83 mg/kg i.p.), ketavetom 83 mg/kg i.p.) a nembutamom (50 mg/kg i.p.). Keď boli zvierať bez reflexu, bola vypreparovaná vena jugularis a vybačená kanylou. Nasledovne sa aplikovalo 0,25 ml/kg 20 % roztoku tritónu WR-1339 vo fyziologickom roztoku kuchynskej soli. Tento detergent inhibuje lipoproteínlipázu a vedie tak k vzostupu hladiny triglyceridov na základe neuskutočneného katabolizmu vylučovaných VLDL-častíc. Tento vzostup triglyceridov sa môže pokladať za mieru vylučovaných VLDL-častíc. Zvieratám sa pred aplikáciou a rovnako tak hodinu a dve hodiny po aplikácii detergentu odoberala krv punkciou retroorbitálnej vény plexu. Krv sa inkubovala dve hodiny pri teplote miestnosti a následne pri teplote 4°C cez noc, aby sa úplne dokončilo zrážanie. Potom sa päť minút centrifugovalo pri 10 000 g. V takto získanom sére sa zisťovala koncentrácia triglyceridov pomo-

cou modifikovaného, obchodne dostupného enzýmového testu (Merckotest^R Triglyceridy Nr. 14354). 100 µl séra sa pridá k 100 µl testovanej reagentie v 96-komôrkovej doske a inkubuje počas 10 minút pri teplote miestnosti. Potom sa zisťuje optická hustota pri vlnovej dĺžke 492 nm na automatickom doskovom odčítacom prístroji (SLT-Spectra). Vzorky séra s vysokým obsahom triglyceridov sa zriedia fyziologickým roztokom kuchynskej soli. Získaná koncentrácia triglyceridov v jednotlivých vzorkách sa zisťuje pomocou paralelne meranej štandardnej krivky. Testované substancie sa v tomto modeli podávajú intravenózne buď bezprostredne pred aplikáciou detergentu, alebo orálne, alebo subkutánne pred vykonaním narkózy.

Príklad	ED ₅₀ [mg/kg] p.o.
2	10 - 15
5	3 - 6
7	10 - 20

3. Inhibícia intestinálnej absorpcie triglyceridov in vivo (krysy)

Substancie, ktoré sa majú skúšať na inhibíciu absorpcie triglyceridov in vivo, sa aplikovali orálne samcom kryš Wistar s váhou v rozmedzí 170 až 230 g. Na tento účel sa zvieratá 18 hodín pred aplikáciou substancie rozdelili do skupín po 6 zvieratách a nasledovne sa im odobrala potrava. Pitnú vodu dostávali podľa potreby. Kontrolná skupina zvierat dostala vodnú suspenziu traganu, prípadne suspenziu traganu, ktorá obsahuje olivový olej. Suspenzia traganu a olivového oleja bola pripravená pomocou Ultra-Turraxu. Skúšané látky sa suspendovali v zodpovedajúcej suspenzii traganu a olivového oleja tiež v Ultra-Turraxe, bezprostredne pred aplikáciou substancie.

Každý kryš bola pred aplikáciou hrtnovou sondou kvôli zisteniu bazálneho obsahu sériových triglyceridov odobraná krv punkciou z retroorbitálnej vlny plexu. Potom sa aplikuje vyhladovaným kryšám suspenzia traganu, suspenzia traganu v olivovom oleji bez substancie (kontrola), prípadne substancia v zodpovedajúcej suspenzii traganu - olivový olej, hrtnovou sondou. Ďalšie odbery krvi na zistenie postprandiálneho nárastu sérových triglyceridov nasledujú spravidla za 1, 2 a 3 hodiny po aplikácii hrtnovou sondou.

Vzorky krvi sa odstredia a po získaní séra sa stanoví triglyceridy fotometricky na prístroji EPOS-Analyzer 5060 (Eppendorf Gerätebau, Netheler and Hinh GmbH, Hamburg). Stanovenie triglyceridov prebieha plne enzymaticky pomocou komerčného UV-testu.

Postprandiálny vzostup sérových triglyceridov sa zisťuje odčítaním pôvodných hodnôt triglyceridov každého zvieratá od korešpondujúcej postprandiálnej koncentrácie triglyceridov (1, 2 a 3 hodiny po aplikácii).

Rozdiely (v mmól/l) ku každej časovej hodnote (1, 2 a 3 hodiny) sa rozdeľia do skupín a stredné hodnoty vzostupu sérových triglyceridov (delta TG) zvierat, spracovaných substanciami, sa porovnávajú s tými, ktoré dostali iba suspenziu traganu - olivový olej.

Rovnako tak sa prepočíta priebeh obsahu sérových triglyceridov kontrolných zvierat, ktoré dostali iba tragan. Účinok substancie ku každej časovej hodnote (1, 2 a 3 hodiny) sa zisťuje nasledujúcim spôsobom a uvádza sa v delta-% kontroly, pri ktorej bol aplikovaný olej.

$$\Delta\% \text{ vzostup triglyceridov} = \frac{\Delta \text{ TG}_{\text{subst.}} - \Delta \text{ TG}_{\text{trag.kontrola}}}{\Delta \text{ TG}_{\text{olej}} - \Delta \text{ TG}_{\text{trag.kontrola}}} \times 100$$

Účinok 10 mg skúšanej substancie/kg telesnej hmotnosti p.o. na zvýšenie triglyceridov (delta-%) 2 hodiny po zaťažení triglyceridmi v sére vyhladovaných kryš je uvedený v nasledujúcej tabuľke. Vzostup sérových triglyceridov pri kontrolných zvieratách, zaťažených tukom, vzťahujú na hladinu sérových triglyceridov kontrolných zvierat s traganom, zodpovedá 100 % n = 6 zvierat pre skupinu.

zaťaženie triglyceridmi	Vzostup sérových triglyceridov v % (2 h pp)
kontrola s traganom	100
substancia 10 mg/kg tel. hm. p.o.	0
pr. 10	34
pr. 66	67
pr. 54	54
pr. 71	18
pr. 5	-16
pr. 20	35

Štatistické vyhodnotenie sa vykonáva t-testom (Student) po predchádzajúcom preskúmaní kolísania homogenity.

Substancie, ktoré k danému okamihu štatisticky signifikantne (p < 0,05) aspoň o 30 % znížia postprandiálny vzostup sérových triglyceridov, v porovnaní s neošetrenou kontrolnou skupinou, sa pokladajú za farmakologicky účinné.

4. Inhibícia sekrécie VLDL in vivo (krysy)

Účinok testovaných substancí na sekréciu VLDL sa skúma rovnako na krysiach. S týmto cieľom sa kryšám aplikuje 500 mg/kg telesnej hmotnosti (2,5 mg/kg) Tritonu WR-1339, rozpusteného vo fyziologickom roztoku chloridu sodného, intravenózne do chvostovej vlny. Triton WR-1339 inhibuje lipoproteínlipázu a vedie tak inhibíciu katabolizmu VLDL k zvýšeniu hladiny triglyceridov a cholesterolu. Tento nárast môže byť použitý ako miera stupňa sekrécie VLDL.

Zvieratám sa pred aplikáciou a jednu a dve hodiny po aplikácii detergentu odobrala krv punkciou retroorbitálnej vlny plexu. Krv sa kvôli zrazeniu inkubuje pri teplote miestnosti počas jednej hodiny a sérum sa získa odstredením počas 20 s pri 10 000 g. Nadväzne sa triglyceridy stanoví pomocou komerčne dostupného enzýmového testu (Sigma Diagnostics^R, Nr. 339) fotometricky pri vlnovej dĺžke 540 nm. Meranie sa vykonáva opäť pomocou kopulovaného enzýmového testu (Boehringer Mannheim^R, Nr. 1442350) pri vlnovej dĺžke 546 nm. Vzorky s vyššou koncentráciou triglyceridov, prípadne cholesterolu, ktoré presahujú oblasť merania metódy, sa zriedia fyziologickým roztokom chloridu sodného. Zisťovanie zodpovedajúcich koncentrácií séra sa vykonáva na základe paralelne meraného radu štandardov. Testované substancie sa aplikujú bezprostredne po injekcii Tritónu orálne, intravenózne alebo subkutánne.

Vynález sa okrem toho týka kombinácie derivátov cykloalkano- indolu a cykloalkano-azaindolu všeobecného vzorca (I) s inhibítorom glukozidázy a/alebo inhibítorom amylázy na ošetrovanie familiárnej hyperlipidémie, obezity (adipositas) a diabetes melitus. Inhibitory glukozidázy a/alebo inhibitory amylázy sú v rámci predloženého vynálezu napríklad Acarbase, Adiposine, Voglibase, Miglitol, Emiglitate, MDL-25637, Camiglibase (MDL-73945), Tendamistate, AI-3688, Trestatin, Pradimilin-Q a Salbostatin.

Výhodná je kombinácia Acarbase, Miglitol, Emiglitate alebo Voglibase s niektorou z uvedených zlúčenín podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca (I).

Nové účinné látky môžu byť známym spôsobom prevedené na bežné liekové formy, ako sú tabletky, dražé, pilulky, granuly, aerosóly, sirupy, emulzie, suspenzie a roztoky, s použitím inertných, netoxických vhodných nosičov alebo rozpúšťadiel. Pritom by mali byť terapeuticky účinné látky prítomné v koncentrácii asi 0,5 až 90 % hmotnostných celkovej zmesi, to znamená v dostatočnom množstve, ktoré je potrebné na dosiahnutie udávaného účinku.

Prípravky môžu byť pripravené napríklad rozptýlením účinnej látky v rozpúšťadle a/alebo nosiči, prípadne s použitím emulgačných činidiel a/alebo dispergačných činidiel, pričom napríklad pri použití vody ako zriedovacieho činidla sa môže prípadne použiť organické rozpúšťadlo ako pomocné rozpúšťadlo.

Aplikácia sa vykonáva bežnými spôsobmi, výhodne orálne alebo parenterálne, obzvlášť perlinguálne alebo intravenózne.

Pre prípad parenterálnej aplikácie sa môžu využiť roztoky účinnej látky s použitím vhodných kvapalných nosných materiálov.

Všeobecne sa ukázalo ako výhodné aplikovať na dosiahnutie účinných výsledkov pri intravenózne aplikácii asi 0,001 až 1 mg účinnej látky na 1 kg telesnej hmotnosti, výhodne asi 0,01 až 0,5 mg/kg a pri orálnej aplikácii je dávkovanie asi 0,01 až 20 mg/kg, výhodne 0,1 až 10 mg/kg.

Môže byť prípadne výhodné upustiť od uvádzaných množstiev a síce v závislosti od telesnej hmotnosti, prípadne od typu aplikácie, od závažnosti ochorenia, ale tiež od individuálnej znášanlivosti proti medikamentu, prípadne od druhu a typu prípravku a od okamihu, prípadne intervalu, pri ktorom aplikácia prebieha. V niektorých prípadoch sa teda môže vychádzať z menšieho množstva, ako je uvedené minimálne množstvo, zatiaľ čo v iných prípadoch sa musia uvádzané maximálne hranice prekročiť. V prípade aplikácie väčších množstiev je možné odporučiť rozdelenie na viacero dávok počas dňa.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Definícia typov izomérov:

4 dia	zmes štyroch možných diastereomérov pri dvoch asymetrických centrách v molekule
dia A	diastereomér s vyššou hodnotou R_f
dia B	diastereomér s nižšou hodnotou R_f
ent	enantiomér
2 ent dia	zmes dvoch enantiomérov čistých diastereomérov
ent dia A	enantiomérov čistý diastereomér s vyššou hodnotou R_f
ent dia B	enantiomérov čistý diastereomér s nižšou hodnotou R_f
R	R-enantiomér
rac	racemát
rac dia A	racemický diastereomér s vyššou hodnotou R_f
rac dia B	racemický diastereomér s nižšou hodnotou R_f
S	S-enantiomér

Používané skratky:

Ac	acetyl
Bn	benzyl
Bz	benzoyl
iBu	izobutyl
nBu	n-butyl
sBu	sek-butyl

tBu	terc-butyl
DDQ	2,3-dichlór-5,6-dikyano-1,4-benzochinón
cDec	cyklodecyl
DMF	N,N-dimetylformamid
DMSO	dimetylsulfoxid
cDodec	cyklododecyl
Et	etyl
cHept	cykloheptyl
cHex	cyklohexyl
HOBT	1-hydroxy-1H-benzotriazol
Me	metyl
Mes	mesyl
cNon	cyklononyl
cOct	cyklooktyl
Pent	cyklopentyl
nPent	n-pentyl
Ph	fenyl
cPr	cyklopropyl
nPr	n-propyl
iPr	izopropyl
THF	tetrahydrofurán
TMS	tetrametylsilán
pTol	p-tolyl
pTos	p-tozyl
cUndec	cykloundecyl

Označenie zmesí rozpúšťadiel:

Rozpúšťadlo	Označenie
dichlórmetán : metylalkohol = 20 : 1	A
dichlórmetán : metylalkohol = 50 : 1	B
dichlórmetán : etylalkohol = 20 : 1	C
dichlórmetán : etylalkohol = 50 : 1	D
petroléter : etylacetát = 1 : 1	E
dichlórmetán : metylalkohol : k. octová = 90 : 10 : 2 F	
petroléter : etylacetát = 2 : 1	G
petroléter : etylacetát = 10 : 1	H
toluén	I
toluén : etylacetát = 1 : 1	K
petroléter : etylacetát = 5 : 1	L
dichlórmetán	M
petroléter : etylacetát = 20 : 1	N
dichlórmetán : metylalkohol = 10 : 1	O
cyklohexán : etylacetát = 1 : 1	P
toluén : etylacetát = 9 : 1	Q
toluén : etylacetát = 8 : 1	R
petroléter : etylacetát = 1 : 2	S
dichlórmetán : etylalkohol = 5 : 1	T
dichlórmetán : etylalkohol = 10 : 1	U

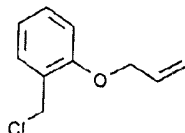
Predpis na prípravu DC-pohyblivej fázy BAPA:

87,9 ml vodného 0,6667 molárneho roztoku dihydrogenfosforečnanu draselného a 12,1 ml vodného 0,06667 molárneho roztoku hydrogenfosforečnanu sodného sa zmieša. 60 ml takto pripraveného roztoku sa pretrepe s 200 ml n-butyl-acetátu, 36 ml n-butanolu a 100 ml ľadovej kyseliny octovej a vodná fáza sa oddelí. Získaná organická fáza je pohyblivá fáza BAPA.

Východiskové zlúčeniny

Príklad I

1-Allyloxy-2-chlórmetyl-benzén



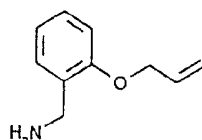
11,5 g (70 mmól) 1-allyloxy-2-hydroxymetyl-benzénu sa pri teplote 0 °C v 110 ml dichlórmetánu zmieša s 11,6 ml (84 mmól) trietylaminu a potom sa pomaly nechá reagovať s 5,4 ml (70 mmól) chloridu kyseliny metánsulfónovej. Po štyroch hodinách sa niekoľkokrát extrahuje vodou, organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého a odparí sa. Zvyšky rozpúšťadla sa odstránia za vysokého vákuu.

Výtazok: 8,5 g

$R_f = 0,23$ (dichlórmetán : etylalkohol = 20 : 1).

Príklad II

(2-Allyloxy-benzyl)amín



3,0 g (16,4 mmól) zlúčeniny z príkladu I sa varí počas 17 hodín v 250 ml nasýteného metanolickeho roztoku amoniaku pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa vo vákuu odparí, získaný zvyšok sa vyberie do metylalkoholu a opäť sa odparí. Tento postup sa niekoľkokrát opakuje. Surový produkt sa potom vyberie do dichlórmetánu a niekoľkokrát sa extrahuje vodou. Vodná fáza sa odparí, pričom vznikne olejovitá kvapalina, ktorá pri státi kryštalizuje.

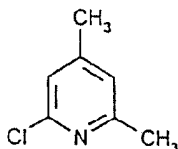
Výtazok: 0,454 g (surový)

Produkt sa bez ďalšieho čistenia nechá ďalej reagovať.

$R_f = 0,41$ (pohyblivá fáza : BABA).

Príklad III

6-Chlór-2,4-lutidín



Kvôli získaniu v názve uvedenej zlúčeniny (US 3 632 807) sa rozpustí 600 g (4,91 mmól) 6-amino-2,4-lutidínu v 2 l metylalkoholu a tento roztok sa pri teplote 0 °C sýti plynným chlorovodíkom. Pri vnútornej teplote pod 10 °C sa potom prikľapká 1,307 l (9,82 mól) izopentylnitritu (asi 2,5 hod.) a reakčná zmes sa za zahrievania na teplotu miestnosti takto nechá počas 15 hodín. Roztok sa potom vo vákuu zbaví rozpúšťadla, zmieša sa s 3 l dichlórmetánu a 1,5 l vody a za chladenia (pod 20 °C) sa pomocou koncentrovaného vodného roztoku amoniaku nastavi

hodnota pH na 9,5. Oddelená organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu sodného, zahusť sa najprv na rotačnej odparke vo vákuu a potom sa destiluje na kolóne Vigerux.

Frakcia 1. t.v. = 47 - 49 °C (1,6 kPa), 603 g

frakcia 2. t.v. = 82 - 85 °C (1,6 kPa), 612 g (ca. 88 % sur.)

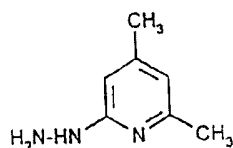
$R_f = 0,39$ (petroléter : etylacetát = 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz, TMS): $\delta = 2,28$ (S, 3H), 2,47 (S, 3H), 6,88 (S, 1H), 6,96 (S, 1H) ppm.

Surový produkt, ktorý môže obsahovať malé množstvá 6-metoxi-2,4-lutidínu, sa môže nechať ďalej reagovať bez ďalšieho čistenia.

Príklad IV

6-Hydrazino-2,4-lutidín (4,6-dimetyl-2-hydrazino-pyridín)



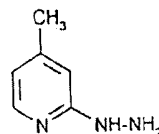
580 g (4,10 mól) zlúčeniny z príkladu III sa rozpustí v 800 ml dietylenglykolu a mieša sa s 1050 ml hydrazín-hydrátu počas 48 hodín pri teplote kúpeľa asi 140 °C. Ochladená vsádzka sa potom vleje do 4,5 l dietyléteru a 4,5 l vody a organická fáza sa dvakrát extrahuje vždy 2,3 l dichlórmetánu. Spojené organické fázy sa vysušia pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa zahusť. Získa sa takto 784 g surového produktu, obsahujúceho rozpúšťadlo, ktorý sa bez čistenia použije pre ďalšiu reakciu.

$R_f = 0,37$ (dichlórmetán : metylalkohol = 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$, 250 MHz, TMS): $\delta = 2,13$ (S, 3H), 2,22 (S, 3H), 4,02 (S, 2H), 6,26 (S, 1H), 6,35 (S, 1H), 7,11 (S, 1H) ppm.

Príklad V

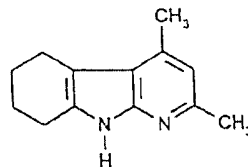
2-Hydrazino-4-pikolín (2-hydrazino-4-metylpyridín)



Analogicky ako je opísané v príklade IV sa získa 2-hydrazino-4-pikolín z 2-chlór-4-pikolínu.

$R_f = 0,06$ (dichlórmetán : metylalkohol = 10 : 1)

Príklad VI

2,4-Dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro- α -karbolín

78 g (max. 0,49 mól) surovej zlúčeniny z príkladu IV sa pri teplote miestnosti nechá reagovať s 59 ml (0,56 mól)

cyklohexanónu, pričom vnútorná teplota narastá. Po dvoch hodinách edukt zmizne (DC-kontrola, dichlórmetán : metylalkohol = 10 : 1). Zmes sa vyberie do 40 ml dietylenglykolu a za varu pod spätným chladičom sa nechá reagovať, pričom sa súčasť, viace nižšie ako rozpúšťadlo (napríklad reakčná voda a prebytočný cyklohexanón), destilačne odstráni (odlučovač vody). Po troch hodinách intermediárne vytvorený hydrazón zmizne (DC-kontrola, petroléter : etylacetát = 1 : 1), reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a rozmieša sa s acetónom. Vypadnutá zrazenina sa odsaje, premyje sa acetónom a vo vákuu sa vysuší (34,4 g). Materský roztok, zbavený rozpúšťadla, sa opäť spracuje acetónom, pričom vypadne ďalších 9,3 g produktu. Celkový výťažok cez tri stupne je 43,7 g (0,22 mól) 47 %.

t. t.: 248 °C (nekorigované)

$R_f = 0,41$ (dichlórmetán : etylalkohol = 20 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 250 MHz, TMS): $\delta = 1,78$ (M, 4H), 2,40 (S, 3H), 2,48 (S, 3H), 2,64 (M, 2H), 2,82 (M, 2H), 6,57 (S, 1H), 10,84 (S, 1H) ppm.

Analogicky, ako je opísané v príklade VI, sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v tabuľke I:

Tabuľka I

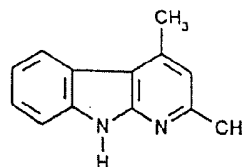
Pr.		R_f /rozp./	vých. mat. (Hydrazin *)
VII		0,59 (A)	IV
VIII		0,36 (E)	IV
IX		0,45 (C)	
X		0,45 (E)	
XI		0,06 (L)	
XII		0,41 (E)	
XIII		0,40 (E)	

Tabuľka I (pokračovanie)

Pr.		R_f /rozp./	vých. mat. (Hydrazin *)
XIV		0,59 (O)	
XV		0,34 (E)	
XVI		0,42 (E)	
XVII		0,59 (O)	
XVIII		0,85 (O)	

Príklad XIX

2,4-Dimetyl- α -karbolín



100 g (499 mmól) zlúčeniny z príkladu VI sa nechá v 700 ml dietylenglykolu reagovať so 164 ml (1 mól) dietylésteru kyseliny fumarovej na 52 g paládia (5 % na uhlí) za varu pod spätným chladičom. Pri vysokých vnútorných teplotách sa oddestilováva malé množstvo etylalkoholu (prípadne sa používa odlučovač vody). Po asi 8 hodinách edukt zmizne (DC-kontrola, petroléter : etylacetát = 1 : 1, detekcia v jódovej komore). Ochladená zmes sa zmieša s 3 l acetónu, prevarí sa, za horúca sa odsaje cez číriaci filter (Seitz) a premyje sa 1 l horúceho acetónu. Pri ochladení vypadne zrazenina, ktorá po odsatí, premytí studeným acetónom a vysušení vo vákuu poskytne 58,3 g produktu. Materský roztok sa vo vákuu zbaví acetónu, načo sa vypadnutá zrazenina spracuje rovnako, ako je uvedené (9,4 g). Filtrát sa opäť zbaví acetónu a po prídavku n-pentánu vypadne ďalší produkt (3,1 g).

Celkový výťažok: 72 %

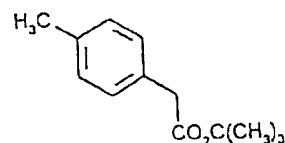
t. t.: 220 - 221 °C (nekorigované)

$R_f = 0,47$ (petroléter : etylacetát = 1 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 250 MHz, TMS): $\delta = 2,54$ (S, 3H), 2,75 (S, 3H), 6,89 (S, 1H), 7,20 (M, 1H), 7,40 (M, 1H), 7,48 (DD, 1H), 8,05 (DD, 1H), 11,61 (S, 1H) ppm.

Príklad XX

Terc-butylester kyseliny 4-metylfenyl-octovej



450 g (3 mól) kyseliny 4-metylfenyl-octovej (Aldrich), 1,13 l (12 mól) terc. butylalkoholu a 90 g (0,74 mól) 4-

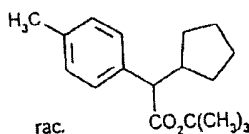
-(N,N- dimetylamino)-pyridínu sa rozpustí v 2 l dichlórmetánu a po prídavku 680 g (3,3 mól) dicyklohexylkarbodiimidu, rozpustených v 400 ml dichlórmetánu, sa reakčná zmes mieša počas 20 hodín pri teplote 25 °C. Vyzrážaná močovina sa odsaje, premyje sa 200 ml dichlórmetánu a organická fáza sa vždy dvakrát premyje 500 ml 2 M kyseliny chlorovodíkovej a vody. Organická fáza sa potom zahustí a destiluje.

Výtťažok: 408 g (66 % teórie)

t. v.: 73 - 78 °C/26,6 Pa.

Príklad XXI

Terc-butylester kyseliny 2-cyklopentyl-2-(4-metylfenyl)-*-octovej*



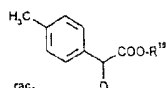
33,5 g (0,3 mól) *terc*-butylátu draselného sa predloží v 100 ml bezvodého DMF pri teplote 0 °C a prikvapá sa 51,6 g (0,25 mól) zlúčeniny z príkladu XX v 250 ml bezvodého DMF. Reakčná zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote 0 °C, potom sa prikvapá 32,2 ml (0,3 mól) cyklopentylbromidu v 150 ml bezvodého DMF pri teplote 5 až 15 °C a reakčná zmes sa mieša počas 20 hodín pri teplote 25 °C. Po zahutnení sa získaný zvyšok rozdelí medzi vodu a dietyléter, éterová fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a zahutí sa, načo produkt vykryštalizuje.

Výtťažok: 67 g (97,5 % teórie)

t. t.: 51 - 53 °C.

Analogicky, ako je opísané v príklade XXI, sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v tabuľke II.

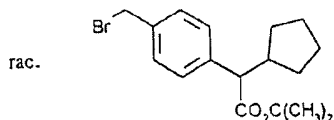
Tabuľka II



Pr.	D	R ¹⁹	R _f /rozp./	vých. mat.
XXII	cHex	tBu	0,71 (I)	XX
XXIII	cHept	tBu	0,32 (I)	XX
XXIV	iPr	CH ₃	0,86 (Q)	Sigma
XXV	iBu	tBu	0,84 (R)	XX
XXVI	cPent	CH ₃	0,59 (H)	Sigma
XXVII	cHept	CH ₃	0,57 (I)	Sigma

Príklad XXVIII

Terc-butylester kyseliny 2-(4-brómmetyl-fenyl)-2-cyklopentyl-*-octovej*



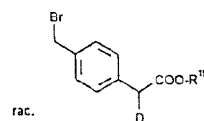
27,4 g (0,1 mól) zlúčeniny z príkladu XXI sa rozpustí v 200 ml tetrachlórmetánu a roztok sa zahreje k varu. Po prídavku 0,82 g azo-bis-izobutyronitrilu sa po častiach pridá 18,7 g (0,105 mól) N-brómsukcínimidu a zahrieva sa k varu pod spätným chladičom počas jednej hodiny. Potom sa reakčná zmes ochladí a sukcinimid sa odfiltruje. Po zahutnení filtrátu produkt vypadne, premyje sa petroleterom (40/60) a usuší sa.

Výtťažok: 20 g (57 % teórie)

t. t.: 73 - 76 °C.

Analogicky, ako je opísané v príklade XXVIII, sa vyrobí zlúčeniny, uvedené v tabuľke III.

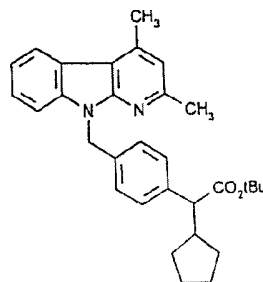
Tabuľka III



Pr.	D	R ¹⁹	R _f /rozp./	vých. mat. /pr./
XXX	cHex	tBu	0,58 (H)	XXII
XXXI	cHept	tBu	0,84 (M)	XXIII
XXXII	iPr	CH ₃	0,78 (M)	XXIV
XXXIII	iBu	tBu	0,86 (M)	XXV
XXXIV	cPent	CH ₃	0,63 (H)	XXVI
XXXV	cHept	CH ₃	0,59 (I)	XXVII

Príklad XXXV

Terc-butylester kyseliny 2(R,S)-2-cyklopentyl-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)metyl]fenyl-*-octovej*



73,6 g (375 mmól) zlúčeniny z príkladu XIX sa nechá reagovať pri teplote 25 °C v 700 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu a 42,13 g (375 mmól) *terc*-butanolátu draselného počas 30 minút a potom sa zmieša so 161,7 g (375 mmól) zlúčeniny z príkladu XXVIII, rozpustenými v 680 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu. Po jednej hodine je reakcia skončená (DC-kontrola, petroleter : etylacetát 10 : 1). Kvôli spracovaniu sa pridajú 2 l roztoku pufru (pH = 4) a 2 l vody, vypadnutá zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a opäť sa ostro odsaje. Pomerne vlhká pevná látka sa teraz postupne rozmieša s petroleterom a metylalkoholom a odsaje sa. Po vákuovom sušení nad oxidom fosforečným sa získa 139,8 g (298 mmól/79 %) produktu.

t. t.: 160 - 161 °C (nekorigované).

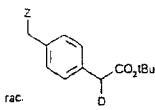
R_f = 0,39 (petroleter : etylacetát = 10 : 1)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz, TMS): δ = 0,91 (M, 1H), 1,18 - 1,68 (M, 6H), 1,87 (M, 1H), 1,47 (S, 9H), 2,42 (M, 1H),

2,66 (S, 3H), 2,83 (S, 3H), 3,09 (D, 1H), 5,67 (S, 2H), 6,88 (S, 1H), 7,13 - 7,41 (M, 7H), 8,09 (D, 1H) ppm.

Analogicky, ako je opísané v príklade XXXV, sa výrobia zlúčeniny, uvedené v tabuľkách IV a V.

Tabuľka IV



rac.

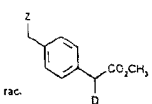
Pr.	Z	D	R _f / rozp. /	vých. mat. / pr. /
XXXVI		cPent	0,28 (H)	Benzylbromid: XXXVIII Heterocyklus VI
XXXVII		cHept	0,47 (H)	Benzylbromid: XXXIX Heterocyklus XIX
XXXVIII		cHept	0,54 (L)	Benzylbromid: XXXIX Heterocyklus VII
XXXIX		cHept	0,27 (H)	Benzylbromid: XXXIX Heterocyklus VI
XL		cPent	0,59 (D)	Benzylbromid: XXXVIII Heterocyklus VIII
XLI		cHept	0,29 (H)	Benzylbromid: XXXIX Heterocyklus VIII

Pr.	Z	D	R _f / rozp. /	vých. mat. / pr. /
XLII		cPent	0,70 (M)	Benzylbromid: XXXVIII Heterocyklus IX
XLIII		cHept	0,36 (H)	Benzylbromid: XXXIX Heterocyklus IX
XLIV		cHept	0,48 (L)	Benzylbromid: XXXIX
XLV		cPent	0,49 (C)	Benzylbromid: XXXVIII
XLVI		cPent	0,51 (C)	Benzylbromid: XXXVIII
XLVII		cPent	0,54 (C)	Benzylbromid: XXXVIII
XLVIII		cPent	0,37 (H)	Benzylbromid: XXXVIII Heterocyklus XI
IL		cHept	0,55 (H)	Benzylbromid: XXXIX Heterocyklus XI

Tabuľka IV pokračovanie

Pr.	Z	D	R _f / rozp. /	vých. mat. / pr. /
L		cPent	0,57 (C)	Benzylbromid: XXXIX
LI		cHex	0,25 (H)	Benzylbromid: XXXIX Heterocyklus: VI
LII		cHex	0,57 (B)	Benzylbromid: XXXIX Heterocyklus: XIX
LIII		cPent	189-190°C	Benzylbromid: XXXVIII Heterocyklus: a) C. Herdeis et al. Heterocyklus (1984) 22, 2277
LIV		iBu	0,49 (D) 142°C MS (C ₁₇ H ₁₃ N ₃) 451 (100%)	Benzylbromid: XXXIX Heterocyklus: c) XIX

Tabuľka V

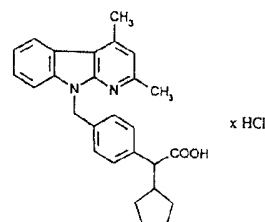


rac.

Pr.	Z	D	R _f / rozp. /	vých. mat. / pr. /
LV		iPr	0,39 (M) 159°C MS(C ₁₇ H ₁₃ N ₃) 451 (100%)	Benzylbromid: XXXIX Heterocyklus: XIX
LVI		cPent	0,76 (B)	Benzylbromid: XXXIX Heterocyklus: XIX
LVII		cHept	0,26 (H)	Benzylbromid: XXXIX Heterocyklus: VI
LVIII		cHept	0,64 (K)	Benzylbromid: XXXIX
LIX		cHept	0,29 (H)	Benzylbromid: XXXIX Heterocyklus: X
LX		cHept	0,30 (H)	Benzylbromid: XXXIX Heterocyklus: XIX

Príklad LXI

Hydrochlorid kyseliny 2-(R,S)-2-cyklopentyl-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)metyl]fenyloctovej



139,8 g (298 mmól) zlúčeniny z príkladu XXXV sa rozpustí v jednom litri 1,4-dioxánu a mieša sa počas 3 hodín s 240 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (37

% pri teplote 70°C. Po skončení reakcie (DC-kontrola, petroleter : etylacetát = 10 : 1) sa vsádzka schladí na teplotu asi 15 °C a potom sa po častiach vleje do 5 l vody. Hodnota pH sa nastaví pomocou vodného 2 M hydroxidu sodného na 2,8, vypadnutá zrazenina sa odsaje cez papierový filter a premýva sa vodou, až premývacia voda má pH vyššie ako 4. Ostro odsatá pevná látka sa potom rozmieša s 1 l petroleteru (oblasť varu 60 - 80 °C), opäť sa odsaje a vo vákuu sa usuší nad oxidom fosforečným.

Výťažok: 130,3 g (290 mmól, 97 %)

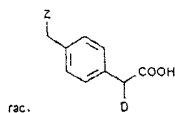
t. t.: 260 - 262 °C (nekorigované).

R_f = 0,51 (dichlórmetán : etylalkohol = 20 : 1)

¹H-NMR (d₆-DMSO, 250 MHz, TMS): δ = 0,88 (M, 1H), 1,09 - 1,67 (M, 6H), 1,79 (M, 1H), 2,38 (M, 1H), 2,68 (S, 3H), 2,84 (S, 3H), 3,16 (D, 1H), 4,7 - 5,9 (1H), 5,80 (S, 2H), 7,12 - 7,26 (M, 5H), 7,32 (M, 1H), 7,49 (M, 1H), 7,59 (D, 1H), 8,17 (D, 1H) ppm.

Analogicky, ako je opísané v príklade LXI, sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v tabuľke VI.

Tabuľka VI



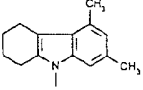
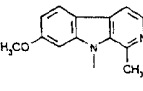
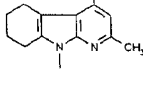
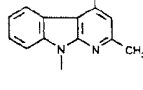
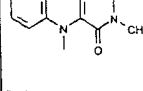
Pr.	Z	D	R/rozp./	vých. mat. /pr./
LXII		cPent	0,37 (A)	XXXVI
LXIII		cHept	0,23 (G)	XXXVII
LXIV		cHept	0,30 (E)	XXXVIII
LXV		cHept	0,27 (D)	XXXIX

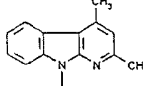
Tabuľka VI pokračovanie

Pr.	Z	D	R _f /rozp./	vých. mat. /pr./
LXVI		cPent	0,37 (C)	XL
LXVII		cHept	0,15 (C)	XL I
LXVIII		cPent	0,43 (A)	XL II
LXIX		cHept	0,27 (C)	XL III
LXX		cHept	0,17 (E)	XL IV

Pr.	Z	D	R _f /rozp./	vých. mat. /pr./
LXXI		cPent	0,07 (C)	XL V
LXXII		cPent	0,36 (C)	XL VI
LXXIII		cPent	0,39 (C)	XL VII
LXXIV		cPent	0,45 (C)	XL VIII

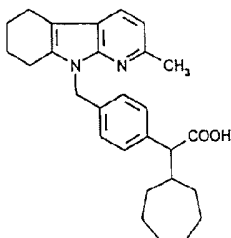
Tabuľka VI pokračovanie

Pr.	Z	D	R _f /rozp./	vých. mat. /pr./
LXXV		cHept	0,68 (E)	IL
LXXVI		cPent	0,44 (C)	L
LXXVII		cHex	0,44 (C)	LI
LXXVIII		cHex	0,55 (C)	LII
LXXIX		cPent	204-205°C	LIII

Pr.	Z	D	R _f /rozp./	vých. mat. /pr./
LXXX		iBu	0,38 (A) 156°C MS(FAB): 401 (100%) 154 (90%)	LIV

Príklad LXXXI

Kyselina 2-(R,S)-2-[4-(2-metyl-5,6,7,8-tetrahydro- α -karbolín-9-yl)metylfenyl]-2-cykloheptyloctová



1,5 g (3,37 mmól) zlúčeniny z príkladu LIX sa nechá reagovať počas 48 hodín s 20 ml 1 M metanolickeho hydroxidu sodného, načo sa pridá voda a metanolicke podiel sa odparí. Alkalická vodná fáza sa niekoľkokrát extrahuje dietyléterom, za vákuu sa zbaví zvyškov organických rozpúšťadiel a pri teplote 0 až 5 °C sa hodnota pH nastaví pomocou 2 M kyseliny chlorovodíkovej na asi 2. Pritom vy-

padnutá zrazenina sa odsaje, poriadne sa premyje vodou a za vysokého vákuu sa nad oxidom fosforečným usuší.

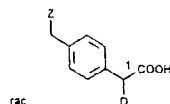
Výtťažok: 1,18 g

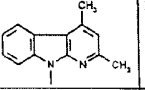
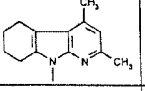
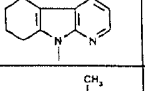
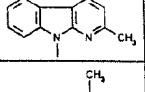
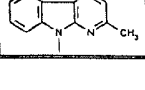
S použitím hydroxidu draselného namiesto hydroxidu sodného a za prídavku 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyklooktadekánu sa dá reakcia urýchliť.

R_f = 0,39 (petroléter : etylacetát = 2 : 1).

Analogicky, ako je opísané v príklade LXXXI, sa výroba zlúčeniny, uvedené v tabuľke VII.

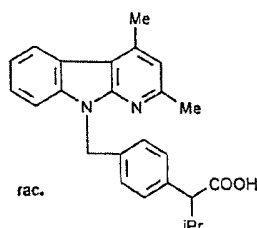
Tabuľka VII



Pr.	Z	D	I	R _f MS/t.t. /rozp./	vých. mat. /pr./
LXXXII Met 1		iPr	rac	0,28 (A) t.t. 225°C MS(FAB): 317 (100%) 154 (80%)	LV
LXXXIII		cHept	rac	0,05 (L)	LVI
LXXXIV		cHept	rac	0,11 (K)	LVII
LXXXV		cHept	rac	0,23 (G)	LX
LXXXVI		cPent	rac	0,51 (C)	LVI

Príklad LXXXII je možné tiež vykonať nasledujúcou metódou 2

Kyselina 2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metylfenyl]-2-(prop-2-yl)-octová



1,11 g (2,77 mmól) zlúčeniny z príkladu LV sa varí pod spätným chladičom v 45 ml metylalkoholu a 3 ml 2 M vodného hydroxidu sodného počas 18 hodín. Vzhľadom na to, že reakcia podľa DC (dichlórmetán : metylalkohol = 20 : 1) nie je úplná, pridá sa 30 ml tetrahydrofuránu a ďalšie 3 ml 2 M vodného hydroxidu sodného, pričom sa získa čirý roztok. Po štvorhodinovom varení pod spätným chladičom je reakcia skončená (DC - kontrola). Vsádzka sa potom ochladí, zriedi sa vodou a neutralizuje sa 2 M vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Pritom vypadnutá zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a vo vákuu sa usuší nad oxidom fosforečným.

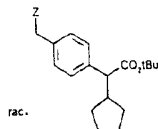
Výtťažok: 0,579 g

t. t.: 225 °C

$R_f = 0,28$ (dichlórmetán : metylalkohol = 20 : 1).

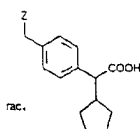
Analogicky, ako je opísané v príklade XXXV a LXI, sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v tabuľke VIII a IX.

Tabuľka VIII



Pr.	-Z-	t. t. (°C)	vých. mat.
LXXXVII		164-165	
LXXXVIII		201-202	

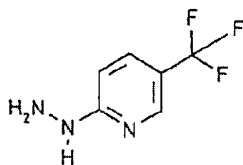
Tabuľka IX



Pr.	-Z-	t. t. (°C)	vých. mat. /pr./
LXXXX		262-263	LXXXVII
XC		279-280	LXXXVIII

Príklad XCI

2-Hydrazino-5-trifluórmetylpyridín

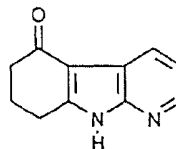


Analogicky, ako je opísané v príklade IV, sa vyrobia z 2-chlór-5-trifluórmetylpyridínu 2-hydrazino-5-trifluórmetylpyridín.

$R_f = 0,37$ (BABA).

Príklad XCII

5-Oxo-5,6,7-tetrahydro- α -karbolín



3,3 g (19,2 mmól) 5,6,7,8-karbolínu (lit.: S. Okuda a M. M. Robinson, J. Am. Chem. Soc. 81, 740 (1959)) sa za miešania pri teplote 0 °C predloží v 43 ml tetrahydrofuránu a po kvapkách sa zmieša s roztokom 15,5 g (68,2 mmól) DDQ v 277 ml tetrahydrofuránu a 31 ml vody. Reakčná zmes sa mieša počas 5 minút pri teplote 0 °C a potom počas 2 hodín pri teplote 20 °C, načo sa zmieša s pufrom pH = 10 (Merck) a extrahuje sa dietyléterom. Odparená organická fáza poskytuje surový produkt, ktorý sa chromatograficky čistí (silikagél 60 (Merck), najprv petroléter : etylacetát = 1 : 1, potom dichlórmetán : metylalkohol = 20 : 1). Takto získané frakcie sa rozmiešajú s acetónom, odsajú sa a vo vákuu sa zbavia rozpúšťadla.

Výťažok: 0,92 g

$R_f = 0,17$ (petroléter : etylacetát = 1 : 4).

Analogicky, ako je opísané v príklade VI, sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v tabuľke X.

Tabuľka X

Pr.	-Z-	t. t. /°C/ R_f /rozp./	MS (EI)	vých. mat. /pr./
XCIII		0,27 (E)		V
XCIV		0,46 (G)	240 (52%) 212 (100%)	XCII

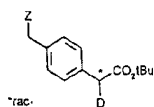
Analogicky, ako je opísané v príklade XIX, sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v tabuľke XI.

Tabuľka XI

Pr.	-Z-	t. t. /°C/ R_f /rozp./	MS (EI)	vých. mat. /pr./
XCIV		0,39 (G)	250 (100%)	IX
XCVI		0,45 (G)		X
XCVII		0,48 (G)	236 (100%)	XCIV
XCVIII		0,3 (E)		XCIII

Analogicky, ako je opísané v príklade XXXV, sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v tabuľke XII.

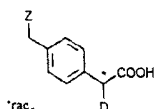
Tabuľka XII



Pr.	Z	D	t.t. /°C/ R _f /rozp./	vých. met. /pr./
IC		cPent	0,73 (C)	Benzylobromid: XXVIII
C		cPent	0,63 (H)	Benzylobromid: XXVIII Heterocyklus: XCV
CI		cPent	0,27 (H)	Benzylobromid: XXVIII Heterocyklus: XCVI
CII		cPent	0,33 (H)	Benzylobromid: XXVIII Heterocyklus: XCI
CIII		cPent	0,41 (H)	Benzylobromid: XXVIII Heterocyklus: XCVII
CIV		cPent	0,18 (H)	Benzylobromid: XXVIII Heterocyklus: XCVIII

Analogicky, ako je opísané v príklade LXI, sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v tabuľke XIII.

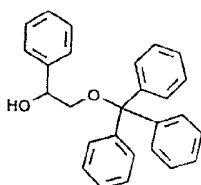
Tabuľka XIII



Pr.	Z	D	t.t. /°C/ R _f /rozp./	vých. met. /pr./
CV		cPent	0,27 (C)	IC
CVI		cPent	0,49 (C)	C
CVII		cPent	0,38 (C)	CI
CVIII		cPent	0,25 (C)	CII
CIX		cPent	0,43 (C)	CIII
CX		cPent	0,29 (C)	CIV

Príklad CXI

1-(R,S)-1-Fenyl-2-trifenyloxy-2-etyl-1-ol



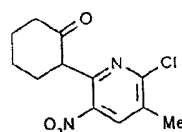
13 g (94 mmól) 1-(R,S)-1-fenyl-2-hydroxy-2-etyl-1-olu sa pri teplote 20 °C nechá reagovať s 15,6 ml (113 mmól) trietylamiínu a 23,6 g (84,6 mmól) trifenyloxychloridu v 200 ml DMF. Po 20 hodinách sa reakčná zmes vleje do pufrá pH = 4 (Merck), fáza sa oddelí, organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého a odparí sa do sucha. Surový produkt sa chromatograficky čistí na silikagéli 60 (Merck, petroléter : etylacetát = 20 : 1, neskôr 10 : 1).

Výťažok: 27 g

R_f = 0,36 (petroléter : etylacetát = 5 : 1).

Príklad CXII

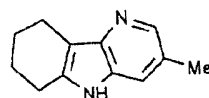
6-Chlór-5-metyl-3-nitro-2-(2-oxo-cyklohexyl)-pyridín



20 g (95,7 mmól) 2,6-dichlór-5-metyl-3-nitro-pyridínu sa pod atmosférou argónu ako ochranného plynu nechá reagovať pri teplote 20 °C v 200 ml DMF s 13,3 ml (95,7 mmól) trietylamiínu a 14,5 g (95,7 mmól) čerstvo destilovaného 1-pyrolidín-cyklopenténu. Potom, čo podľa chromatografie na tenkej vrstve (silikagél, petroléter : etylacetát = 4 : 1) východiskový materiál zmizne, sa pridá 200 ml 1 M kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa zriedi asi 600 ml vody. Vypadnutá zrazenina sa odsaje, za vysokého vákuua sa usuší nad oxidom fosforečným a chromatograficky sa vyčistí (silikagél 60 (Merck) petroléter : etylacetát = 2 : 1). R_f = 0,69 (petroléter : etylacetát = 4 : 1).

Príklad CXIII

2-Metyl-5,6,7,8-tetrahydro-δ-karbolín



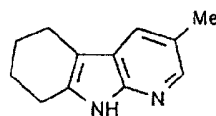
2,8 g (10,4 mmól) zlúčeniny z príkladu CXII sa v 30 ml THF nechá reagovať na 0,5 g paládia na uhlí (5 %) za tlaku vodíka 0,3 MPa. Potom sa katalyzátor odsaje a niekoľkokrát sa premyje metylalkoholom a dichlórmetánom. Filtrát sa potom odparí a za vysokého vákuua sa usuší.

Výťažok: 2,1 g

R_f = 0,53 (dichlórmetán : etylalkohol = 5 : 1).

Príklad CXIV

Hydrochlorid 3-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-δ-karbolínu



13,0 g (120,2 mmól) 2-amino-5-metyl-pyridínu sa rozpustí v 150 ml etylalkoholu, rozmieša sa so 60 ml kyseliny chlorovodíkovej, odparí sa do sucha a nakoniec sa usuší za vysokého vákuua nad hydroxidom sodným a oxidom fosfo-

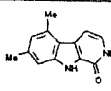
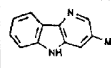
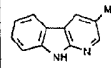
rečným. Takto získaný produkt sa v 120 ml 1,2-dichlórbenzénu varí pod spätným chladičom za odlučovania vody s 2,2 g (20,1 mmól) 2-amino-5-metyl-pyridínu a 11,4 g (50,0 mmól) diméru 2-hydroxy-cyklohexanónu počas 6 hodín. Potom sa pridá opäť 11,4 g (50,0 mmól) diméru 2-hydroxy-cyklohexanónu a varí sa ďalšie 3 hodiny pod spätným chladičom. Po ochladení vypadne pri teplote 20 °C zrazenina. Potom sa pridá 150 ml acetónu, zmes sa ochladí na teplotu v rozmedzí 0 až 5 °C, zrazenina sa odsaje a premyje sa studeným dietyléterom. Získaný produkt sa za vysokého vákuu usuší nad oxidom fosforečným.

Výtťažok: 18 g

$R_f = 0,29$ (dichlórmetán : etylalkohol = 20 : 1).

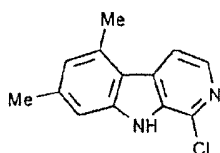
Analogicky, ako je opísané v príklade XIX, sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v tabuľke XIV.

Tabuľka XIV

Pr.	Heterocyklus	R_f /rozp./	vých. mat.
CXV		0,16 (C)	
CXVI		0,37 (C)	CXIII
CXVII		0,17 (D)	CXIV

Príklad CXVIII

1-Chlór-5,7-dimetyl-β-karbolín



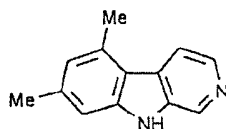
10,2 g (49 mmól) zlúčeniny z príkladu CXV sa nechá reagovať s 222 ml (2,4 mól) fosforoxychloridu a 155 μl N,N-dimetylanilínu počas 24 hodín pri teplote 125 °C. Vsádzka sa po ochladení vleje do 1 l ľadovej vody, zneutralizuje sa vodným roztokom uhličitanu sodného a niekoľkokrát sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej. Organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého, odparí sa a za vysokého vákuu sa zbaví zvyškov rozpúšťadiel. Surový produkt sa chromatograficky čistí na silikagéli 60 (Merc, dichlórmetán).

Výtťažok: 4,3 g

$R_f = 0,39$ (dichlórmetán : etylalkohol = 20 : 1).

Príklad CXIX

5,7-Dimetyl-β-karbolín

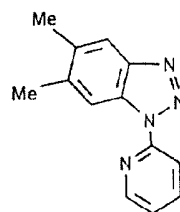


3,8 g (16,5 mmól) zlúčeniny z príkladu CXVIII sa nechá reagovať počas 10 dní v 40 ml THF s 1,3 g hydrogenuhličitanu sodného na 700 mg paládia na uhlí (10 %) pri tlaku vodíka asi 0,3 MPa a teplote 20 °C, pričom každý druhý deň sa pridáva 300 mg paládia na uhlí (10 %) a 5 ml metylalkoholu. Potom sa katalyzátor odsaje na kremeline, premyje sa tetrahydrofuránom, vyvarí sa v metylalkohole a dichlórmetáne a opäť sa odsaje. Spojené organické roztoky sa odparia, získaný zvyšok sa rozmieša s dietyléterom a odsaje sa. Po sušení za vákuu sa získajú 3 g produktu.

$R_f = 0,13$ (dichlórmetán : etylalkohol = 20 : 1).

Príklad CXX

5,6-Dimetyl-1-(2-pyridyl)-1H-benzotriazol



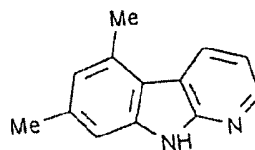
14,85 g (103 mmól) 5,6-dimetyl-1H-benzotriazolu sa rozpustí v 150 ml bezvodého DMSO, nechá sa reagovať s 5 g (104 mmól) 50 % hydridu sodného (+ 40 % parafínového oleja) pri teplote 20 °C až do ukončenia vývinu vodíka a reakčná zmes sa varí pod spätným chladičom s 10 g (103 mmól) 2-fluórpyridínu počas 18 hodín. Po ochladení na teplotu 20 °C sa reakčná zmes doplní vodou na objem asi 1 l, vzniknutá zrazenina sa odsaje a premyje sa vodou. Produkt, vysušený za vysokého vákuu nad oxidom fosforečným, sa chromatograficky čistí na silikagéli 60 (Merck, dichlórmetán až dichlórmetán : etylalkohol = 100 : 1).

Výtťažok: 10,6 g

$R_f = 0,38$ (dichlórmetán : etylalkohol = 50 : 1).

Príklad CXXI

6,7-Dimetyl-α-karbolín



8,9 g (39,7 mmól) zlúčeniny z príkladu CXX sa v 140 g kyseliny polyfosforečnej pod argónovou atmosférou pomaly zahrieva na teplotu 165 °C, pričom už pred zmiznutím východiskového prostriedku (DC - kontrola, dichlórmetán : etylalkohol = 20 : 1) sa vleje do 1,5 l vody a hodnota pH sa nastaví pomocou 1 M vodného hydroxidu sodného na pH 6 až 7. Vypadnutá zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou, ostro sa odsaje, premyje sa petroléterom a znova sa odsaje. Po sušení za vákuu sa získa 1,8 produktu.

$R_f = 0,32$ (dichlórmetán : etylalkohol = 20 : 1).

Analogicky, ako je opísané v príklade XXI, sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v tabuľke XV.

Tabuľka XV

Pr.		R_f /rozp./
CXXII		0,56 (H)
CXXIII		
CXXIV		

Analogicky, ako je opísané v príklade XXVIII, sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v tabuľke XVI.

Tabuľka XVI

Pr.		R_f /rozp./	vých. mat. /pr./
CXXV		0,40 (H)	CXXII
CXXVI			CXXIII
CXXVII			CXXIV

Analogicky, ako je opísané v príklade XXXV, sa vyrobia zlúčeniny, uvedené v tabuľke XVII

Tabuľka XVII

Pr.	Z	polárna	D	R_f /rozp./	MS	vých. mat. /pr./
CXXVIII		-	H	0,19 (D)	DCI: 359 (100 %)	XIX
CXXIX		rac	cPent	0,51 (D)		XXXIII

Tabuľka XVII pokračovanie

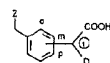
Pr.	Z	polárna	D	R_f /rozp./	MS	vých. mat. /pr./
CXXX		rac	cPent	0,51 (D)		XXXII
CXXXI		rac	cPent	0,55 (D)		XIX CXXV
CXXXII		rac	cPent	0,51 (D)		CXXVI CXXXIII
CXXXIII		rac	cPent	0,51 (D)		CXXXIV CXXXI

Pr.	Z	polárna	D	R_f /rozp./	MS	vých. mat. /pr./
CXXXIV		rac	cPent	0,51 (D)		CXXXV CXXXII
CXXXV		rac	cPent	0,55 (D)		CXXXVI CXXXIII
CXXXVI		rac	cPent	0,51 (D)		CXXXVII CXXXIV
CXXXVII		rac	cPent	0,51 (D)		CXXXVIII CXXXV

Pr.	Z	polárna	D	R_f /rozp./	MS	vých. mat. /pr./
CXXXVIII		rac	cPent	0,51 (D)		CXXXIX
CXXXIX		rac	cPent	0,55 (D)		CXL CXXXVI
CXL		rac	cPent	0,51 (D)		CXLI CXXXVII

Analogicky, ako je opísané v príklade LXI, LXXXI, LXXXII (2.metóda) alebo 73 sa vyrobia zlúčeniny uvedené v tabuľke XVIII.

Tabuľka XVIII



Pr.	Z	polárna	D	R_f /rozp./	MS	vých. mat. /pr./	výroba počta pr.
CXLI		-	H	0,56 (D)		CXLII	LXXXII
CXLII		rac	cPent	0,14 (D)		CXLIII	LXXXIII

Tabuľka XVIII pokračovanie

Pr.	Z	pozícia	D	R _f / rozp. / MS	vých. met. / pr. /	výroba podľa pr.
CXLIII		8	rac	0,30 (2)	CXXIX	LXXXI
CXLIV		8	rac	0,14 (2)	CXXIX	LXXXI
CVL		8	rac	0,10 (2)	CXXIX	LXXXI
CVI, I		8	rac	0,31 (2)	CXXIX	LXI

Tabuľka XVIII pokračovanie

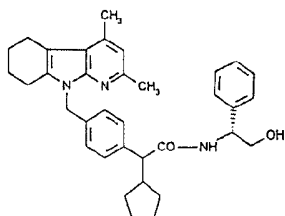
Pr.	Z	pozícia	D	R _f / rozp. / MS	vých. met. / pr. /	výroba podľa pr.
CVLII		8	rac	0,15 (2)	CXXIX	LXI
CVLIII		8	rac	0,15 (2)	CXXIX	LXI
CL		8	rac	0,15 (2)	CXXIX	LXXXI
CL		8	rac	0,15 (2)	CXXIX	LXI

Pr.	Z	pozícia	D	R _f / rozp. / MS	vých. met. / pr. /	výroba podľa pr.
CLI		8	rac	0,15 (2)	CXXIX	LXI
CLII		8	rac	0,15 (2)	CXXIX	LXXXI
CLIII		8	rac	0,15 (2)	CXXIX	LXXXI

Výrobné príklady

Príklad 1, 2 a 3

N-[(R)-Fenylglycinolamid kyseliny 2-(S)- a 2-(R)-2-(4-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro- α -karbolín-9-yl)-metylfenyl]-2-cyklopentyl-octovej



3,00 g (7,2 mmól) zlúčeniny z príkladu LXII sa s 0,99 g (7,2 mmól) (R)-fenylglycinolu (Aldrich) rozpustí v 70 ml dichlórmetánu, pri teplote 0 °C sa postupne zmieša s 1,07 g (7,9 mmól) 1-hydroxy-1H-benzotriazol-hydrátu (Aldrich), 58 g (8,3 mmól) hydrochloridu N'-(3-dimetylaminopropyl)-N-etylkarbodiimidu (Aldrich) a 2 ml trietylaminu a potom sa mieša počas 20 hodín pri teplote miestnosti. Organický

roztok sa extrahuje vodným roztokom chloridu amónneho, vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a puflom s pH = 4 (E. Merck Darmstadt), vysuší sa pomocou bezvodného síranu sodného a odparí sa.

Výtlačok zmesi diastereomérov: 3,50 g (pr. 1).

Zmes produktov sa chromatograficky rozdelí (silikagél, dichlórmetán : etylalkohol = 50 : 1):

Príklad č. 2:

Diastereomér A [2(S)-diastereomér]: 1,23 g

R_f = 0,18 (dichlórmetán : etanol = 50 : 1)

¹H-NMR(d-DMSO, 250 MHz,TMS): δ =0,87 (M,1H), 1,19-1,63 (M,6H), 1,72 (M,1H), 2,45 (M,1H), 2,58 (S,3H), 2,79 (S,3H), 3,26 (D,1H), 3,44-3,53 (M,2H), 4,21-4,31 (M,2H) 5,63 (S,2H),6,97-7,11 (M,8H), 7,20-7,28 (M,3H), 7,41 (M,1H), 7,54 (D,1H), 8,12 (D,1H), 8,24 (D,1H) ppm

Príklad č. 3

Diastereomér B [2(R)-diastereomér]: 1,12 g

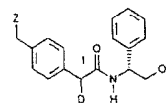
R_f = 0,16 (dichlórmetán : etanol = 50 : 1)

¹H-NMR(d-DMSO, 250 MHz,TMS): δ =0,84 (M,1H), 1,07-1,59 (M,7H), 2,34 (M,1H), 2,61 (S,3H), 2,80 (S,3H), 3,25 (D,1H), 3,43 (M,2H), 4,63-4,72 (M,2H) 5,66 (S,2H),6,98 (S,1H), 7,13 (M,2H), 7,20-7,30 (M,8H), 7,43 (M,1H), 7,57 (D,1H), 8,12 (D,1H), 8,36 (D,1H)ppm

Absolútna konfigurácia enantiomérov čistých karboxylových kyselín kyseliny 2-(S)- a 2-(R)-2-{4-[(chinolín-2-yl)methoxy]fenyl}-2-cyklopentyl-octovej (pozri EP 509 359) sú známe, takže sa môžu odvodiť absolútne konfigurácie z nich analogicky podľa predpisu k príkladom 1 a 2 vyrobených amidov pr. C1 a C2. ¹H-NMR spektrá obidvoch diastereomérnych produktov (200 MHz, d₆-DMSO, TMS pre príklad C1 a 250 MHz, d₆-DMSO, TMS pre príklad C2, obr. 1) majú v oblasti arómatov signifikantné rozdiely. H-signály fenylového zvyšku podľa príkladu C1 sú pri asi 7,1 ppm (3H) a 7,3 ppm (2H), H-signály podľa príkladu C2 pri asi 7,3 ppm (5H). Tento poznatok je prevoditeľný na zlúčeniny z príkladov 2 a 3 (obr. 2), ako i na ostatné deriváty tohto typu.

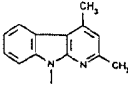
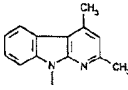
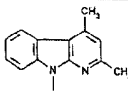
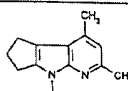
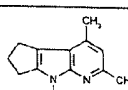
Analogicky, ako je opísané v príkladoch 1, 2 a 3, sa vyrobí zlúčeniny, uvedené v tabuľkách 1, 2 a 3.

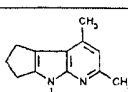
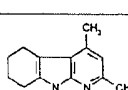
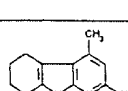
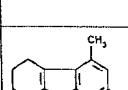
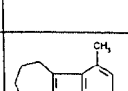
Tabuľka 1



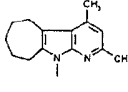
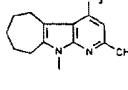
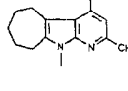
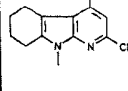
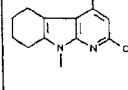
Pr.	Z	D	I	R _f / rozp. /	vých. met. / pr. /
4		rac	rac	0,41 / 0,46 (E)	LXI
5		rac	S	0,46 (E)	LXI
6		rac	R	0,41 (E)	LXI

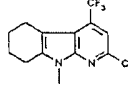
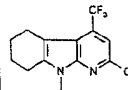
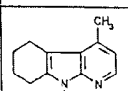
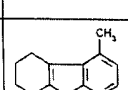
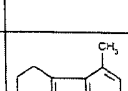
Tabuľka 1 pokračovanie

Pr.	Z	D	I	R _f / resp. / /pr./	vých. mat. /pr./
7		cHept	rac	0,26 / 0,29 (D)	LXII
8		cHept	S	0,29 (D)	LXII
9		cHept	R	0,26 (D)	LXII
10		cHept	rac	0,20 / 0,24 (E)	LXIV
11		cHept	S	0,14 (E)	LXIV

Pr.	Z	D	I	R _f / resp. / /pr./	vých. mat. /pr./
12		cHept	R	0,20 (E)	LXIV
13		cHept	rac	0,35 (C)	LXV
14		cHept	S	0,35 (C)	LXV
15		cHept	R	0,35 (C)	LXV
16		cPent	rac	0,33 / 0,37 (C)	LXVI

Tabuľka 1 pokračovanie

Pr.	Z	D	I	R _f / resp. / /pr./	vých. mat. /pr./
17		cHept	rac	0,25 / 0,36 (C)	LXVII
18		cHept	S	0,38 (C)	LXVII
19		cHept	R	0,25 (C)	LXVII
20		cPent	rac	0,29 (A)	LXVIII
21		cHept	rac	0,23 / 0,26 (D)	LXIX

Pr.	Z	D	I	R _f / resp. / /pr./	vých. mat. /pr./
22		cHept	S	0,28 (D)	LXIX
23		cHept	R	0,23 (D)	LXIX
24		cHept	rac	0,10 / 0,18 (E)	LXX
25		cHept	S	0,18 (E)	LXX
26		cHept	R	0,10 (E)	LXX

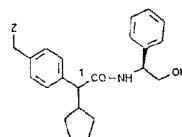
Tabuľka 1 pokračovanie

Pr.	Z	D	I	R _f /rozp./	vých. mat. /pr./
27		cHept	rac	0,17 / 0,23 (B)	LXXXI
28		cHept	rac	0,12 / 0,15 (B)	LXXXIV
29		cPent	rac	0,28 (E)	LXXV
30		cPent	rac	0,29 (C)	LXXXII
31		cPent	rac	0,24 (C)	LXXXIII
32		cPent	rac	0,39 / 0,48 (C)	LXXXIV

Pr.	Z	D	I	R _f /rozp./	vých. mat. /pr./
33		cPent	S	0,48 (C)	LXXXIV
34		cPent	R	0,39 (C)	LXXXIV
35		cHept	rac	0,23 / 0,29 (D)	LXXXV
36		cPent	rac	0,26 (A)	LXXXVI
37		cHex	rac	0,28 / 0,30 (D)	LXXXVII

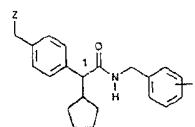
Pr.	Z	D	I	R _f /rozp./	vých. mat. /pr./
38		cHex	rac	0,21 / 0,23 (D)	LXXXVIII

Tabuľka 2



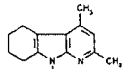
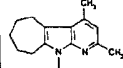
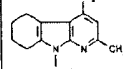
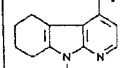
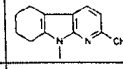
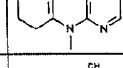
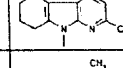
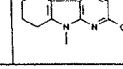
Pr.	Z	I	R _f /rozp./	vých. mat. /pr./
39		rac	0,42 (C)	LXI
40		R	0,42 (C)	LXI
41		S	0,42 (C)	LXI

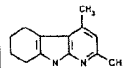
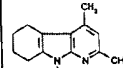
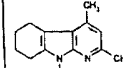
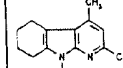
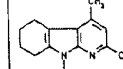
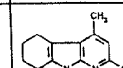
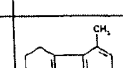
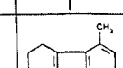
Tabuľka 3



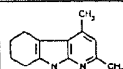
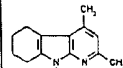
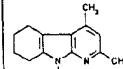
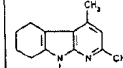
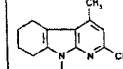
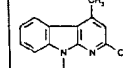
Pr.	Z	D	X	I	R _f /rozp./	vých. mat. /pr./
42		cHex	H	rac	0,39 (C)	lyselina: LXIII Amin Aldrich
43		cHept	H	rac	0,78 (E)	lyselina: LXIV Amin Aldrich
44		cPent	H	rac	0,34 (D)	lyselina: LXI Amin Aldrich
45		cPent	H	(-)-ent	0,34 (D)	lyselina: LXII Amin Aldrich
46		cPent	H	(+)-cat	0,34 (D)	lyselina: LXII Amin Aldrich

Tabuľka 3 pokračovanie

Pr.	Z	D	X	I	R _f /resp./	vých. met. /pr./
47		cHept	H	rac	0,23 (C)	kyselina: LXV Amin: Aldrich
48		cHept	H	rac	0,42 (C)	kyselina: LXVI Amin: Aldrich
49		cHept	H	rac	0,45 (C)	kyselina: LXIX Amin: Aldrich
50		cHept	H	rac	0,71 (E)	kyselina: LXX Amin: Aldrich
51		cHept	H	rac	0,59 (B)	kyselina: LXXIX Amin: Aldrich
52		cHept	H	rac	0,40 (B)	kyselina: LXXXV Amin: Aldrich
53		cHept	3-OH	rac	0,45 (D)	kyselina: LXV Amin: Lit.: US 43 88 250
54		cHept	4-OH	rac	0,39 (A)	kyselina: LXV Amin: Lit.: C. Hartmann, J.P. Kirsman, Biochemistry, 30, 4605 (1991).

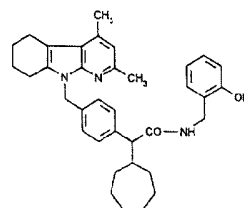
Pr.	Z	D	X	I	R _f /resp./	vých. met. /pr./
55		cHept	2-OCH ₃	rac	0,15 (B)	kyselina: LXV Amin: Aldrich
56		cHept	3-OCH ₃	rac	0,37 (D)	kyselina: LXV Amin: Lancaster
57		cHept	4-OCH ₃	rac	0,24 (B)	kyselina: LXV Amin: Aldrich
58		cHept	2-O-CH ₂ -CH=CH ₂	rac	0,51 (C)	kyselina: LXV Amin: II
59		cHept	3-CO ₂ CH ₃	rac	0,73 (C)	kyselina: LXV Amin: Lit.: P.M. Markwardt et al., Pharmazie 22, 465 (1967).
60		cHept	4-CO ₂ CH ₃	rac	0,33 (B)	kyselina: LXV Amin: Lit.: M.O. Nair, C.M. Basigh, J. Org. Chem. 38, 2185 (1973).
61		cHept	3-CH ₃	rac	0,19 (B)	kyselina: LXV Amin: Aldrich
62		cHept	2-NO ₂	rac	0,39 (E)	kyselina: LXV Amin: Lit.: EP 373 891

Tabuľka 3 pokračovanie

Pr.	Z	D	X	I	R _f /resp./	vých. met. /pr./
63		cHept	3-NO ₂	rac	0,28 (E)	kyselina: LXV Amin: Aldrich
64		cHept	4-NO ₂	rac	0,21 (B)	kyselina: LXV Amin: Aldrich
65		cHept	3-Cl	rac	0,75 (D)	kyselina: LXV Amin: Aldrich
66		cHept	3-Cl	rac	0,71 (D)	kyselina: LXV Amin: Lancaster
67		cHept	4-Cl	rac	0,61 (D)	kyselina: LXV Amin: Aldrich
68		cPent	H	rac	0,28 (D)	kyselina: LXI Amin: Aldrich

Príklad 69

N-(2-Hydroxybenzyl)amid kyseliny 2-(R,S)-[4-(2,4-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro- α -karbolin-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej

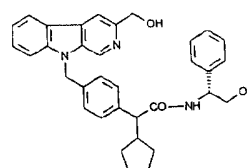


0,60 g zlúčeniny z príkladu 58 sa v 3 ml metylalkoholu a 0,6 ml vody pod argónom ako ochranným plynom zahrieva k varu pod spätným chladičom s 33 mg paládia (10 % na živočíšnom uhlí) a 33 mg monohydrátu kyseliny p-toluénsulfónovej počas 22 hodín. Pri neúplnej reakcii (DC kontrola, dichlórmetán/metylalkohol = 50 : 1) sa pridá ešte raz 33 mg paládia (10 % na živočíšnom uhlí) a 33 mg monohydrátu kyseliny p-toluénsulfónovej a varí sa počas ďalších 24 hodín pod spätným chladičom. Katalyzátor sa potom za horúca odsaje, premyje sa väčším množstvom horúceho metylalkoholu a filtrát sa odparí. Po usušení za vysokého vákuu nad oxidom fosforečným sa získa 0,52 produktu.

R_f = 0,33 (dichlórmetán/metylalkohol = 50 : 1).

Príklad 70

N-(R)-Fenylglycinolamid kyseliny 2-(R,S)-2-[4-(3-hydroxy-metyl- β -karbolin-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej



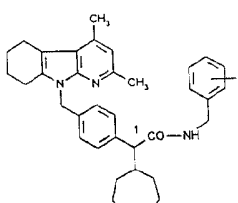
500 mg (0,868 mmól) zlúčeniny z príkladu 31 sa pod argónovou atmosférou pri teplote 0 °C zmieša po kvapkách v 5 ml bezvodého tetrahydrofuránu po kvapkách s 1,737 ml (1,737 mmól) 1 M roztoku lítiummalonátu v tetrahydrofuráne a potom sa mieša počas 4 hodín pri teplote 20 °C. Reakčný roztok sa potom opatrne zmieša s 5 ml vody a pomocou 2 M vodnej kyseliny chlorovodíkovej sa okyslí na pH asi 2. Vodná fáza sa niekoľkokrát extrahuje dietyléterom a dichlórmetánom, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a odparí sa. Surový produkt sa chromatograficky čistí na silikagéli 60 (Merck, dichlórmetán až dichlórmetán/metylalkohol = 50 : 1).

Výtazok: 0,12 g

$R_f = 0,26$ (dichlórmetán/etylalkohol = 20 : 1).

Zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 4, sa vyrabia analogicky, ako je opísané v príklade 70.

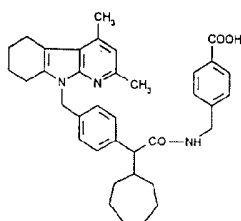
Tabuľka 4



Pr.	Y	1	R_f (rozp.)	východ. materiál
71	4-CH ₂ OH	rac	0,47 (C)	př. č. 60
72	3-CH ₂ OH	rac	0,26 (C)	př. č. 59

Príklad 73

N-(4-Karboxybenzyl)amid kyseliny 2-(R,S)-2-[4-(2,4-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro-α-karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cykloheptyl-octovej



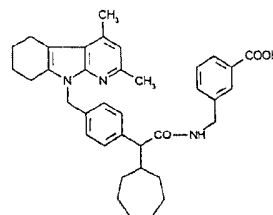
0,325 g (0,55 mmól) zlúčeniny z príkladu 60 sa nechá reagovať počas 18 hodín s 0,5 ml vodného 2 M hydroxidu sodného v 3 ml metylalkoholu pri teplote 60 °C. Keď ešte reakcia nie je podľa chromatografie na tenkej vrstve (rozpúšťadlo F) skončená, pridá sa ďalších 0,5 ml vodného 2 M hydroxidu sodného v 1 ml metylalkoholu a teraz sa varí počas 24 hodín pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa potom ochladí, okyslí sa 1 M kyselinou chlorovodíkovou na pH asi 4 a vypadnutá zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a zmesou petroléteru a dietyléteru (5 : 1) a za vysokého vákuu sa nad oxidom fosforečným zbaví zvyškov rozpúšťadiel.

Výtazok: 0,154 g

$R_f = 0,50$ (dichlórmetán/metylalkohol/kyselina octová = 90 : 10 : 2).

Príklad 74

N-(3-Karboxybenzyl)amid kyseliny 2-(R,S)-2-[4-(2,4-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro-α-karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cykloheptyl-octovej

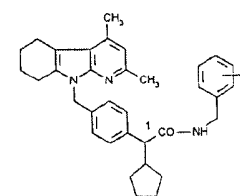


Analogicky, ako je opísané v príklade 73, sa dá vyrobiť v názve uvedená zlúčenina zo zlúčeniny z príkladu 59.

$R_f = 0,27$ (dichlórmetán/etylalkohol = 20 : 1).

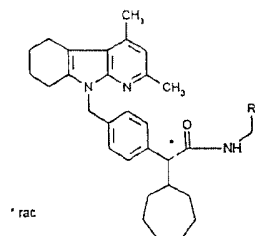
Analogicky, ako je opísané v príklade 1, sa vyrabia zlúčeniny, uvedené v nasledujúcich tabuľkách 5, 6, 7, 8, 9 a 10.

Tabuľka 5



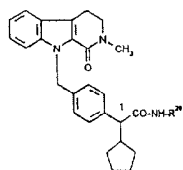
Pr.	Y	1	T.t. (°C)	Východiskový materiál
75	3-OH	rac	177 - 178	karb. kys.: pr. LXII amin: US 4 368 250
76	4-OH	rac	183 - 184	karb. kys.: pr. LXII amin: lit.: Hartmann a Klinman, Biochemistry 30, 4605 (1991)

Tabuľka 6



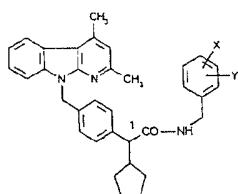
Pr.	R ⁵	R_f /rozp./	vých. mat.
77		0,20 (C)	kyselina: LXV Amin Aldrich
78		0,12 (C)	kyselina: LXV Amin Aldrich
79		0,19 (C)	kyselina: LXV Amin Aldrich
80		0,24 (D)	kyselina: LXV Amin Aldrich

Tabuľka 7



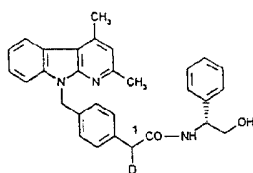
Pr.	I	-R ²³	R _F /rosp./	vých. mat.
81	rac		0,10 (P)	kyseľina: LXXXIX Amin: Aldrich
82	rac		0,23 (P)	kyseľina: LXXXIX Amin: Aldrich

Tabuľka 8



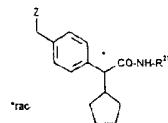
Pr.	I	X	Y	t.t. / ^o C/ R _F (rosp.)	MS (FAB)	vých. mat. a) literatúra b) firma c) podľa pr.
83	rac	3-OCH ₃	4-OCH ₃	179 0,50 (A)	562 (100%) 154 (80%)	kyseľina: LXI Amin: Aldrich
84	rac	3-CH ₃	5-CH ₃	212 0,60 (B)	530 (100%)	kyseľina: LXI Amin: Enka-Chemie
85	rac	3-Cl	5-Cl	212 0,18 (X)	572 (100%) 196 (50%)	kyseľina: LXI Amin: Maybridge
86	rac	3-OH	4-OH	137 0,39 (A)	514 (100%) 307 (60%)	kyseľina: LXI Amin: Aldrich
87	rac	3-OCH ₃	4-OH	135 0,65 (A)	548 (80%) 154 (100%)	kyseľina: LXI Amin: Aldrich

Tabuľka 9



Pr.	I	D	t.t. / ^o C/ R _F (rosp.)	MS (FAB)	vých. mat. a) literatúra b) firma c) podľa pr.
88	rac	iPr	210 0,37/0,31 (A)	506 (100%) 154 (60%)	kyseľina: LXXXII
89	rac	iBu	- 0,30 (A)	520 (100%) 154 (50%)	kyseľina: LXXX

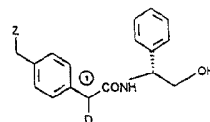
Tabuľka 10



Pr.	-Z	-R ²¹	t.t. / ^o C/ R _F (rosp.)	vých. mat. /pr./
90			188-189	LXXXIX
91			0,014 (F)	LXXXIX
92			207-208	XC
93			211-212	XC

Zlúčeniny, uvedené v tabuľke 11, sa vyrobia analogicky ako je opísané v príkladoch 1, 2 a 3.

Tabuľka 11



Pr.	Z	D	(1)	t.t. / ^o C/ R _F (rosp.)	MS (FAB)	vých. mat. /pr./
94		cHept	S	0,23 (B)		27
95		cHept	R	0,17 (B)		27
96		cPent	S	0,29 (A)		20
97		cPent	R	0,29 (A)		20
98		cHex	S	0,23 (D)		38

Tabuľka 11 pokračovanie

Pr.	Z	D	1	t. t. β_c / R_f /rozp./	MS (FAB)	vých. mat. /pr./
99		cHex	R	0,21 (D)		38
100		iPr	S	208°C	506 (100 %) 154 (40 %)	88
101		iPr	R	204°C	506 (100 %) 154 (40 %)	88
102		iBu	S	182°C		89
103		iBu	R	206°C		89
104		cPent	rac	0,34 (C)		CV
105		cPent	rac	0,44 (E) 0,56		CVI

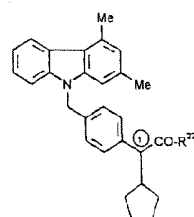
Pr.	Z	D	1	t. t. β_c / R_f /rozp./	MS (FAB)	vých. mat. /pr./
106		cPent	S	0,56 (E)	586 (100 %) 154 (94 %)	CVI
107		cPent	R	0,44 (E)		CVI
108		cPent	rac	0,26 (E) 0,31		CVII
109		cPent	S	0,55 (C)		CVII
110		cPent	R	0,57 (C)		CVII
111		cPent	rac	0,45 (C)		CVIII
112		cPent	rac	0,4 C		CIX
113		cPent	rac	0,37 C		CX

Tabuľka 11 pokračovanie

Pr.	Z	D	1	t. t. β_c / R_f /rozp./	MS (FAB)	vých. mat. /pr./
114		cPent	S	0,37 (C)		CX
115		cPent	R	0,37 (C)		CX
116		cPent	diaA	194°C		81
117		cPent	diaB	137°C		81

Zlúčeniny, uvedené v tabuľke 12, sa vyrobia analogicky ako je opísané v príkladoch 1, 2 a 3.

Tabuľka 12



Pr.	1	R ²¹	t. t. β_c / R_f /rozp./	MS (FAB)	vých. mat. /pr./
118	rac		0,82 (C)	574 (100 %)	LXI
119	rac		0,57 (C) 0,62	576 (100 %)	LXI
120	rac		0,43 (C) 0,48		LXI

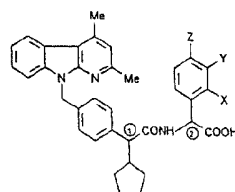
Tabuľka 12 pokračovanie

Pr.	①	R ²²	t. t. / R _f / /rozp./	MS (FAB)	vých. mat. /pr./
121	rac		0,52 (C)		LXI
122	rac		0,47 (C)		LXI
123	rac		0,17 (D) 0,32		LXI
124	rac		0,43 (C)		LXI

Pr.	①	R ²²	t. t. / R _f / /rozp./	MS (FAB)	vých. mat. /pr./
125	rac		0,57 (C)		LXI
126	rac		0,41 (C)		LXI
127	rac		0,14 (C)		137
128	S		187°C	548 (100 %) 154 (80 %) 137 (85 %)	LXI

Zlúčeniny, uvedené v tabuľke 13, sa vyrobia analogicky ako je opísané v príklade 73.

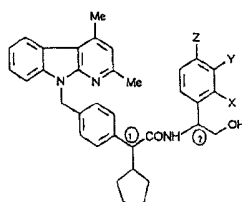
Tabuľka 13



Pr.	①	X	Y	Z	t. t. / R _f / /rozp./	vých. mat. /pr./
129	rac/rac	H	H	H	0,15 (S)	118
130	rac/rac	H	OH	H	0,18 (T) 0,24	119
131	rac/rac	H	H	OH	0,68 (S) 0,76	120
132	rac/rac	OH	H	H	0,16 (T) 0,24	121

Zlúčeniny, uvedené v tabuľke 14, sa vyrobia analogicky ako je opísané v príklade 70.

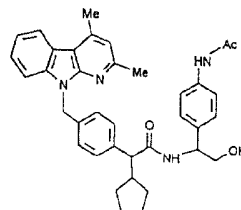
Tabuľka 14



Pr.	①	X	Y	Z	t. t. / R _f / /rozp./	vých. mat. /pr./
133	rac/rac	H	OH	H	0,30 (A)	119
134	rac/rac	H	H	OH	0,25 (A)	120
135	rac/rac	OH	H	H	0,33 (A)	121
136	rac/rac	H	OH	OH	0,23 (A)	122
137	rac/rac	H	H	NH ₂	0,31 (C)	125

Príklad 138

N-[1-(R,S)-1-(4-Acetamido-fenyl)-2-hydroxyetyl]amid kyseliny 2-(R,S)-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej



Časť A)

0,60 g (1,10 mmól) zlúčeniny z príkladu 137 sa v 10 ml dichlórmetánu zmieša s 192 μ l (3,29 mmól) trietylamiínu a

potom sa pri teplote 0 °C privedie k reakcii so 70 μ l (0,99 mmól) acetylchloridu. Po trojhodinovom miešaní, pri ktorom stúpne reakčná teplota na 20 °C, sa postupne zmes vytrepe 1 M kyselinou chlorovodíkovou, 0,1 M vodným hydroxidom sodným a vodou, organická fáza sa vysuší síranom horečnatým a odparí sa.

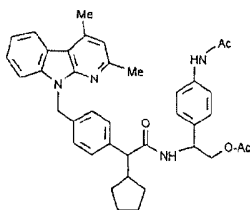
Časť B)

Takto získaný surový produkt má v hmotovom spektre (FAB) dvojnásobnú acetyláciu (631, 57 %, $M^+ + H/653$, $M^+ + Na$). Preto sa nechá reagovať pri teplote 20 °C počas jednej hodiny v 6 ml metylalkoholu s 2 M hydroxidom sodným. Hodnota pH sa potom nastaví pomocou 1 M kyseliny chlorovodíkovej na 2 a získaná zmes sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej. Organická fáza sa premyje vodou do neutrálnej reakcie, vysuší sa síranom horečnatým a vo vákuu sa odparí. Po vysušení za vysokého vákuu sa získa 0,28 g produktu.

$R_f = 0,17$ (dichlórmetán/etylalkohol = 20 : 1).

Príklad 139

N-[1-(R,S)-1-(4-Acetamido-fenyl)-2-acetoxyetyl]amid kyseliny 2-(R,S)-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej

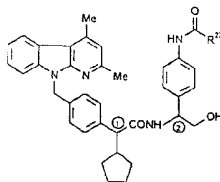


Keď sa nechá reagovať zlúčenina z príkladu 137, analogicky ako je uvedené v časti A) príkladu 138, so 4 ekvivalentmi trietylamínu a acetylchloridu, získa sa v názve uvedená zlúčenina.

$R_f = 0,56$ (dichlórmetán/etylalkohol = 20 : 1).

Zlúčeniny, uvedené v tabuľke 15, sa získajú analogicky ako je opísané v príklade 138.

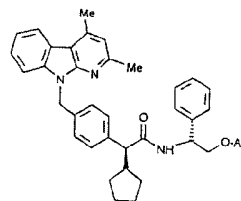
Tabuľka 15



Pr.	1/2	R ²³	T. t. (°C) R _f (rozp.)	Východiskový materiál z pr. č.
140	rac/rac	nBu	0.49 (A)	137
141	rac/rac	Et	0.81 (U)	137

Príklad 142

N-[1-(R)-1-Fenyl-2-acetoxy-etyl]amid kyseliny 2-(S)-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej

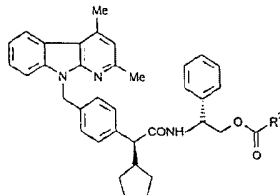


4,5 g (8,46 mmól) zlúčeniny z príkladu 2 sa suspenduje v 300 ml dichlórmetánu, zmieša sa s 2,05 ml (25,4 mmól) pyridínu a 1,82 ml (25,4 mmól) acetylchloridu v 30 ml dichlórmetánu a reakčná zmes sa nechá reagovať počas 20 hodín pri teplote 20 °C. Vsádzka sa potom extrahuje pufrom (Merck) s pH = 2 a vodou, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a odparí sa. Po rozmiešaní s metylalkoholom a nasledujúcim usušením za vysokého vákuu nad oxidom fosforečným sa získa 3,6 g produktu.

$R_f = 0,62$ (petroléter/etylacetát = 1 : 1).

Zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 16, sa vyrábajú analogicky, ako je opísané v príklade 142.

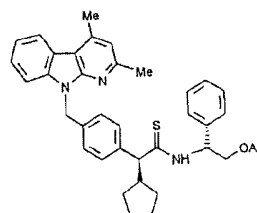
Tabuľka 16



Pr.	R ²⁴	t. t. °C/ R _f /rozp./	vých. nat. /pr./
143	-Et	0,25 (D)	2
144	-CH ₂ OAc	0,29 (D)	2
145	-CH ₂ OCH ₂ Ph	0,27 (D)	2
146	cis-(CH ₂) ₇ -Z-CH=CH-(CH ₂) ₇ CH ₃	0,52 (D)	2
147	-(CH ₂) ₁₄ -CH ₃	0,69 (G)	2
148	-Ph	0,65 (C)	2
149			2
150	-tBu	0,38 (C)	2

Príklad 151

N-[1-(R)-1-Fenyl-2-acetoxy-etyl]amid kyseliny 2-(S)-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-thiooctovej



1,5 g (2,6 mmól) zlúčeniny z príkladu 142 sa v 50 ml dioxánu zmieša s 1,27 g (3,13 mmól) 2,4-bis-(4-metoxifenyl)-1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfidu (Lawessonova reagens) a reakčná zmes sa zahrieva počas 5 hodín k varu pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa potom vo vákuu odparí do sucha a chromatograficky sa čistí na silikagéli MATREX^{TR} Silica Si (Amicon, Grace Company/20 μ /MPLC-stĺpec/dichlórmetán : etylalkohol = 100 : 1).

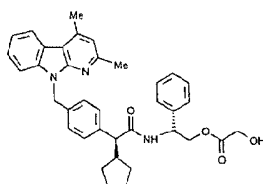
Výťažok: 665 mg

R_f = 0,53 (petroléter/etylacetát = 2 : 1)

MS (FAB): m/z = 612 (4 %, $[M + Na]^+$, 590 (100 %, $[M + H]^+$, 529 (19 %, $M^+ - AcOH$).

Príklad 152

N-[1-(R)-1-Fenyl-2-[(2-hydroxy-acet)-oxy]-etyl]amid kyseliny 2-(S)-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej

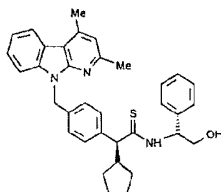


1,45 g (2,13 mmól) zlúčeniny z príkladu 145 sa hydrogenuje v 100 ml tetrahydrofuránu na paládiu (5 % na živočíšnom uhlí) pri teplote 20 °C a za normálneho tlaku vodíkom. Po 18 hodinách sa vsádzka odsaje cez kremelinu, premyje sa niekoľkokrát metylalkoholom a dichlórmetánom a spojené organické roztoky sa odparia. Získaný pevný zvyšok sa rozmieša s pentánom, odsaje sa a za vysokého vákuu sa zbaví zvyškov rozpúšťadiel.

R_f = 0,31 (petroléter/etylacetát = 1 : 1).

Príklad 153

N-[1-(R)-1-Fenyl-2-hydroxy-etyl]-amid kyseliny 2-(S)-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-tiooctovej

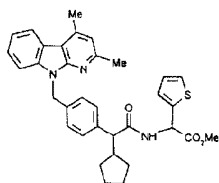


V názve uvedená zlúčenina sa získa analogicky ako je opísané v príklade 73 zo zlúčeniny z príkladu 151 v DME ako rozpúšťadle pri teplote 20 °C.

R_f = 0,24 (dichlórmetán/etylalkohol = 50 : 1).

Príklad 154

N-[1-(Tién-2-yl)-1-metoxycarbonyl-metyl]-amid kyseliny 2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej

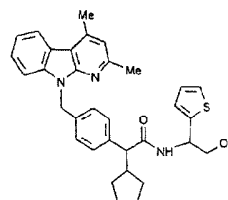


V názve uvedená zlúčenina sa vyrobí analogicky ako je uvedené v príkladoch 1, 2 a 3 zo zlúčeniny z príkladu LXII a (R,S)-(tién-2-yl)-glycínmetylesteru.

R_f = 0,67 (dichlórmetán/etylalkohol = 20 : 1).

Príklad 155

N-[1-(Tién-2-yl)-2-hydroxy-etyl]-amid kyseliny 2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej

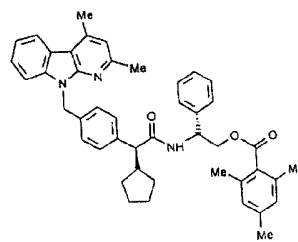


V názve uvedená zlúčenina sa vyrobí analogicky ako je opísané v príklade 70 zo zlúčeniny z príkladu 154.

R_f = 0,21 (dichlórmetán/etylalkohol = 50 : 1).

Príklad 156

N-[1-(R)-1-Fenyl-2-(2,4,6-trimetyl-benzoyloxy)-etyl]-amid kyseliny 2-(S)-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej

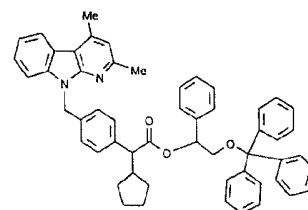


V názve uvedená zlúčenina sa vyrobí analogicky ako je opísané v príklade 142 zo zlúčeniny z príkladu 2.

R_f = 0,26 (rozpušťadlo D).

Príklad 157

[(R,S)-1-Fenyl-trifenylmetyloxy-etyl]-ester kyseliny 2-(R,S)-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej



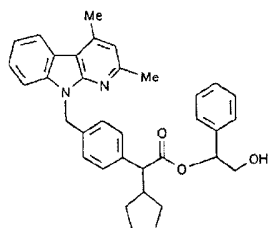
1,0 g (2,42 mmól) zlúčeniny z príkladu LXI sa nechá reagovať počas 2 hodín pri teplote -30 °C v 30 ml dimetylformamidu s 1 ml (7,27 mmól) trietylaminu a 206 μ l (2,67 mmól) mezylochloridu, potom sa po kvapkách zmieša s roztokom 1,1 g (2,9 mmól) zlúčeniny z príkladu CXI a 296 mg (2,42 mmól) DMAP v 10 ml dimetylformamidu a reakčná zmes sa mieša asi počas 20 hodín za pozvoľného zahrievania na teplotu 20 °C. Kvôli spracovaniu sa zmes potom rozmieša so zmesou dietyléteru a vody, fáza sa rozdelí a organická fáza sa extrahuje 1 M vodným hydroxidom sodným a premyje sa vodou. Organická fáza sa potom vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého a nakoniec sa odparí za vysokého vákuu.

Výtěžok: 1,0 g

 $R_f = 0,44$ (petroléter/etylacetát = 5 : 1).

Príklad 158 a 159

[1-(R,S)-1-fenyl-2-trifenylmetyloxy-etyl]-ester kyseliny 2-(R,S)-2-[2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl]-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej



1,0 g (1,29 mmól) zlúčeniny z príkladu 157 sa počas 48 hodín mieša pri teplote 20 °C v 10 ml tetrahydrofuránu a 5 ml vody s 5 ml kyseliny trifluóroctovej. Potom sa vsádzka rozmieša s 300 ml dietyléru a 200 ml vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, fáza sa po skončení vyvíjania oxidu uhličitého oddelí, organická fáza sa extrahuje pufrom pH = 7 (Merck) a vysuší sa pomocou bezvodého síranu hořečnatého. Po odparení rozpúšťadla vypadne surový produkt, ktorý sa chromatograficky čistí na silikagéli (Merck, petroléter/etylacetát = 5 : 1) a rozdelia sa diastereoméry.

Racemický diastereomér A)

Výtěžok: 300 mg

 $R_f = 0,54$ (petroléter/etylacetát = 2 : 1)

Racemický diastereomér B)

Výtěžok: 320 mg

 $R_f = 0,42$ (petroléter/etylacetát = 2 : 1).

Zlúčeniny, uvedené v nasledujúcej tabuľke 17, sa vyrobia analogicky ako je opísané v príkladoch 1, 2 a 3.

Tabuľka 17

Pr.	Z	poloha	①	D	R_f / rozp. /	MS	vých. mat. / pr. /
155		P	-	H	0,30 (C)	FAB: 482 (100 %)	CLX.I
161		P	rac	d'rac	0,58 (C)	FAB: 506 (100 %)	CLX.II
162		P	S	d'rac	0,38 (C)		CLX.II
163		P	-	H	0,30 (C)	FAB: 482 (100 %)	CLX.I
164		P	rac	d'rac	0,58 (C)	FAB: 506 (100 %)	CLX.II
165		P	S	d'rac	0,38 (C)		CLX.II
166		P	-	H	0,30 (C)	FAB: 482 (100 %)	CLX.I
167		P	rac	d'rac	0,58 (C)	FAB: 506 (100 %)	CLX.II
168		P	S	d'rac	0,38 (C)		CLX.II

Tabuľka 17 pokračovanie

Pr.	Z	poloha	①	D	R_f / rozp. /	MS	vých. mat. / pr. /
168		P	rac	d'rac	0,58 (C)	FAB: 518 (100 %)	CLX.II
169		P	-	H	0,30 (C)	FAB: 482 (100 %)	CLX.I
170		P	rac	d'rac	0,58 (C)	FAB: 506 (100 %)	CLX.II
171		P	S	d'rac	0,38 (C)		CLX.II
172		P	-	H	0,30 (C)	FAB: 482 (100 %)	CLX.I

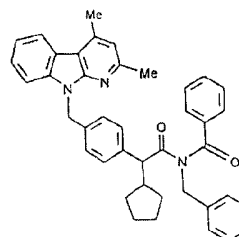
Pr.	Z	poloha	①	D	R_f / rozp. /	MS	vých. mat. / pr. /
173		P	rac	d'rac	0,58 (C)	FAB: 518 (100 %)	CLX.II
174		P	-	H	0,30 (C)	FAB: 482 (100 %)	CLX.I
175		P	rac	d'rac	0,58 (C)	FAB: 506 (100 %)	CLX.II
176		P	S	d'rac	0,38 (C)		CLX.II

Pr.	Z	poloha	①	D	R_f / rozp. /	MS	vých. mat. / pr. /
177		P	rac	B			CLX.I
178		P	rac	Me			CLX.I
179		P	rac	n'rac			CLX.II
180		P	d'rac	n'rac			CLX.II

Pr.	Z	poloha	①	D	R_f / rozp. /	MS	vých. mat. / pr. /
181		P	rac	d'rac			CLX.II
182		P	rac	Me			CLX.II
183		P	d'rac	Me			CLX.II
184		P	rac	Me			CLX.II

Príklad 185

[N-Benzyl-N-benzoyl]-amid kyseliny 2-(R,S)-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej

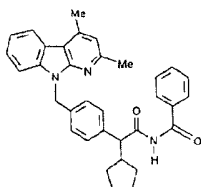


2,0 g (4,8 mmól) zlúčeniny z príkladu LXI sa nechá reagovať počas jednej hodiny v bezvodom dimetylformamide pri teplote -30°C s 0,74 ml (5,3 mmól) trietylaminu a 0,41 ml (5,3 mmól) mezylochloridu. Potom sa pri teplote -30°C prikvapá roztok 1,07 g (5,1 mmól) N-benzyl-benzamidu a 1,42 ml (10,2 mmól) trietylaminu v 10 ml bezvodého dimetylformamidu a za pozvoľného zahrievania na teplotu 20°C sa mieša počas 16 hodín. Reakčná zmes sa rozmieša s dietyléterom a vodou, fázy sa rozdelia a vodná fáza sa po nastavení hodnoty pH na 4 a 7 premyje. Spojené organické roztoky sa odparia a chromatograficky sa čistia na silikagéli 60 (Merck, najprv dichlórmetán/etylalkohol = 60 : 1, potom petroléter/etyl- acetát = 4 : 1).

$R_f = 0,58$ (petroléter/etylacetát = 2 : 1).

Príklad 186

N-Benzoyl-amid kyseliny 2-(R,S)-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej

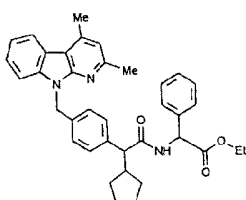


2,0 g (3,3 mmól) zlúčeniny z príkladu 185 sa asi počas 40 hodín nechá reagovať v dioxáne na 2 g paládia na živočišnom uhlí (5 %) pri teplote 20°C za tlaku vodíka asi 0,1 MPa. Potom sa katalyzátor odsaje na Seitz-filtri, premyje sa dioxánom a filtrát sa odparí. Surový produkt sa pri teplote 60°C rozmieša s metylalkoholom a pri teplote 20°C sa od-saje, premyje sa studeným metylalkoholom a vo vákuu sa usuší nad oxidom fosforečným.

$R_f = 0,49$ (petroléter/etylacetát = 2 : 1).

Príklad 187

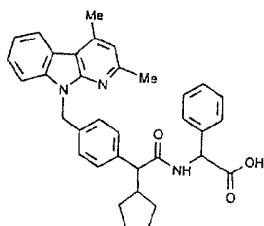
N-[1-(R,S)-1-Fenyl-1-etoxy-1-etoxykarbonyl-metyl]-amid kyseliny 2-(R,S)-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej



V názve uvedená zlúčenina sa vyrobí analogicky ako je opísané v príkladoch 1, 2 a 3 zo zlúčeniny z príkladu LXI.

Príklad 188

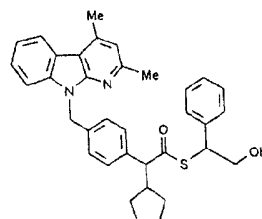
N-[1-(R,S)-1-Fenyl-karboxy-metyl]-amid kyseliny 2-(R,S)-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej



V názve uvedená zlúčenina sa vyrobí analogicky ako je opísané v príklade 73 zo zlúčeniny z príkladu 187.

Príklad 189

[1-(R,S)-2-Hydroxy-1-fenyl-etyl]-ester kyseliny 2-(R,S)-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-tiooctovej



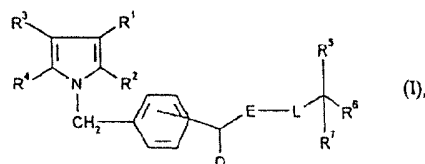
1 g (2,42 mmól) zlúčeniny z príkladu LXI sa pri teplote -30°C nechá reagovať v 30 ml dimetylformamidu počas jednej hodiny s 1 ml (7,27 mmól) trietylaminu a 206 μl (2,67 mmól) mezylochloridu. Potom sa pri uvedenej teplote prikvapá roztok 1- (R,S)-1-fenyl-2-hydroxy-tioetanolu v 10 ml dimetylformamidu a mieša sa ďalšiu hodinu. Kvôli spracovaniu sa reakčná zmes vmieša do dietyléteru a vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáza sa premyje pufrom pH = 2 a potom pH = 7, vysuší sa síranom horečnatým a odparí sa. Surový produkt sa čistí na silikagéli 60 (Merck, petroléter/etylacetát = 5 : 1).

Výtazok: 660 g

$R_f = 0,58$ (petroléter/etylacetát = 2 : 1).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu všeobecného vzorca (I)



v ktorom

R^1 a R^2 tvoria pyridylový kruh, ktorý je prípadne substitúovaný 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi substituentmi; R^3 a R^4 vrátane dvojitej väzby, ktorá ich spája, tvoria fenyl-ový kruh alebo šesťčlenný cykloalkénový kruh, pričom každý z týchto kruhov môže byť prípadne substitúovaný 1 až 3 rovnakými substituentmi, pričom,

uvedené substituenty na pyridylovom, fenyl-ovom alebo cykloalkénovom kruhu sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej atómy fluóru, chlóru alebo brómu, trifluórmetyl-ovú skupinu, karboxylovú skupinu, hydroxylovú skupinu, lineárnu alebo rozvetvenú alkoxylovú skupinu obsahujúcu od 1 do 4 atómov uhlíka, lineárnu alebo rozvetvenú alkoxykarbonylovú skupinu obsahujúcu v alkoxylovej časti od 1 do 4 atómov uhlíka, prípadne substitúovanú lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, v ktorej sú prípadné substituenty vybrané zo skupiny zahrnujúcej hydroxylovú skupinu a lineárne alebo rozvetvené alkoxylové skupiny obsahujúce až 3 atómy uhlíka,

D znamená atóm vodíka, cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 4 až 12 uhlíkových atómov alebo lineárnu, alebo roz-

vetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu až 12 uhlíkových atómov,

E znamená skupinu -CO- alebo -CS-,

L znamená skupinu všeobecného vzorca -NR⁹, v ktorej R⁹ znamená vodíkový atóm alebo lineárnu, alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu až 6 uhlíkových atómov, ktorá je prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou alebo fenylovou skupinou,

R⁵ znamená fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo skupiny zahrnujúcej nitroskupinu, karboxylovú skupinu, atómy halogénov, kyanoskupinu alebo lineárnu, alebo rozvetvenú alkenylovú skupinu obsahujúcu od 2 do 6 atómov uhlíka, lineárnu alebo rozvetvenú alkoxykarbonylovú skupinu obsahujúcu v alkoxylovej skupine od 1 do 6 uhlíkových atómov, alebo prípadne substituovanú lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu od 1 do 6 uhlíkových atómov, pričom uvedené prípadné substituenty alkylovej skupiny sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej hydroxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, lineárnu alebo rozvetvenú alkoxylovú skupinu obsahujúcu od 1 do 6 atómov uhlíka, lineárnu, alebo rozvetvenú alkoxykarbonylovú skupinu zahrnujúcu v alkoxylovej časti od 1 do 6 uhlíkových atómov,

alebo je uvedený fenylový kruh, ďalej prípadne substituovaný skupinou vzorca -OR¹⁰ alebo -NR¹¹R¹², v ktorej

R¹⁰ znamená vodíkový atóm alebo priamu, alebo rozvetvenú alkylovú alebo alkenylovú skupinu so vždy až 6 uhlíkovými atómami a

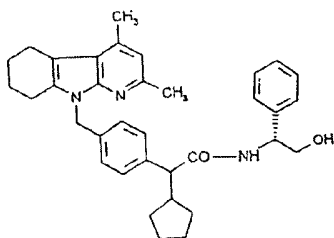
R¹¹ a R¹² sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú fenylovú skupinu, vodíkový atóm alebo priamu, alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami, alebo znamenajú priamu alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne substituovaná skupinou vzorca -NR¹³R¹⁴, pričom

R¹³ a R¹⁴ sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo priamu, alebo rozvetvenú acylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami,

R⁶ znamená lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu až 6 uhlíkových atómov, ktorá je prípadne substituovaná hydroxylovou skupinou a

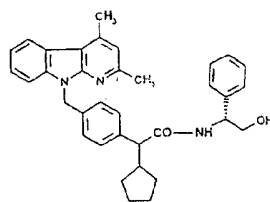
R⁷ znamená vodíkový atóm, alebo ich izoméry, alebo soli.

2. Derivát cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), ktorým je N-[(R)-fenylglycinolamid] kyseliny 2-[4-(2,4-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro- α -karbolín-9-yl)metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej vzorca



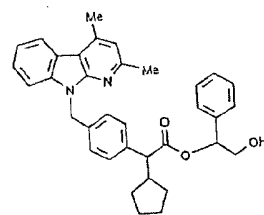
a jeho soli

3. Derivát cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), ktorým je N-[(R)-fenylglycinolamid] kyseliny 2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej vzorca



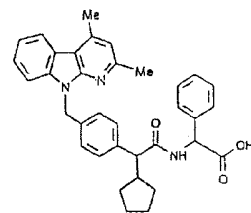
a jeho soli.

4. Derivát cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), ktorým je [1-(R,S)-1-fenyl-2-hydroxy-etyl]-ester kyseliny 2-(R,S)-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej vzorca



a jeho soli.

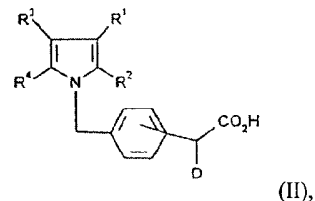
5. Derivát cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), ktorým je [N-(1-(R,S)-1-fenyl-2-karboxy-metyl)-amid kyseliny 2-(R,S)-2-[4-(2,4-dimetyl- α -karbolín-9-yl)-metyl-fenyl]-2-cyklopentyl-octovej vzorca



a jeho soli.

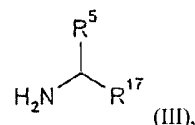
6. Deriváty cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu podľa niektorého z nárokov 1 až 5 na použitie ako liečivo.

7. Spôsob výroby derivátov cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu podľa niektorého z nárokov 1 až 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa karboxylové kyseliny všeobecného vzorca (II)



(II),

v ktorom majú R¹, R², R³, R⁴ a D v nároku 1 uvedený význam, amidujú so zlúčeninami všeobecného vzorca (III)



(III),

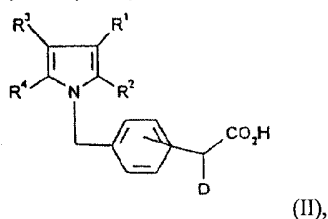
v ktorom má R⁵ v nároku 1 uvedený význam a

R^{17} má význam uvedený pre R^6 , ale neznamená karboxylovú skupinu, v inertnom rozpúšťadle a za prítomnosti báz a/alebo pomocných látok a prípadne sa funkčné skupiny menia hydrolýzou, esterifikáciou alebo redukciou.

8. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ako účinnú látku obsahuje aspoň jeden derivát cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu všeobecného podľa niektorého z nárokov 1 až 5.

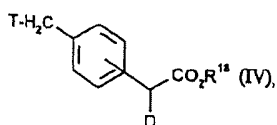
9. Použitie derivátov cykloalkano-indolu a cykloalkano-azaindolu podľa niektorého z nárokov 1 až 5 na výrobu liečiv.

10. Karboxylové kyseliny všeobecného vzorca (II)



v ktorom majú substituenty významy uvedené v nároku 1.

11. Spôsob výroby karboxylových kyselín podľa nároku 10, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca (IV)

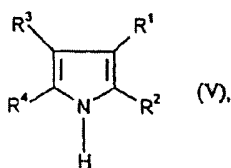


v ktorom má D v nároku 1 uvedený význam,

T znamená typickú odštiepiteľnú skupinu, ako je napríklad chlór, bróm, jód, tosylát alebo mesylát, výhodne bróm a

R^{18} znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

so zlúčeninami všeobecného vzorca (V)



v ktorom majú R^1 , R^2 , R^3 a R^4 v nároku 1 uvedený význam, v inertných rozpúšťadlách a za prítomnosti bázy.

Koniec dokumentu
